

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.

Liofilizowany proszek o barwie od białej do bladożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi

Rak piersi z przerzutami

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

- w monoterapii do leczenia tych pacjentów, którzy otrzymali dotychczas co najmniej dwa schematy chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. Uprzednio stosowane schematy chemioterapii muszą zawierać przynajmniej antracykliny i taksany, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których nie powiodła się hormonoterapia, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia.
- w skojarzeniu z paklitakselem 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

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

- po operacji, chemioterapii (neoadiuwantowej lub adiuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana) (patrz punkt 5.1.).
- po chemioterapii adiuwantowej z 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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Przed podaniem produktu leczniczego należy sprawdzić etykiety, aby mieć pewność, że stosuje się prawidłową postać produktu (dożylną lub podskórną w stałej dawce), jaką zapisano. Postać dożylna produktu Herceptin nie jest przeznaczona do podawania podskórnego i należy podawać ja wyłącznie we wlewie dożylnym.

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

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

Dawkowanie

Rak piersi z przerzutami

Schemat trzytygodniowy

Zalecana początkowa dawka nasycająca wynosi 8 mg/kg masy ciała. Zalecana dawka podtrzymująca powtarzana w trzytygodniowych odstępach wynosi 6 mg/kg masy ciała, zaczynając trzy tygodnie po 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 (ChPL) paklitakselu lub docetakselu) i natychmiast po kolejnych dawkach produktu Herceptin, jeżeli poprzednio podana dawka produktu Herceptin była dobrze tolerowana.

Stosowanie w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy

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

Wczesne stadium raka piersi

Schemat trzytygodniowy i tygodniowy

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

Rak żołądka z przerzutami

Schemat trzytygodniowy

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

Rak piersi i rak żołądka

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. U chorych z rakiem piersi we wczesnym stadium nie zaleca się prowadzenia terapii przez okres dłuższy niż rok (patrz punkt 5.1).

Zmniejszenie dawki

W przeprowadzonych badaniach klinicznych nie zmniejszono 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 opóźnienia podawania paklitakselu, docetakselu lub inhibitora aromatazy, patrz odpowiednie ChPL.

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

Dawki pominięte

W przypadku pominięcia podania dawki o tydzień lub mniej, należy podać jak najszybciej zwykłą dawkę podtrzymującą (schemat tygodniowy: 2 mg/kg; schemat trzytygodniowy: 6 mg/kg). Nie czekać na następny zaplanowany cykl. Następne dawki podtrzymujące powinny być podawane odpowiednio po 7 lub 21 dniach zgodnie z cotygodniowym lub trzytygodniowym schematem podawania.

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

Szczególne grupy pacjentów

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa handlowa i numer serii podawanego produktu powinna być czytelnie wpisana (lub zakreślona) w dokumentacji pacjenta.

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.

Zaburzenia czynności serca

Zalecenia ogólne

Pacjenci poddani terapii produktem leczniczym Herceptin mają zwiększone ryzyko wystąpienia CHF (Klasa II–IV wg klasyfikacji NYHA, ang. New York Heart) lub bezobjawowej dysfunkcji serca. Zaburzenia te stwierdzono u pacjentów, u których stosowano Herceptin w monoterapii, w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem, zwłaszcza po chemioterapii zawierającej antracykliny (doksorubicynę lub epirubicynę). Nasilenie tych zaburzeń było umiarkowane lub duże i mogły one prowadzić do zgonu pacjenta (patrz punkt 4.8). Dodatkowo należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowych, np. z nadciśnieniem tętniczym, udokumentowaną chorobą wieńcową, niewydolnością serca, LVEF < 55 %, chorych w starszym wieku.

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 (EKG) i (lub) badaniem izotopowego bramkowania serca (MUGA) lub rezonansem magnetycznym. Kontrola chorych może pomóc w określeniu pacjentów, u których doszło do zaburzeń czynności serca. Ocenę kardiologiczną należy przeprowadzać wyjściowo, a następnie powtarzać ją co 3 miesiące w trakcie terapii oraz co 6 miesięcy po zakończeniu leczenia przez 24 miesiące od podania ostatniej dawki produktu Herceptin. Przed rozpoczęciem terapii produktem Herceptin należy dokonać dokładnej oceny korzyści i ryzyka.

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

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

Bezpieczeństwa kontynuacji lub wznowienia terapii produktem Herceptin u chorych, u których doszło do zaburzeń czynności serca, nie oceniono w prospektywnych badaniach klinicznych. Jeżeli wartość LVEF zmniejszy się w stosunku do wartości wyjściowej ≥ 10 punktów procentowych ORAZ wyniesie poniżej 50%, należy wstrzymać leczenie i powtórzyć pomiar LVEF w ciągu około 3 tygodni. Jeżeli nie dojdzie do poprawy frakcji wyrzutowej lub nastąpi jej dalsze zmniejszenie, lub wystąpi objawowa niewydolność serca, zdecydowanie zaleca się przerwanie podawania produktu Herceptin, chyba, że

korzyści dla danego pacjenta przeważają nad ryzykiem. Wszyscy tacy pacjenci powinni być konsultowani przez kardiologa i następnie obserwowani.

Jeżeli podczas leczenia produktem Herceptin rozwinie się objawowa niewydolność mięśnia sercowego, należy wdrożyć standardowe leczenie farmakologiczne. U większości chorych, u których wystąpiła niewydolność serca lub bezobjawowe zaburzenia czynności serca w trakcie fundamentalnych badań klinicznych, zaburzenie to ustąpiło po stosowaniu standardowej terapii w niewydolności serca składającej się z inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) lub blokera receptora angiotensyny (ARB) i beta-adrenolityka.

Większość pacjentów z objawami kardiologicznymi, którzy odnieśli kliniczne korzyści z leczenia produktem Herceptin kontynuowało leczenie i nie obserwowano dodatkowych zdarzeń sercowych.

Rak piersi z przerzutami

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

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

Wczesne stadium raka piersi

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

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

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 cyklofosfamid, a następnie taksan, oraz taksan, karboplatyna i Herceptin).

Na podstawie analizy 4 dużych badań klinicznych dotyczących terapii uzupełniającej chorych a raka piersi określono następujące czynniki ryzyka wystąpienia powikłań kardiologicznych: starszy wiek (> 50 lat), mała LVEF (< 55%) wyjściowo, przed rozpoczęciem lub w trakcie terapii paklitakselem, zmniejszenie LVEF o 10 – 15 punktów procentowych oraz stosowanie leków przeciw nadciśnieniu tętniczemu obecnie lub w przeszłości. U pacjentów poddanych terapii produktem Herceptin ryzyko wystąpienia zaburzeń kardiologicznych po zakończeniu chemioterapii było większe w przypadku stosowania większej dawki całkowitej antracykliny przed rozpoczęciem terapii produktem Herceptin oraz u pacjentów z nadwagą (indeks masy ciała [BMI] > 25 kg/m²).

Leczenie neoadiuwantowe – adiuwantowe

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

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

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

W badaniu fundamentalnym MO16432 produkt Herceptin podawano równocześnie z chemioterapią neoadiuwantową, zawierającą 3 cykle doksorubicyny (skumulowana dawka 180 mg/m²)

Częstość występowania objawowej dysfunkcji serca wyniosła 1,7 % w ramieniu, w którym stosowano produkt Herceptin.

Badanie fundamentalne BO22227 zostało zaprojektowane w celu wykazania równoważności (*non-inferiority*) leczenia produktem Herceptin w formie podskórnej wobec leczenia produktem Herceptin w formie dożylniej na podstawie dwóch równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych, PK i skuteczności leczenia (odpowiednio C_{trough} trastuzumabu przed podaniem dawki w cyklu 8 i współczynnik pCR podczas zabiegu radykalnego) (Patrz punkt 5.1. Charakterystyka Produktu leczniczego Herceptin w formie podskórnej). W badaniu fundamentalnym BO22227, Herceptin podawano jednocześnie z chemioterapią neoadiuwantową zawierającą 4 cykle epirubicyny (skumulowana dawka 300 mg/m²); przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 40 miesięcy częstość występowania zastoinowej niewydolności serca wyniosła 0,0% w ramieniu z Herceptin w formie dożylniej.

Doświadczenia kliniczne u chorych po 65 roku życia są ograniczone.

Reakcje związane z wlewem (IRRs) i nadwrażliwość

Raportowano ciężkie IRRs, związane z wlewem produktu Herceptin obejmujące duszność, nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, świsty, nadciśnienie, skurcz oskrzeli, tachyarytmię nadkomorową, zmniejszoną saturację tlenem, anafilaksję, zespół zaburzeń oddechowych, pokrzywkę i obrzęk naczyńioruchowy (patrz punkt 4.8). Można stosować premedykację, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia tych powikłań. Większość tych działań niepożądanych występuje podczas lub w ciągu 2,5 godziny od chwili rozpoczęcia pierwszego wlewu. Jeśli wystąpią objawy niepożądane związane z wlewem, wlew powinien zostać zatrzymany lub zwolniony, a pacjent powinien być obserwowany, aż do ustąpienia wszystkich stwierdzonych objawów (patrz punkt 4.2). W leczeniu tych objawów można stosować leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe, takie jak petydyna lub paracetamol, albo leki antyhistaminowe, takie jak difenhydramina. U większości pacjentów doszło do ustąpienia objawów i następnie otrzymali oni kolejne wlewy produktu Herceptin. W leczeniu poważnych reakcji

niepożądanych z powodzeniem stosowano leczenie wspomagające takie jak: tlenoterapia, leki z grupy agonistów receptora beta i kortykosteroidy. W rzadkich przypadkach reakcje te związane są z gwałtownym przebiegiem klinicznym kończącym się zgonem pacjenta. U pacjentów z dusznością spoczynkową, związaną z powikłaniami zaawansowanej choroby nowotworowej i chorobami towarzyszącymi, ryzyko powikłań kończących się zgonem związanych z wlewem może być zwiększone. Dlatego też tacy pacjenci nie powinni być leczeni produktem Herceptin (patrz punkt 4.3).

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

Objawy ze strony układu oddechowego

Po wprowadzeniu produktu Herceptin do obrotu zgłaszano występowanie ciężkich reakcji oddechowych związanych z podawaniem produktu (patrz punkt 4.8). Przypadki te czasem kończyły się zgonem pacjenta. Dodatkowo zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc obejmującej nacieki w płucach, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zapalenie płuc, 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 formalnych badań nad interakcjami leków. Nie obserwowano w badaniach klinicznych klinicznie istotnych interakcji pomiędzy produktem Herceptin a innymi równocześnie stosowanymi produktami leczniczymi.

Wpływ trastuzumabu na farmakokinetykę innych leków przeciwnowotworowych

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

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

Dane z badania JP16003, jednoramiennego badania produktu Herceptin (4 mg/kg dawka nasycająca *iv.* i 2 mg/kg *iv.* raz w tygodniu) i docetakselu (60 mg/m² *iv.*) u japońskich kobiet z MBC HER2-dodatnim, sugerują, że jednoczesne stosowanie produktu Herceptin nie miało wpływu na farmakokinetykę pojedynczej dawki docetakselu. Badanie JP19959 było badaniem dodatkowym badania BO18255 (ToGA) prowadzonym u japońskich mężczyzn i kobiet jako pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka w celu oceny farmakokinetyki kapecytabiny i cisplatyny stosowanymi z produktem Herceptin lub bez produktu Herceptin. Wyniki tego małego dodatkowego badania sugerowały, że ekspozycja na bioaktywne metabolity (np. 5-FU) kapecytabiny nie była

zmieniona przez jednoczesne stosowanie cisplatyny lub jednoczesne stosowanie cisplatyny z produktem Herceptin. Jednak sama kapecytabina wykazywała wyższe stężenie i dłuższy okres półtrwania w połączeniu z produktem Herceptin. Dane sugerują również, że farmakokinetyka cisplatyny nie była zmieniona pod wpływem jednoczesnego stosowania kapecytabiny lub jednoczesnego stosowania kapecytabiny z produktem Herceptin.

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

Wpływ leków przeciwnowotworowych na farmakokinetykę trastuzumabu

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

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

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

Jednoczesne stosowanie anastrozolu nie wpływa na farmakokinetykę trastuzumabu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

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

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

otrzymniu ostatniej dawki produktu Herceptin, powinna być poddana kontroli przez wielodyscyplinarny zespół lekarski.

Karmienie piersią

Badania postaci dożylniej 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 7 miesięcy od podania ostatniej dawki.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu trastuzumabu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Herceptin nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jednakże pacjentom, u których stwierdzono reakcje związane z wlewem (patrz punkt 4.4) należy odradzać prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn do momentu ustąpienia objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

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

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

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie	Bardzo często
	Zapalenie nosogardzieli	Bardzo często
	Posocznica neutropeniczna	Często
	Zapalenie pęcherza	Często
	Półpasiec	Często
	Grypa	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
	Zapalenie gardła	Często
	Posocznica	Niezbyst często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rozwój nowotworu złośliwego	Nieznana
	Progresja choroby nowotworowej	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka neutropeniczna	Bardzo często
	Niedokrwistość	Bardzo często
	Neutropenia	Bardzo często
	Zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia	Bardzo często
	Trombocytopenia	Bardzo często
	Hipoprotrombinemia	Nieznana
	Trombocytopenia immunologiczna	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Często
	⁺ Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	⁺ Wstrząs anafilaktyczny	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie masy ciała	Bardzo często
	Jadłowstręt	Bardzo często
	Hiperkaliemia	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	Bezsensowność	Bardzo często
	Lęk	Często
	Depresja	Często
	Zaburzenia myślenia	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu nerwowego	¹ Drżenia	Bardzo często
	Zawroty głowy	Bardzo często
	Bóle głowy	Bardzo często
	Parestezje	Bardzo często
	Zaburzenia smaku	Bardzo często
	Neuropatia obwodowa	Często
	Wzmoczone napięcie	Często
	Nadmierna senność	Często
	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	¹ Obniżenie ciśnienia	Bardzo często
	¹ Zwiększenie ciśnienia	Bardzo często
	¹ Nieregularne bicie serca	Bardzo często
	¹ Kołatanie serca	Bardzo często
	¹ Trzepotanie serca	Bardzo często
	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej*	Bardzo często
	⁺ Niewydolność serca (zastoinowa)	Często
	⁺ ¹ Tachyarytmia nadkomorowa	Często
	Kardiomiopatia	Często
	Wysiłek osierdziowy	Niezbyt często
	Wstrząs sercowy	Nieznana
	Zapalenie osierdza	Nieznana
	Rzadkoskurcz	Nieznana
	Obecność rytmu cwałowego	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	Bardzo często
	⁺ ¹ Hipotensja	Często
	Rozszerzenie naczyń	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	⁺ ¹ Sapanie	Bardzo często
	⁺ Duszność	Bardzo często
	Kaszel	Bardzo często
	Krwawienie z nosa	Bardzo często
	Wodnisty katar	Bardzo często
	⁺ Zapalenie płuc	Często
	Astma	Często
	Zaburzenia płuc	Często
	⁺ Wysięk opłucnowy	Często
	Zapalenie płuc	Rzadko
	⁺ Zwłóknienie płuc	Nieznana
	⁺ Zaburzenia czynności oddechowej	Nieznana
	⁺ Niewydolność oddechowa	Nieznana
	⁺ Nacieki płucne	Nieznana
⁺ Ostry obrzęk płucny	Nieznana	

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
	⁺ Ostry zespół oddechowy	Nieznana
	⁺ Skurcz oskrzeli	Nieznana
	⁺ Niedotlenienie	Nieznana
	⁺ Zmniejszona saturacja tlenem	Nieznana
	Obrzęk krtani	Nieznana
	Prawidłowe oddychanie tylko w pozycji stojącej	Nieznana
	Obrzęk płuc	Nieznana
	Choroba śródmiąższowa płuc	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często
	Wymioty	Bardzo często
	Nudności	Bardzo często
	¹ Opuchnięcie wargi	Bardzo często
	Ból brzucha	Bardzo często
	Niestrawność	Bardzo często
	Zaparcia	Bardzo często
	Zapalenie jamy ustnej	Bardzo często
	Zapalenie trzustki	Często
	Żylaki odbytu	Często
	Suchość błon śluzowych jamy ustnej	Często
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Uszkodzenie komórek wątroby
Zapalenie wątroby		Często
Tkliwość wątroby		Często
Żółtaczka		Rzadko
Niewydolność wątroby		Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień	Bardzo często
	Wysypka	Bardzo często
	¹ Opuchnięcie twarzy	Bardzo często
	Łysienie	Bardzo często
	Zaburzenia paznokci	Bardzo często
	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	Bardzo często
	Trądzik	Często
	Suchość skóry	Często
	Wybroczyny krwawe	Często
	Nadmierne pocenie się	Często
	Wysypka grudkowo-plamista	Często
	Świąd	Często
	Łamliwość paznokci	Często
	Zapalenie skóry	Często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Obrzęk naczynioruchowy	Nieznana	

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawowe	Bardzo często
	¹ Napięcie mięśniowe	Bardzo często
	Bóle mięśniowe	Bardzo często
	Zapalenie stawów	Często
	Bóle pleców	Często
	Bóle kostne	Często
	Skurcze mięśni	Często
	Ból karku	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ból kończyn	Często
	Zaburzenia nerek	Często
	Błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek	Nieznana
	Glomerulonefropatia	Nieznana
Cięża, połóg i okres okołoporodowy	Niewydolność nerek	Nieznana
	Małowodzie	Nieznana
	Hipoplazja nerek	Nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Hipoplazja płuc	Nieznana
	Zapalenie piersi/zapalenie sutka	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie	Bardzo często
	Ból w klatce piersiowej	Bardzo często
	Dreszcze	Bardzo często
	Zmęczenie	Bardzo często
	Objawy grypopodobne	Bardzo często
	Reakcje związane z wlewem	Bardzo często
	Ból	Bardzo często
	Gorączka	Bardzo często
	Zapalenie błon śluzowych	Bardzo często
	Obrzęki obwodowe	Bardzo często
	Złe samopoczucie	Często
Obrzęki	Często	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Słuczenia	Często

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

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia czynności serca

Zastoinowa niewydolność serca (NYHA Klasa II–IV) jest częstym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem produktu Herceptin i może prowadzić do zgonu pacjenta (patrz punkt 4.4). U chorych poddanych terapii produktem Herceptin wystąpiły objawy zaburzenia czynności serca, takie jak duszność (również w pozycji leżącej), nasilenie kaszlu, obrzęk płuc, obecność trzeciego tonu serca lub zmniejszenie wartości LVEF (patrz punkt 4.4).

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

stosowania produktu Herceptin i antracykliny w małej dawce w ramach leczenia neoadiuwantowego są ograniczone (patrz punkt 4.4).

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

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

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

Reakcje związane z wlewem, reakcje rzekomoalergiczne i nadwrażliwość

Ocenia się, że około 40% pacjentów, którzy byli leczeni produktem Herceptin, doświadczyło 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 następujące reakcje: dreszcze, gorączkę, duszność, niedociśnienie, świszczący oddech, skurcz oskrzeli, tachykardię, zmniejszenie saturacji krwi, niewydolność oddechową, wysypkę, nudności, wymioty i ból głowy (patrz punkt 4.4). Częstość wystąpienia reakcji związanych z wlewem biorąc pod uwagę wszystkie stopnie nasilenia różniła się pomiędzy badaniami w zależności od wskazania, metodologii zbierania danych oraz od faktu, czy trastuzumab stosowano jednocześnie z chemioterapią, czy w monoterapii.

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

W pojedynczych przypadkach wystąpiły reakcje anafilaktoidalne.

Toksyczność hematologiczna

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

Zdarzenia związane z układem oddechowym

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

zapalenie płuc, wysięk w opłucnej, zaburzenia oddechowe, ostry obrzęk płuc i niewydolność oddechowa (patrz punkt. 4.4).

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

Immunogenność

W leczeniu neoadiuwantowym-adiuwantowym EBC 8,1% (24/296) pacjentów leczonych produktem Herceptin w formie dożylniej wytworzyło przeciwciała skierowane przeciwko trastuzumabowi (niezależnie od obecności przeciwciał na początku leczenia). Neutralizujące przeciwciała przeciw trastuzumabowi wykryto w próbkach po rozpoczęciu leczenia u 2 z 24 pacjentów leczonych produktem Herceptin w formie dożylniej.

Znaczenie kliniczne tych przeciwciał nie jest znane; jednak nie stwierdzono ich wpływu na właściwości farmakokinetyczne, skuteczność (określaną przez całkowitą odpowiedź patologiczną [pCR]) i bezpieczeństwo wyrażone przez wystąpienie reakcji związanych z podaniem (ARRs) produktu Herceptin w formie dożylniej.

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

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

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczeń dotyczących przedawkowania w badaniach klinicznych u ludzi. W badaniach klinicznych nie podawano produktu Herceptin w pojedynczych dawkach większych niż 10 mg/kg mc; w badaniu klinicznym u pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami oceniano stosowanie dawki podtrzymującej 10 mg/kg w co 3 tygodniowym schemacie dawkowania po wcześniejszym zastosowaniu dawki nasycającej 8 mg/kg. Dawki nieprzekraczające tego poziomu były dobrze tolerowane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: 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 złączać się do krwi i można ją oznaczać w próbkach surowicy krwi.

Mechanizm działania

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

Wykrywanie nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacja genu HER2

Wykrywanie nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacja genu HER2 w raku piersi

Produkt Herceptin należy podawać wyłącznie pacjentom z nadekspresją receptora HER2 w komórkach guza lub amplifikacją genu HER2, oznaczoną za pomocą odpowiednio walidowanych testów. Nadekspresję HER2 należy diagnozować za pomocą metody immunohistochemicznej (IHC) – analizy utrwalonych produktów guza (patrz punkt 4.4). Amplifikacja genu HER2 powinna być badana przy użyciu metody fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) lub chromogenicznej hybrydyzacji *in situ* (CISH) w tkance guza utrwalonej w bloczkach parafinowych. Do leczenia produktem Herceptin kwalifikują się pacjenci, u których występuje silna nadekspresja receptora HER2, oceniana w skali stosowanej metody immunohistochemicznej (IHC) na 3+ lub dodatni wynik FISH lub CISH.

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

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

Tabela 2 Zalecana skala oceny barwienia metodą IHC w raku piersi

Skala	Wzór barwienia	Wynik oceny nadekspresji HER2
0	Brak wybarwienia lub wybarwienie błony komórkowej obserwowane w < 10% komórek guza	Negatywny
1+	Blade/ledwie zauważalne wybarwienie wykryte w > 10% komórek guza. W komórkach są wybarwione jedynie części ich błony komórkowej	Negatywny
2+	Lekkie do umiarkowanego całkowite wybarwienie błony komórkowej wykrywane w > 10% komórek guza	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 zaczerpnięta z informacji dołączonej do komercyjnych testów do oznaczenia HER2.

W badaniu ToGA (BO18255), pacjenci z nadekspresją receptora HER2 wyrażoną przez IHC3+ lub pozytywny wynik FISH byli definiowani jako HER2-dodatni i włączani do badania. W oparciu o wyniki tego badania należy stwierdzić, że korzystne efekty były ograniczone do pacjentów z najwyższym poziomem nadekspresji białka HER2, zdefiniowanym jako IHC na 3+ lub IHC na 2+ z pozytywnym wynikiem oceny FISH.

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

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

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

Tabela 3 Zalecana skala oceny barwienia metodą IHC w raku żołądka

Skala	Materiał chirurgiczny – wzór barwienia	Materiał biopsyjny – Wzór barwienia	Wynik oceny nadekspresji HER2
0	Brak wybarwienia lub wybarwienie błony komórkowej obserwowane w < 10% komórek guza	Brak wybarwienia lub wybarwienie błony komórkowej jakiejkolwiek komórki guza	Negatywny
1+	Błede/ledwie zauważalne wybarwienie wykryte w \geq 10% komórek guza; w komórkach są wybarwione jedynie części ich błony komórkowej	Grupa komórek nowotworowych z bladym/ledwie zauważalnym wybarwieniem błony komórkowej niezależnie od odsetka wybarwionych komórek	Negatywny
2+	Lekkie do umiarkowanego całkowite, podstawnoboczne lub boczne wybarwienie błony komórkowej wykrywane w \geq 10% komórek guza	Grupa komórek nowotworowych z lekkim do umiarkowanego całkowitym, podstawnobocznym lub bocznym wybarwieniem błony komórkowej niezależnie od odsetka wybarwionych komórek	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 stosowania

Rak piersi z przerzutami

Produkt Herceptin był stosowany w badaniach klinicznych w monoterapii u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, u których w komórkach guza stwierdzono nadekspresję receptora HER2 i u niereagujących na leczenie rozsiaanej 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 rozsiaanej. Pacjenci, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię uzupełniającą zawierającą antracykliny, byli leczeni paklitakselem (175 mg/m² w ponad 3-godzinny wlewie dożylnym) w monoterapii lub w skojarzeniu z produktem Herceptin. W badaniu fundamentalnym porównującym docetaksel w monoterapii (podawany w dawce 100 mg/m² w postaci 1-godzinnej wlewu) z terapią

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

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

Metodą diagnostyczną oceniającą nadekspresję receptora HER2 stosowaną w celu określenia kwalifikacji pacjentów do 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 w monoterapii lub w terapii skojarzonej przedstawiono w tabeli 4.

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

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

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

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

Terapia skojarzona z produktem Herceptin i anastrozolem

Produkt Herceptin był badany w leczeniu skojarzonym z anastrozolem, stosowanym w pierwszej linii terapii raka piersi z przerzutami, u pacjentów z potwierdzoną nadekspresją HER2 i obecnością receptorów hormonalnych (tj. receptorów dla estrogenów (ER) i (lub) receptorów dla progesteronów (PgR)). Czas wolny od progresji (PFS) był dwukrotnie wydłużony w ramieniu badania obejmującego produkt Herceptin plus anastrozol w stosunku do anastrozolu w monoterapii. (4,8 miesiąca versus 2,4 miesiąca. Inne parametry opisujące poprawę terapii skojarzonej to; ogólna odpowiedź (OR; 16,5% versus 6,7%); poziom korzyści klinicznej (42,7% versus 27,9%); czas do progresji (4,8 miesiąca versus 2,4 miesiąca. Nie zanotowano różnic między ramionami badania w ocenie czasu do odpowiedzi i czasu trwania odpowiedzi. Mediana ogólnej odpowiedzi (OR) była wydłużona do 4,6 miesiąca dla pacjentów stosujących terapię skojarzoną. Różnica nie była istotna statystycznie, 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 badań oceniających skuteczność produktu Herceptin stosowanego w monoterapii lub w terapii skojarzonej, w których nie było ramienia kontrolnego, przedstawiono w tabeli 5.

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

Parametry	Monoterapia		Leczenie skojarzone	
	Herceptin ¹ N=105	Herceptin ² N=72	Herceptin plus paclitaxel ³ N=32	Herceptin plus docetaxel ⁴ N=110
Odsetek odpowiedzi (95 CI %)	24% (15 - 35)	27% (14 - 43)	59% (41-76)	73% (63-81)
Mediana czasu trwania odpowiedzi (w miesiącach) (zakres)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
Mediana czasu do progresji (miesiące) (95 CI %)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-no)	13,6 (11-16)
Mediana czasu przeżycia (w miesiącach) (95 CI %)	no	no	no	47,3 (32-no)

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

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

Lokalizacja przerzutów

Częstość występowania przerzutów w wątrobie była statystycznie mniejsza u pacjentów leczonych produktem Herceptin w skojarzeniu z paklitakselem w porównaniu do monoterapii paklitakselem (21,8% versus 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% versus 6,5%; p=0,377).

Wczesne stadium raka piersi (terapia adiuwantowa)

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 BO16348 porównywano leczenie produktem Herceptin przez jeden rok i dwa lata co trzy tygodnie do grupy obserwacji pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium po zabiegu operacyjnym, zakończeniu chemioterapii i radioterapii (jeżeli były stosowane). Przeprowadzono również porównanie terapii produktem Herceptin trwającej dwa lata z terapią produktem Herceptin trwającą rok. Pacjenci przypisani do grupy leczenia produktem Herceptin przyjmowali początkową dawkę nasycającą 8 mg/kg, a następnie co trzy tygodnie dawkę 6 mg/kg przez dwa lata lub jeden rok.
- W badaniach NSABP B-31 i NCCTG N9831 objętych połączoną analizą badano kliniczną użyteczność połączenia terapii produktem Herceptin i 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 NSABP B-31 i NCCTG N9831 wczesne stadium raka piersi było ograniczone do przypadków pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z operacyjnym rakiem piersi, zdefiniowanym jako HER2-dodatni rak z ogniskami w węzłach chłonnych i bez ognisk w węzłach chłonnych, lub rak HER2-dodatni bez ognisk w węzłach chłonnych z cechami wysokiego ryzyka (guz wielkości > 1 cm i ER-negatywny lub guz wielkości > 2 cm, niezależnie od statusu hormonalnego).

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

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

Tabela 6 Wyniki badania BO16348

Parametry	Mediana czasu obserwacji 12 miesięcy*		Mediana czasu obserwacji 8 lat*	
	Obserwacja N=1693	Herceptin 1 rok N = 1693	Obserwacja N= 1697***	Herceptin 1 rok N = 1702***
Czas wolny od objawów choroby				
- Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Liczba pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
Wartość p względem obserwacji	< 0,0001		< 0,0001	
Współczynnik ryzyka względem obserwacji	0,54		0,76	
Czas wolny od nawrotu				
- Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Liczba pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
Wartość p względem obserwacji	< 0,0001		< 0,0001	
Współczynnik ryzyka względem obserwacji	0,51		0,73	
Czas wolny od przerzutów odległych				
- Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Liczba pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
Wartość p względem obserwacji	< 0,0001		< 0,0001	
Współczynnik ryzyka względem obserwacji	0,50		0,76	
Całkowity czas przeżycia (zgon)				
- Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Liczba pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
Wartość p względem obserwacji	0,24		0,0005	
Współczynnik ryzyka względem obserwacji	0,75		0,76	

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

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

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

Dane skuteczności z pośredniej analizy skuteczności przekroczyły określony w protokole zakres statystyczny dla porównania rocznej terapii produktem Herceptin z wyłączną obserwacją. Po okresie obserwacji o medianie wynoszącej 12 miesięcy współczynnik ryzyka (HR) dla czasu wolnego od objawów choroby (DFS) wynosił 0,54 (95% CI 0,44; 0,67), co przekłada się na bezwzględną korzyść w odniesieniu do odsetka przeżywających 2 lata bez choroby w wysokości 7,6 punktów procentowych (85,8% versus 78,2%) na korzyść ramienia produktu Herceptin.

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

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

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

Doksorubicynę i cyklofosfamid podawano w następujący sposób:

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

Paklitaksel w skojarzeniu z produktem Herceptin podawano w następujący sposób:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zaplanowana ostateczna analiza OS dla wspólnej analizy badań NSABP B-31 i NCCTG N9831 została przeprowadzona gdy wystąpiło 707 zgonów. (mediana czasu obserwacji 8,3 roku w grupie AC→P H). Leczenie AC→PH spowodowało statystycznie istotną poprawę w OS wobec AC→P (stratyfikowany HR=0,64; 95% CI [0,55, 0,74]; log-rank p-value < 0,0001). W ciągu 8 lat, wskaźnik przeżycia oszacowano na 86,9% w ramieniu AC→PH i 79,4% w ramieniu AC→P, przy korzyści bezwzględnej 7.4% (95% CI 4,9%, 10,0%).

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

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

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

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

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

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

Docetaksel był podawany w następujący sposób:

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

lub

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

następnie podawano:

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

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

Wyniki analizy skuteczności badania BCIRG 006 podsumowano w tabeli 9. i 10.. Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 2,9 lat w ramieniu AC→D oraz 3,0 lata w ramionach AC→DH i DCarbH.

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

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

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

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

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

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

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

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

Dodatkowo retrospektywna analiza eksploracyjna została przeprowadzona na danych z analizy łączonej (ang. JA - joint analysis) badań klinicznych NSABP B-31/NCCTG N9831 i BCIRG006

zdarzeń przeżycia bez progresji choroby (DFS) i objawowych incydentów sercowych, wyniki podsumowano w tabeli 11.

Tabela 11 Wyniki retrospektywnej analizy eksploracyjnej przeprowadzonej na danych z połączonej analizy badań klinicznych NSABP B-31/NCCTG N9831* i BCIRG006 obejmującej czas wolny od objawów choroby (DFS) i objawowe incydenty sercowe

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 i NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Pierwotna analiza skuteczności Współczynnik ryzyka w zakresie DFS (95 % CI) wartość p	0,48 (0,39, 0,59) p<0,0001	0,61 (0,49, 0,77) p<0,0001	0,67 (0,54, 0,83) p=0,0003
Długoterminowa analiza skuteczności** Współczynnik ryzyka w zakresie DFS (95 % CI) wartość p	0,61 (0,54, 0,69) p<0,0001	0,72 (0,61, 0,85) p<0,0001	0,77 (0,65, 0,90) p=0,0011
Analiza retrospektywna eksploracyjna Współczynnik ryzyka w zakresie DFS i objawowych incydentów sercowych w długoterminowej obserwacji** (95 % CI)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

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

* W chwili ostatecznej analizy dla DFS. Mediana długości czasu obserwacji wyniosła 1,8 roku w ramieniu AC→P i 2,0 lata w ramieniu AC→PH

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

Wczesne stadium raka piersi (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, wielośrodkowe randomizowane badanie MO16432, zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności klinicznej jednoczesnego stosowania produktu Herceptin z chemioterapią neoadiuwantową z zastosowaniem antracyklin i taksanów i następnie uzupełniającego zastosowania Herceptin, do łącznej długości leczenia przez 1 rok. Do badania włączano pacjentów z nowo rozpoznaną miejscowo zaawansowaną chorobą (stopień III) lub zapalnym rakiem piersi we wczesnym stadium. Pacjenci z HER2 + guzami byli randomizowani do grupy otrzymującej chemioterapię 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:

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

Następnie

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

następnie

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

Następnie, po zabiegu operacyjnym

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

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

Tabela 12 Wyniki skuteczności uzyskane w badaniu MO16432

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

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

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

Rak żołądka z przerzutami

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

Chemioterapia była podawana w następujący sposób:

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

lub

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

Każdy z nich był podawany z:

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

Wyniki skuteczności z badania BO18225 podsumowano w tabeli 13.

Tabela 13 Wyniki skuteczności uzyskane w badaniu BO18225

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

FP+H: Fluoropirymidyna/cisplatyna+Herceptin

FP: Fluoropirymidyna/cisplatyna

a Iloraz szans

Pacjenci rekrutowani do badania nie byli 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)].

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka trastuzumabu była oceniana w modelu populacyjnej analizy farmakokinetycznej przy wykorzystaniu danych zbiorczych pochodzących z 1582 badanych, wśród których byli pacjenci z HER2- dodatnim MBC, EBC, AGC lub innymi typami nowotworów oraz zdrowi ochotnicy w 18 badaniach fazy I, II i III otrzymujący produkt Herceptin w formie dożylniej. Model dwukompartментowy z równoległą liniową i nieliniową eliminacją z kompartmentu centralnego opisywał profil stężenia trastuzumabu zależnego od czasu. Z powodu nieliniowej eliminacji, całkowity klirens wzrósł wraz ze spadkiem stężenia. Dlatego nie można przewidzieć stałej wartości dla okresu półtrwania trastuzumabu. $T_{1/2}$ spada wraz ze spadkiem stężenia pomiędzy kolejnymi dawkami (patrz Tab 16). Pacjenci z MBC i EBC mieli podobne parametry PK (np. klirens (CL), objętość kompartmentu centralnego (V_c)) i populacyjnie oczekiwaną ekspozycję w stanie stacjonarnym (C_{min} , C_{max} i AUC). Klirens liniowy wynosił 0,136 l/dzień dla MBC, 0,112 l/dzień dla EBC i 0,176 l/dzień dla AGC.

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

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

Tabela 14 Populacyjne przewidywane farmakokinetyczne wartości ekspozycji w cyklu 1 (mediana od 5-ego - 95-ego percentyla) dla schematu dawkowania Herceptin IV u pacjentów z MBC, EBC i AGC

Schemat	Pierwotny typ nowotworu	N	C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC _{0-21dni} ($\mu\text{g}\cdot\text{dzień/ml}$)
8mg/kg + 6mg/kg co trzy tygodnie	MBC	805	28,7 (2,9 – 46,3)	182 (134 - 280)	1376 (728 - 1998)
	EBC	390	30,9 (18,7 – 45,5)	176 (127 - 227)	1390 (1039 - 1895)
	AGC	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 – 225)	1109 (588 – 1938)
4mg/kg + 2mg/kg co tydzień	MBC	805	37,4 (8,7 – 58,9)	76.5 (49,4 - 114)	1073 (597 – 1584)
	EBC	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76.0 (54,7 - 104)	1074 (783 - 1502)

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

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

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

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

*** time to 90% stnu równowagi

Tabela 16 Populacyjne przewidywane farmakokinetyczne wartości parametru w stanie równowagi dla schematu dawkowania Herceptin IV u pacjentów z MBC, EBC i AGC

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

Eliminacja trastuzumabu

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

Krążąca odszczepiona domena zewnątrzkomórkowa HER2-ECD

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

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

6.3 Okres ważności

4 lata

Po rozpuszczeniu w jałowej 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).

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka Produktu Herceptin:

Jedna fiolka 15 ml, wykonana ze szkła typu I, przezroczysta, z butylowym gumowym korkiem powlekanym 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 jałowej wody do iniekcji (nie załączonej w opakowaniu). Należy unikać stosowania innych rozpuszczalników. Roztwór produktu Herceptin w objętości 7,4 ml zawiera 21 mg/ml trastuzumabu do pojedynczego użycia o pH około 6,0. Nadmiar objętości wynoszący 4% zapewnia uzyskanie dawki 150 mg trastuzumabu z każdej fiolki.

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

Przygotowanego roztworu nie należy zamrażać.

Instrukcja przygotowywania roztworu:

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

Czasami może wystąpić lekkie spienienie roztworu podczas rozpuszczania. Fiolkę należy odstawić na około 5 minut. Rozpuszczony Herceptin jest roztworem o kolorze bezbarwnym do białozółtego 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 leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration 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

15 września 2016

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