

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Herceptin, 600 mg, roztwór do wstrzykiwań w fiolce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty lub opalizujący roztwór, bezbarwny lub żółtawy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi

Rak piersi z przerzutami (MBC – Metastatic Breast Cancer)

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

- w monoterapii w leczeniu tych pacjentów, którzy otrzymali dotychczas co najmniej dwa schematy chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. Upřednio stosowane schematy chemioterapii muszą zawierać przynajmniej antracykliny i taksany, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których nie powiodła się hormonoterapia, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia.
- w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami i dla których antracykliny są niewskazane.
- w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami.
- w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w leczeniu pacjentek po menopauzie, z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których doszło do rozwoju choroby nowotworowej z przerzutami, nieleczonych wcześniej trastuzumabem.

Wczesne stadium raka piersi (EBC – Early Breast Cancer)

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem leczenia obowiązkowe jest oznaczenie receptorów HER2 (patrz punkty 4.4 i 5.1). Stosowanie leku Herceptin powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii cytotoksycznej (patrz punkt 4.4).

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

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

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

Dawkowanie

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

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

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

Czas trwania leczenia

Pacjenci z rakiem piersi z przerzutami powinni być leczeni lekiem Herceptin do progresji choroby. Pacjenci z wczesnym rakiem piersi powinni otrzymywać lek Herceptin przez 1 rok lub do momentu

nawrotu choroby, w zależności, co wystąpi pierwsze. Nie zaleca się leczenia chorych na niezaawansowanego raka piersi dłużej niż 1 rok (patrz punkt 5.1).

Zmniejszenie dawki

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

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

Dawki pominięte

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

Szczególne grupy pacjentów

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

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu Herceptin u dzieci i młodzieży nie jest wskazane.

Sposób podawania

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa handlowa i numer serii podawanego produktu powinna być czytelnie udokumentowana.

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

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

Zaburzenia czynności serca

Zalecenia ogólne

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

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

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

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

Nie przeprowadzono prospektywnych badań koncentrujących się na bezpieczeństwie kontynuowania lub wznowienia terapii lekiem Herceptin u pacjentów, u których występują zaburzenia czynności serca. Jeżeli wartość LVEF spadnie w stosunku do wartości wyjściowej o ≥ 10 punktów procentowych ORAZ poniżej 50%, należy wstrzymać leczenie i powtórzyć pomiar LVEF w ciągu około 3 tygodni. Jeżeli nie dojdzie do poprawy frakcji wyrzutowej lub dojdzie do dalszego jej zmniejszenia bądź

wystąpienia objawowej zastoinowej niewydolności serca, zdecydowanie zaleca się przerwanie podawania leku Herceptin, chyba że korzyści dla danego pacjenta przeważają nad ryzykiem. Wszyscy tacy pacjenci powinni być konsultowani przez kardiologa i następnie poddani obserwacji.

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

Rak piersi z przerzutami

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

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

Wczesne stadium raka piersi

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

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

Leczenie adjuwantowe

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

U pacjentów z wczesnym rakiem piersi obserwowano wzrost częstości objawowych i bezobjawowych zdarzeń sercowych w populacji, w której lek Herceptin (postać podawana dożylnie) był podawany po zastosowaniu chemioterapii zawierającej antracykliny, w porównaniu z populacją otrzymującą schemat niezawierający antracyklin, złożony z docetakselu i karboplatyny i wzrost ten był silniej zaznaczony w przypadkach, gdy produkt Herceptin (postać podawana dożylnie) był podawany jednocześnie z taksanami, niż wówczas gdy lek był stosowany sekwencyjnie po taksanach. Niezależnie od zastosowanego schematu, większość objawowych zdarzeń sercowych występowało w ciągu pierwszych 18 miesięcy. W jednym z 3 badań rejestracyjnych, w którym była dostępna mediana obserwacji 5,5 roku (BCIRG006) zaobserwowano ciągły wzrost skumulowanej częstości objawowych zdarzeń sercowych lub zmian LVEF u pacjentów, którzy otrzymywali Herceptin jednocześnie z taksanem po wcześniejszym leczeniu antracyklinami, wynoszący do 2,37% w porównaniu z około 1%

w dwóch grupach porównawczych (antracyklina plus cyklofosfamid, a następnie taksan, oraz taksan, karboplatyna i Herceptin).

Do czynników ryzyka incydentów sercowych zidentyfikowanych w czterech dużych badaniach terapii adjuwantowej należał zaawansowany wiek (> 50 lat), niska wartość wyjściowa LVEF ($< 55\%$) przed rozpoczęciem leczenia paklitaksem lub po jego rozpoczęciu, spadek wartości LVEF o 10–15 punktów procentowych, oraz stosowanie leków hipotensyjnych aktualnie lub w przeszłości. U pacjentów przyjmujących produkt Herceptin po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej ryzyko zaburzeń czynności serca miało związek z większą skumulowaną dawką antracykliny podawanej przez rozpoczęciem terapii lekiem Herceptin i BMI > 25 kg/m².

Leczenie neoadjuwantowe – adjuwantowe

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

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

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

W kluczowym badaniu MO16432, produkt Herceptin był podawany równocześnie z chemioterapią neoadjuwantową, która zawierała trzy do czterech cykle doksorubicyny (skumulowana dawka 180 mg/m²). Częstość występowania objawowego zaburzenia czynności serca wynosiła 1,7% w ramieniu, w którym podawano lek Herceptin.

W kluczowym badaniu BO22227 produkt Herceptin podawano jednocześnie z chemioterapią neoadjuwantową, która zawierała cztery cykle epirubicyny (skumulowana dawka 300 mg/m²); przy medianie okresu obserwacji przekraczającej 70 miesięcy częstość występowania niewydolności serca/zastoinowej niewydolności serca wyniosła 0,3% w ramieniu, w którym stosowano Herceptin w formie dożylniej i 0,7% w ramieniu z Herceptin w formie podskórnej. U pacjentów z niższą masą ciała (< 59 kg, najniższy kwartył masy ciała) stała dawka stosowana w ramieniu z Herceptin w formie podskórnej nie wiązała się ze zwiększonym ryzykiem występowania zdarzeń sercowych i znaczącym spadkiem LVEF.

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

Reakcje związane z podaniem leku

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

Mimo iż podczas badań klinicznych leku Herceptin podawanego podskórnie nie zgłaszano przypadków duszności, hipotonii, rzęzenia, skurczu oskrzeli, tachykardii, obniżonej saturacji krwi i niewydolności oddechowej, należy zachować ostrożność, ponieważ reakcje te obserwowano u osób leczonych lekiem podawanym dożylnie. Należy prowadzić obserwację pacjentów w kierunku reakcji związanych z podaniem leku przez 30 minut po pierwszym wstrzyknięciu oraz przez 15 minut po kolejnych wstrzyknięciach. W przypadku wystąpienia reakcji związanych z podaniem leku o lekkim nasileniu można zastosować leczenie środkami przeciwbólowymi/przeciwgorączkowymi (np. meperidyną lub paracetamolem) albo lekiem antyhistaminowym (np. difenhydraminą). W przypadku reakcji ciężkich na lek Herceptin podawany dożylnie skuteczna jest terapia wspomagająca, w tym tlenoterapia oraz podawanie beta-agonistów i kortykosteroidów. W rzadkich przypadkach reakcje

związane z podaniem leku mogą zakończyć się zgonem pacjenta. U pacjentów z dusznością spoczynkową związaną z powikłaniami zaawansowanej choroby nowotworowej i chorobami współistniejącymi, ryzyko zgonu w wyniku reakcji związanych z podaniem leku może być zwiększone. Z tego względu tym pacjentom nie należy podawać produktu Herceptin (patrz punkt 4.3).

Objawy ze strony układu oddechowego

Podczas stosowania produktu Herceptin do podawania podskórnego należy zachować ostrożność, ponieważ po wprowadzeniu do obrotu postaci podawanej dożylnie zgłaszano przypadki ciężkich zaburzeń ze strony układu oddechowego związanych z podawaniem leku (patrz punkt 4.8), niekiedy zakończonych zgonem pacjenta. Objawy te mogą mieć postać reakcji związanej z podaniem wlewu lub wystąpić w późniejszym czasie. Dodatkowo zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc obejmującej nacieki w płucach, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, wysięk opłucnowy, zaburzenia oddechowe, ostry obrzęk płuc i niewydolność oddechową. Do czynników ryzyka śródmiąższowej choroby płuc należy wcześniejsze lub aktualnie prowadzone leczenie z użyciem innych leków przeciwnowotworowych, o których wiadomo, że są z nią związane. Należy do nich stosowanie taksanów, gemcytabiny, winorelbiny i radioterapii. U pacjentów z dusznością spoczynkową, związaną z powikłaniami zaawansowanej choroby nowotworowej i chorobami towarzyszącymi, ryzyko powikłań ze strony układu oddechowego może być zwiększone. Dlatego też tacy pacjenci nie powinni być leczeni produktem Herceptin (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność ze względu na możliwość wystąpienia zapalenia płuc, szczególnie u pacjentów otrzymujących jednocześnie taksany.

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Wpływ trastuzumabu na farmakokinetykę innych leków przeciwnowotworowych

Dane farmakokinetyczne z badań BO15935 oraz M77004 prowadzonych u kobiet z HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami sugerowały, że ekspozycja na paklitaksel i doksorubicynę (oraz ich główne metabolity 6- α -hydroksypaklitaksel [POH] oraz doksorubicynol [DOL]) nie zostały zmienione w obecności trastuzumabu (podawana dożylnie dawka nasycająca 8 mg/kg lub 4 mg/kg, po której podawano dożylnie odpowiednio dawkę 6 mg/kg co 3 tygodnie lub 2 mg/kg co tydzień). Jednak stosowanie trastuzumabu może powodować zwiększenie ogólnego narażenia na jeden metabolit doksorubicyny (7-deoksy-13-dihydro-doksorubicynon, D7D). Aktywność biologiczna D7D oraz kliniczny wpływ podniesienia stężenia tego metabolitu były niejasne.

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

dane również sugerują, że jednoczesne stosowanie kapecytabiny lub kapecytabiny podawanej wraz z produktem Herceptin nie miało wpływu na farmakokinetykę cisplatyny.

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

Wpływ leków przeciwnowotworowych na farmakokinetykę trastuzumabu

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

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

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

Jednoczesne podawanie anastrozolu nie miało wpływu na farmakokinetykę trastuzumabu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

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

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

Badania postaci dożylniej produktu Herceptin, przeprowadzone u małp *Cynomolgus* w okresie od 120. do 150. dnia ciąży z zastosowaniem dawki 25 razy większej od cotygodniowej dawki podtrzymującej dla ludzi wynoszącej 2 mg/kg, wykazały, że trastuzumab jest wydzielany z mlekiem po porodzie.

Narażenie na trastuzumab w macicy i obecność trastuzumabu w surowicy krwi u noworodków małp, nie była związana z jakimkolwiek niekorzystnym wpływem na ich wzrost i rozwój od urodzenia do 1 miesiąca życia. Nie wiadomo czy trastuzumab jest wydzielany z mlekiem ludzkim. Z uwagi na to, że ludzka IgG jest wydzielana z mlekiem, a potencjalna szkodliwość trastuzumabu dla noworodka nie jest znana, nie należy karmić piersią podczas leczenia lekiem Herceptin oraz przez okres 7 miesięcy od podania ostatniej dawki.

Płodność

Nie są dostępne dane dotyczące wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

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

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

Tabela działań niepożądanych dotyczących postaci podawanej dożylnie

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

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

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie	Bardzo często
	Zapalenie nosogardzieli	Bardzo często
	Posocznica neutropeniczna	Często
	Zapalenie pęcherza	Często
	Grypa	Często
	Zapalenie zatok	Często
	Infekcje skóry	Często
	Zapalenie śluzówki nosa	Często
	Zakażenia górnych dróg oddechowych	Często
	Infekcje układu moczowego	Często
	Zapalenie gardła	Często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rozwój nowotworu złośliwego	Nieznana
	Progresja choroby nowotworowej	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka neutropeniczna	Bardzo często
	Niedokrwistość	Bardzo często
	Neutropenia	Bardzo często
	Zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia	Bardzo często
	Trombocytopenia	Bardzo często
	Hipoprotrombinemia	Nieznana
	Trombocytopenia immunologiczna	Nieznana

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Często
	⁺ Reakcja anafilaktyczna	Rzadko
	⁺ Wstrząs anafilaktyczny	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała	Bardzo często
	Jadłowstręt	Bardzo często
	Zespół rozpadu guza	Nieznana
	Hiperkaliemia	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	Bezsensowność	Bardzo często
	Lęk	Często
	Depresja	Często
Zaburzenia układu nerwowego	¹ Drżenia	Bardzo często
	Zawroty głowy	Bardzo często
	Bóle głowy	Bardzo często
	Parestezje	Bardzo często
	Zaburzenia smaku	Bardzo często
	Neuropatia obwodowa	Często
	Wzmoczone napięcie	Często
	Nadmierna senność	Często
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek	Bardzo często
	Zwiększone łzawienie	Bardzo często
	Zespół suchego oka	Często
	Tarczy zastoinowa	Nieznana
	Krwawienie siatkówkowe	Nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Głuchota	Niezbędnie często
Zaburzenia serca	¹ Obniżenie ciśnienia	Bardzo często
	¹ Zwiększenie ciśnienia	Bardzo często
	¹ Nieregularne bicie serca	Bardzo często
	¹ Trzepotanie serca	Bardzo często
	⁺ Niewydolność serca (zastoinowa)	Często
	⁺ ¹ Tachyarytmia nadkomorowa	Często
	Kardiomiopatia	Często
	¹ Kołatanie serca	Często
	Wysięk osierdziowy	Niezbędnie często
	Wstrząs sercowy	Nieznana
	Obecność rytmu cwałowego	Nieznana
	Uderzenia gorąca	Bardzo często
Zaburzenia naczyniowe	⁺ ¹ Hipotensja	Często
	Rozszerzenie naczyń	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	⁺ Duszność	Bardzo często
	Kaszel	Bardzo często
	Krwawienie z nosa	Bardzo często
	Wyciek wodnisty z nosa	Bardzo często
	⁺ Zapalenie płuc	Często
	Astma	Często
	Zaburzenia płuc	Często
	⁺ Wysięk opłucnowy	Często
	⁺¹ Świszczący oddech	Niezbyt często
	Śródmiąższowe zapalenie płuc	Niezbyt często
	⁺ Zwłóknienie płuc	Nieznana
	⁺ Zaburzenia czynności oddechowej	Nieznana
	⁺ Niewydolność oddechowa	Nieznana
	⁺ Nacieki płucne	Nieznana
	⁺ Ostry obrzęk płucny	Nieznana
	⁺ Ostry zespół oddechowy	Nieznana
	⁺ Skurcz oskrzeli	Nieznana
	⁺ Niedotlenienie	Nieznana
	⁺ Zmniejszona saturacja tlenem	Nieznana
	Obrzęk krtani	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Prawidłowe oddychanie tylko w pozycji stojącej	Nieznana
	Obrzęk płuc	Nieznana
	Choroba śródmiąższowa płuc	Nieznana
	Biegunka	Bardzo często
	Wymioty	Bardzo często
	Nudności	Bardzo często
	¹ Opuchnięcie wargi	Bardzo często
	Ból brzucha	Bardzo często
	Niestrawność	Bardzo często
	Zaparcia	Bardzo często
	Zapalenie jamy ustnej	Bardzo często
	Żylaki odbytu	Często
	Suchość błon śluzowych jamy ustnej	Często

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

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

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

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia czynności serca

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

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

Gdy produkt Herceptin stosowano przez 1 rok po zakończeniu chemioterapii uzupełniającej, niewydolność serca Klasa III–IV wg klasyfikacji NYHA stwierdzono u 0,6 % chorych po medianie czasu obserwacji wynoszącej 12 miesięcy. W badaniu BO16348 po okresie obserwacji o medianie wynoszącej 8 lat, częstość występowania ciężkiej zastoinowej niewydolności serca (NYHA Klasa III i IV) w trakcie 1 roku leczenia produktem Herceptin wynosiła 0,8 %, a wskaźnik występowania łagodnych objawowych i bezobjawowych zaburzeń czynności lewej komory wynosił 4,6 %.

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

W rejestracyjnych badaniach z zastosowaniem dożylniej postaci produktu Herceptin, częstość występowania zaburzeń czynności serca wynosiła pomiędzy 9 % - 12% w podgrupie, gdzie równocześnie podawano paklitaksel, w porównaniu z 1 % – 4 % dla podgrupy samego paklitakselu. W przypadku monoterapii produktem Herceptin w postaci dożylniej odsetek ten wynosił 6% –9%. Najwyższy wskaźnik zaburzenia funkcji serca zaobserwowano u pacjentów leczonych produktem Herceptin podawanym razem z antracykliną/cyklofosfamidem (27 %), i był znacznie wyższy niż w podgrupie, gdzie podawano jedynie antracyklinę /cyklofosfamid (7 % –10 %). W kolejnym badaniu z prospektywnym monitorowaniem czynności serca, występowanie objawów zastoinowej niewydolności serca wynosiło 2,2 % u pacjentów otrzymujących Herceptin oraz docetaksel, w porównaniu do 0 % u pacjentów otrzymujących tylko docetaksel. U większości pacjentów (79%), u których rozwinęły się zaburzenia czynności serca nastąpiła poprawa po otrzymaniu standardowego leczenia zastoinowej niewydolności serca.

Reakcje związane z podaniem/nadwrażliwość

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

Zgłaszano pojedyncze przypadki reakcji rzekomoanafilaktycznych.

Toksyczność hematologiczna

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

Zdarzenia związane z układem oddechowym

Ciężkie działania niepożądane ze strony układu oddechowego występują w związku ze stosowaniem produktu Herceptin i mogą wiązać się ze śmiercią pacjenta. Zawierają one wymieniane poniżej ale nie ograniczone tylko do tych wymienianych nacieki w płucach, ostry zespół zaburzeń oddechowych, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, wysięk w opłucnej, zaburzenia oddechowe, ostry obrzęk płuc i niewydolność oddechową (patrz punkt. 4.4).

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

Reakcje związane z podaniem

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

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

Zakażenia

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

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

Zdarzenia związane z nadciśnieniem tętniczym

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

Immunogenność

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

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

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

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

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

Trastuzumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które łączy się z receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (receptora HER2). Nadekspresja HER2 występuje w 20%-30% przypadków pierwotnych nowotworów piersi. Badania dowodzą, że pacjenci z rakiem piersi, u których występuje nadekspresja receptora HER2, mają krótszy czas przeżycia bez objawów choroby w porównaniu do pacjentów z nowotworami bez nadekspresji

receptora HER2. Zewnątrzkomórkowa domena receptora (ECD, p105) może złuszczać się do krwi i można ją oznaczać w próbkach surowicy krwi.

Mechanizm działania

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

Wykrywanie nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacja genu HER2

Wykrywanie nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacja genu HER2 w raku piersi

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

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

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

Tabela 2: Zalecana skala oceny barwienia metodą IHC

Skala	Wzór barwienia	Wynik oceny nadekspresji HER2
0	Brak wybarwienia lub wybarwienie błony komórkowej obserwowane w < 10% komórek guza	Negatywny
1+	Błede/ledwie zauważalne wybarwienie wykryte w > 10% komórek guza. W komórkach są wybarwione jedynie części ich błony komórkowej	Negatywny
2+	Lekkie do umiarkowanego całkowite wybarwienie błony komórkowej wykrywane w > 10% komórek guza	Wątpliwy
3+	Silne wybarwienie całkowite błony komórkowej wykrywane w > 10% komórek guza.	Dodatni

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

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

W celu uzyskania szczegółowych instrukcji wykonywania analizy i interpretacji wyników badań metodami FISH lub CISH należy zapoznać się z informacjami zawartymi w opakowaniach odpowiednich zaaprobowanych zestawów testów. Należy również uwzględnić obowiązujące zalecenia dotyczące postępowania diagnostycznego w oznaczaniu HER2.

W przypadku stosowania innych metod oznaczania ekspresji białka HER2 lub amplifikacji genu, oznaczenia takie powinny być wykonywane tylko w laboratoriach zdolnych do zapewnienia odpowiedniej jakości oznaczeń. Oznaczenia takie muszą być wystarczająco precyzyjne i dokładne, aby wykazać nadekspresję HER2 i muszą umożliwiać rozróżnienie pomiędzy umiarkowaną (2+) a silną (3+) nadekspresją HER2.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

MBC – rak piersi z przerzutami

Postać dożylna

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

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

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

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

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

Tygodniowy schemat dawkowania w raku piersi z przerzutami

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

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

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

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

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

Terapia skojarzona z lekiem Herceptin i anastrozolem

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

Trzytygodniowy schemat dawkowania w raku piersi z przerzutami

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

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

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

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

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

Lokalizacja przerzutów

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

Wczesne stadium raka piersi (leczenie uzupełniające)

Postać dożylna

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

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

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

W badaniu BO16348 wczesne stadium raka piersi było ograniczone do przypadków operacyjnego, pierwotnego, inwazyjnego gruczolakoraka piersi z występującymi lub niewystępującymi przerzutami w węzłach chłonnych, jeżeli średnica guza wynosiła przynajmniej 1 cm.

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

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

Wyniki badania BO16348 po medianie czasu obserwacji wynoszącej 12 miesięcy* i 8 lat** podsumowano w tabeli 5.

Tabela 5: Wyniki skuteczności badania BO16348

Parametr	Mediana czasu obserwacji 12 miesięcy*		Mediana czasu obserwacji 8 lat**	
	Obserwacja n = 1 693	Herceptin przez 1 rok n = 1 693	Obserwacja n = 1 697***	Herceptin przez 1 rok n = 1 702***
Czas przeżycia bez objawów choroby				
- Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Liczba pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
Wartość p względem obserwacji	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard względny do obserwacji	0,54		0,76	
Czas przeżycia bez nawrotu choroby				
- Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Liczba pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
Wartość p względem obserwacji	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard względny do obserwacji	0,51		0,73	
Czas przeżycia bez przerzutów odległych				
- Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Liczba pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
Wartość p względem obserwacji	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard względny do obserwacji	0,50		0,76	
Całkowity czas przeżycia (zgon)				
- Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Liczba pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
Wartość p względem obserwacji	0,24		0,0005	
Hazard względny do obserwacji	0,75		0,76	

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

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

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

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

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

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

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

Doksorubicynę i cyklofosfamid podawano w następujący sposób:

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

Paklitaksel w skojarzeniu z lekiem Herceptin podawano w następujący sposób:

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

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

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

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

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

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

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

W przypadku głównego punktu końcowego, czasu przeżycia bez choroby, dodanie produktu Herceptin do chemioterapii paklitakselm spowodowało zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby o 52%.

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

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

Zaplanowana ostateczna analiza OS dla wspólnej analizy badań NSABP B-31 i NCCTG N9831 została przeprowadzona gdy wystąpiło 707 zgonów. (Mediana czasu obserwacji 8,3 roku w grupie AC→P H). Leczenie AC→P H spowodowało statystycznie istotną poprawę w OS wobec AC→P (stratyfikowany HR=0,64; 95% CI [0,55, 0,74]; log-rank p-value < 0,0001). W ciągu 8 lat, wskaźnik przeżycia oszacowano na 86,9% w ramieniu AC→PH i 79,4% w ramieniu AC→P., przy korzyści bezwzględnej 7,4% (95% CI 4,9%, 10,0%).

Ostateczne wyniki OS dla wspólnej analizy badań NSABP B-31 i NCCTG N9831 przedstawiono poniżej w Tabeli 7:

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

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

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

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

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

Docetaksel był podawany w następujący sposób:

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

lub

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

następnie podawano:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dodatkowo retrospektywna analiza eksploracyjna została przeprowadzona na danych z analizy łącznej (ang. JA - joint analysis) badań klinicznych NSABP B-31/NCCTG N9831* i BCIRG006 zdarzeń przeżycia bez progresji choroby (DFS) i objawowych incydentów sercowych, wyniki podsumowano w tabeli 10:

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

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

A: doksorubicyna; C: cyklofosfamid; P: paklitaksel; D: docetaksel; Carb: karboplatyna;

H: trastuzumab, CI – przedział ufności

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

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

Wczesny rak piersi - (leczenie neoadjuwantowe-adjuwantowe)

Postać dożylna

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

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

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

w następującej kolejności:

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

następnie

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

następnie

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

Następnie, po zabiegu operacyjnym

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

Wyniki skuteczności uzyskane w badaniu MO16432 przedstawiono w Tabeli 11.

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

Tabela 11: Wyniki badań skuteczności w badaniu MO16432

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

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

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

Postać podskórna

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

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

Tabela 12 Podsumowanie całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej (pCR)

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

*przedział ufności dla jednej próbki dwumianowej metodą Pearson-Clopper

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

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

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

Porównanie profili bezpieczeństwa zamieszczono w punkcie 4.8.

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

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

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

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

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

Eliminacja trastuzumabu

Okres eliminacji trastuzumabu był oceniany w czasie podania podskórnego przy użyciu farmakokinetycznego modelu populacyjnego. Wyniki tych symulacji wskazują, że co najmniej 95% pacjentów osiąga stężenia poniżej <1 µg/ml (około 3% przewidywanej populacji osiągnie C_{min,ss} a 97% wyeliminuje lek) w ciągu 7 miesięcy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Herceptin w formie dożylniej

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

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

Herceptin w formie podskórnej

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20)
L-histydyna
Jednowodny chlorowodorek L-histydyny
 α,α -trehalozy dwuwodzian
L-metionina
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

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

6.3 Okres ważności

21 miesięcy

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

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

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

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

Produkt Herceptin podawany podskórnie jest przeznaczony do jednorazowego użytku.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

EU/1/00/145/002

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

20 sierpnia 2021

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