ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Herceptin 150 mg. Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 150 mg trastuzumabu, humanizowanego przeciwciała monoklonalnego IgG1 produkowanego w zawieszonych hodowlach komórek ssaków (jajniki chomika chińskiego, CHO). Przygotowany koncentrat roztworu Herceptin zawiera 21 mg/ml trastuzumabu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji.

Herceptin jest proszkiem (liofilizat) o barwie od białej do bladożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi z przerzutami (MBC - Metastatic Breast Cancer)

Herceptin jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, u których w nowotworach stwierdzono nadekspresję receptora HER2:

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

b) w skojarzeniu z paklitakselem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami i dla których antracyklina jest niewskazana.

c) w skojarzeniu z docetakselem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami.

d) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy do leczenia pacjentek po menopauzie, z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których doszło do rozwoju choroby nowotworowej z przerzutami, nieleczonych wcześniej trastuzumabem.

Wczesne stadium raka piersi (EBC - Early Breast Cancer)

Produkt Herceptin jest wskazany do leczenia chorych z HER—dodatnim rakiem piersi po operacji, chemioterapii (neoadiuwantowej lub adiuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana) (patrz punkt 5.1.).

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Tygodniowy schemat w raku piersi z przerzutami:

Następujące dawki nasycające i dawki podtrzymujące są zalecane zarówno w przypadku monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z paklitakselem, docetakselem lub inhibitorem aromatazy.

Dawka nasycająca
Zalecana początkowa dawka nasycająca produktu Herceptin wynosi 4 mg/kg masy ciała.

Dawki podtrzymujące
Zaleca się cotygodniową dawkę produktu Herceptin 2 mg/kg masy ciała, rozpoczynając po upływie tygodnia od podania dawki nasycającej.

Sposób podawania
Herceptin podaje się w 90-minutowym wlewie dożylnym. Pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 6 godzin, od rozpoczęcia pierwszego wlewu i przez 2 godziny od rozpoczęcia kolejnych wlewów, pod kątem wystąpienia objawów takich jak: gorączka, dreszcze lub innych objawów związanych z wlewem dożylnym (patrz punkt 4.4 i punkt 4.8). Przerwanie wlewu może pomóc w kontrolowaniu tych objawów. Wlew może być wznowiony po zmniejszeniu nasilenia objawów. Jeżeli pierwsza dawka nasycająca była dobrze tolerowana, dawki kolejne mogą być podawane w 30-minutowym wlewie. Musi być dostępny zestaw do udzielania pierwszej pomocy.

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

Stosowanie w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy
W badaniach podstawowych, produkt Herceptin i anastrozol były podawane od pierwszego dnia. Nie stosowano ograniczeń odstępów czasowych podawania produktu Herceptin i anastrozolu (dawkowanie patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego anastrozolu lub innego inhibitora aromatazy).

Czas trwania leczenia
Produkt Herceptin powinien być podawany do czasu wystąpienia progresji choroby.

3-tygodniowy schemat w raku piersi z przerzutami:

Alternatywnie zalecany jest poniższy schemat dawek nasycającej i podtrzymującej w monoterapii i leczeniu skojarzonym z paklitakselem, docetakselem lub inhibitorem aromatazy.

Początkowa dawka nasycająca 8 mg/kg masy ciała, a następnie 6 mg/kg po 3 tygodniach, po czym 6 mg/kg powtarzane w 3-tygodniowych odstępach, podawane we wlewie przez około 90 minut.

Czas trwania leczenia
Produkt Herceptin powinien być podawany do czasu wystąpienia progresji choroby.

3-tygodniowy schemat we wczesnym stadium raka piersi:

W badaniu HERA, podawanie produktu Herceptin było rozpoczynane po zakończeniu standardowej chemioterapii (w większości przypadków, stosowano schematy zawierające antracykliny lub antracykliny i taksany).

Początkowa dawka nasycająca 8 mg/kg masy ciała, a następnie 6 mg/kg po 3 tygodniach, po czym 6 mg/kg powtarzane w 3-tygodniowych odstępach, podawane we wlewie przez ok. 90 minut.

Pacjentów z wczesnym rakiem piersi należy leczyć przez 1 rok lub do momentu nawrotu choroby.

Tygodniowy schemat we wczesnym stadium raka piersi:

W leczeniu adiuwantowym, produkt Herceptin był również podawany w schemacie tygodniowym (dawka nasycająca 4 mg/kg, a następnie 2 mg/kg co tydzień przez rok) w skojarzeniu z paklitakselem (podawanym co tydzień (80 mg/m^2) lub co 3 tygodnie (175 mg/m^2), przez okres 12 tygodni), przed którym podawano 4 cykle schematu AC (doksorubicyna w dawce 60 mg/m^2, podawana w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego skojarzeniu z cyklofosfamidem w dawce 600 mg/m^2, podawanym w ciągu 20-30 minut).

Rak piersi z przerzutami i wczesny rak piersi:

Nie podawać we wstrzyknięciu lub bolusie dożylnym.

Instrukcje obsługi i obchodzenia się z lekiem podano w punkcie 6.6.

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

Pominięcie podania dawki w trakcie 3-tygodniowego schematu
W przypadku pominięcia podania dawki o tydzień lub mniej, należy podać jak najszybciej (nie czekając na następny zaplanowany cykl) zwykłą dawkę (6 mg/kg). Następne dawki produktu Herceptin (6 mg/kg) powinny być podawane co 3 tygodnie, zgodnie z pierwotnym harmonogramem.

W przypadku pominięcia podania dawki o więcej niż tydzień, należy zastosować ponownie dawkę nasycającą (8 mg/kg podawana przez około 90 minut). Następne dawki produktu Herceptin wynoszące 6 mg/kg powinny być podawane co 3 tygodnie od tego czasu.

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Pacjenci ze stwierdzoną nadwrażliwością na trastuzumab, białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Pacjenci z ciężką dusznością spoczynkową z powodu powikłań związanych z zaawansowaną chorobą nowotworową lub, u których konieczna jest tlenoterapia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Stosowanie produktu Herceptin związane jest z kardiotoksycznością. Wszyscy pacjenci zakwalifikowani wstępnie do leczenia powinni przejść szczegółowe badania kardiologiczne (patrz sekcja dotycząca „*kardiotoksyczności”* poniżej). Ryzyko wystąpienia kardiotoksyczności jest większe w przypadku stosowania produktu Herceptin w skojarzeniu z antracyklinami. Dlatego też Herceptin w połączeniu z antracyklinami nie powinien być stosowany z wyjątkiem ściśle kontrolowanych badań klinicznych przebiegających z monitorowaniem pracy serca. Pacjenci, którzy wcześniej byli leczeni antracyklinami są również narażeni na ryzyko wystąpienia kardiotoksyczności w trakcie terapii lekiem Herceptin, jest ono jednak mniejsze niż u pacjentów podczas jednoczesnego podawania leku Herceptin i antracyklin. Ze względu na okres półtrwania produktu Herceptin wynoszący 28,5 dni (przedział ufności 95 %, 25,5 – 32,8 dni) lek może być obecny w krążeniu w okresie do 24 tygodni od zaprzestania podawania produktu Herceptin. Pacjenci otrzymujący antracykliny po odstawieniu produktu Herceptin mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia kardiotoksyczności. Jeżeli to możliwe, lekarze powinni unikać stosowania terapii opartej na antracyklinach w okresie 24 tygodni po zakończeniu podawania produktu Herceptin. W przypadku podawania antracyklin należy uważnie monitorować czynność serca (patrz sekcja dotycząca „*kardiotoksyczności”* poniżej). U pacjentów leczonych produktem Herceptin obserwowano ciężkie reakcje niepożądane w tym reakcje występujące podczas wlewu, nadwrażliwość, reakcje rzekomoalergiczne i objawy ze strony układu oddechowego. U pacjentów odczuwających duszność spoczynkową spowodowaną zaburzeniami wynikającymi z zaawansowanej choroby nowotworowej i chorób towarzyszących, może wystąpić zwiększone ryzyko powikłań śmiertelnych w następstwie reakcji związanych z wlewem. Te ciężkie reakcje zwykle związane były z pierwszym wlewem produktu Herceptin i zwykle występowały podczas lub natychmiast po zakończeniu wlewu. U części pacjentów objawy narastały i prowadziły następnie do powikłań ze strony układu oddechowego. Opisano również początkową poprawę z następowym pogorszeniem i reakcjami opóźnionymi z gwałtownym przebiegiem klinicznym. Powikłania kończące się zgonem występowały w okresie od kilku godzin, aż do jednego tygodnia następującego po wlewie. Bardzo rzadko początek objawów związanych z wlewem, czy zaburzeniami oddechowymi występował u chorych po czasie większym niż 6 godzin od rozpoczęcia wlewu produktu Herceptin. Pacjenci powinni być ostrzeżeni o możliwości wystąpienia takiego opóźnienia oraz powinni być poinstruowani, o konieczności skontaktowania się z lekarzem, jeśli tylko objawy te wystąpią.

Reakcje związane z wlewem, reakcje rzekomoalergiczne i nadwrażliwość
Ciężkie działania niepożądane, związane z wlewem produktu Herceptin, które rzadko były raportowane obejmują: duszność, nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, świsty, nadciśnienie, skurcz oskrzeli, tachyarytmia nadkomorowa, zmniejszoną saturację tlenem, anafilaksję, zespół zaburzeń oddechowych, pokrzywkę i obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.8). Większość tych działań niepożądanych występuje w ciągu 2,5 godziny od chwili rozpoczęcia pierwszego wlewu. Jeśli wystąpią objawy niepożądane związane z wlewem, wlew produktu Herceptin powinien zostać zatrzymany, a pacjent powinien być obserwowany, aż do ustąpienia wszystkich stwierdzonych objawów (patrz punkt 4.2). U większości pacjentów doszło do ustąpienia objawów i następnie otrzymali oni kolejne wlewy produktu Herceptin. W leczeniu poważnych reakcji niepożądanych z powodzeniem stosowano leczenie wspomagające takie jak: tlenoterapia, leki z grupy agonistów receptora beta i kortykosteroidy. W rzadkich przypadkach reakcje te związane są z gwałtownym przebiegiem klinicznym kończącym się zgonem pacjenta. U chorych z dusznością spoczynkową,

związaną z powikłaniami zaawansowanej choroby nowotworowej i chorobami towarzyszącymi, ryzyko powikłań kończących się zgonem związanych z wlewem może być zwiększone. Dlatego też tacy pacjenci nie powinni być leczeni produktem Herceptin (patrz punkt 4.3).

Objawy ze strony układu oddechowego
Po wprowadzeniu produktu Herceptin do obrotu, w rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie ciężkich reakcji oddechowych związanych z podawaniem (patrz punkt 4.8). Przypadki te rzadko kończyły się zgonem pacjenta. Dodatkowo zgłaszano pojedyncze przypadki nacieku w płucach, zespołu ostrej niewydolności oddechowej, zapalenia płuc, wysięku opłucnowego, zaburzeń oddechowych, ostrego obrzęku płuc i niewydolności oddechowej. Mogą one wystąpić jako część reakcji związanych z wlewem lub jako reakcje opóźnione. U pacjentów z dusznością spoczynkową, związaną z powikłaniami zaawansowanej choroby nowotworowej i chorobami towarzyszącymi, ryzyko powikłań ze strony układu oddechowego może być zwiększone. Dlatego też, tacy pacjenci nie powinni być leczeni produktem Herceptin (patrz punkt 4.3).
Należy zachować ostrożność ze względu na możliwość wystąpienia zapalenia płuc, szczególnie u chorych otrzymujących jednocześnie taksany.

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

Wszyscy pacjenci zakwalifikowani wstępnie do leczenia, a szczególnie pacjenci leczeni wcześniej antracyklinami i cyklofosfamidem (AC), powinni być poddani wstępnej ocenie wydolności serca z badaniem podmiotowym i fizykalnym, elektrokardiograficznym, echem serca lub badaniem MUGA lub badaniem rezonansu magnetycznego. Przed rozpoczęciem terapii produktem Herceptin należy dokonać dokładnej oceny korzyści i ryzyka.

W leczeniu wczesnego raka piersi, wymienieni poniżej chorzy byli wykluczeni z badania HERA. Nie ma zatem danych dotyczących oceny stosunku korzyści do ryzyka i dlatego podawanie leku nie może być zalecane w grupie pacjentów z:
- Udokumentowaną niewydolnością serca w wywiadzie
- Wysokim ryzykiem niekontrolowanych zaburzeń rytmu serca
- Dławicą piersiową wymagającą przyjmowania leków
- Klinicznie istotną wadą zastawkową
- Udokumentowanym w badaniu elektrokardiograficznym zawałem przezściennym
- Niewystarczająco kontrolowanym nadciśnieniem

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 trzy miesiące). Monitorowanie może pomóc wyodrębnić grupę pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia kardiologiczne. U chorych z wczesnym rakiem piersi ocena kardiologiczna, taka jak przed rozpoczęciem leczenia, powinna być powtarzana co 3 miesiące w trakcie terapii adiuwantowej oraz w 6., 12. i 24. miesiącu od jej zakończenia.
U chorych, u których wystąpiły bezobjawowe zaburzenia kardiologiczne zaleca się częstsze monitorowanie (np. co 6-8 tygodni). Jeżeli u pacjentów nasila się niewydolność lewej komory, bez objawów klinicznych, lekarz powinien rozważyć odstawienie produktu Herceptin, jeśli do tej pory nie zaobserwowano klinicznych korzyści z jego stosowania. Należy zachować ostrożność w leczeniu pacjentów z objawową niewydolnością serca, z nadciśnieniem w wywiadzie lub udokumentowaną chorobą wieńcową, a także w przypadku wczesnego raka piersi u chorych z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) 55 % lub mniej.

Jeżeli wartość frakcji wyrzutowej lewej komory spadnie w stosunku do wartości wyjściowej o 10 punktów procentowych ORAZ do poniżej 50 %, należy wstrzymać podawanie produktu Herceptin i powtórzyć pomiar LVEF w ciągu około 3 tygodni. Jeżeli nie dojdzie do poprawy frakcji wyrzutowej

lub dojdzie do dalszego jej zmniejszenia, zdecydowanie zaleca się przerwanie podawania produktu, chyba że korzyści dla danego pacjenta przeważają nad ryzykiem. Wszyscy tacy pacjenci powinni być konsultowani przez kardiologa i następnie obserwowani.

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

Bezpieczeństwo kontynuacji lub wznowienia leczenia produktem Herceptin u chorych, u których rozwinęła się kardiotoksyczność, nie było oceniane prospektywnie. Jednakże, w badaniach fundamentalnych *(pivotal)*, u większości pacjentów, u których wystąpiła niewydolność mięśnia sercowego, uzyskano poprawę stosując leczenie standardowe. Zawierało ono leki moczopędne, glikozydy nasercowe, leki blokujące receptory beta-adrenergiczne i (lub) inhibitory konwertazy angiotensyny. Większość pacjentów z objawami kardiologicznymi, którzy odnieśli kliniczne korzyści z leczenia produktem Herceptin kontynuowało cotygodniowe leczenie produktem Herceptin bez dodatkowych zaburzeń kardiologicznych.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie można wykluczyć ryzyka interakcji produktu Herceptin z jednocześnie stosowanymi, innymi lekami.

4.6 Ciąża i laktacja

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

Po wprowadzeniu produktu na rynek, u ciężarnych kobiet otrzymujących produkt Herceptin obserwowano przypadki małowodzia.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

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

4.8 Działania niepożądane

Rak piersi z przerzutami

Dane dotyczące działań niepożądanych są odzwierciedleniem doświadczeń wynikających ze stosowania produktu Herceptin w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu na rynek, w zalecanym schemacie dawkowania, zarówno w monoterapii, jak również w skojarzeniu z paklitakselem.

W dwóch fundamentalnych badaniach klinicznych, pacjenci otrzymywali produkt Herceptin w monoterapii lub w skojarzeniu z paklitakselem. Najczęściej występujące działania niepożądane to objawy związane z wlewem dożylnym takie jak, gorączka i dreszcze, zwykle w następstwie pierwszej infuzji produktu Herceptin.

Działania niepożądane związane z produktem Herceptin występujące z częstością ≥ 10 % u pacjentów w dwóch badaniach fundamentalnych, były następujące:

Ogólne:	ból brzucha, osłabienie, ból w klatce piersiowej, dreszcze, gorączka, ból głowy, ból
Układ pokarmowy:	biegunka, nudności, wymioty
Układ mięśniowo-szkieletowy:	bóle stawów, bóle mięśni
Skóra i przydatki skóry:	wysypka

Działania niepożądane związane z produktem Herceptin występujące z częstością > 1 % i < 10 % u pacjentów w dwóch badaniach fundamentalnych, były następujące:

Ogólne:	objawy grypopodobne, bóle pleców, infekcja, ból karku, złe samopoczucie, reakcje nadwrażliwości, zapalenie piersi, utrata masy ciała
Układ krążenia:	rozszerzenie naczyń, tachyarytmia nadkomorowa, nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, niewydolność mięśnia sercowego, kardiomiopatia, kołatanie serca
Układ pokarmowy:	brak apetytu, zaparcie, niestrawność, tkliwość wątroby, suchość błon śluzowych jamy ustnej, choroby odbytnicy (żylaki odbytu)
Krew i układ limfatyczny:	leukopenia, wybroczyny krwawe
Metaboliczne:	obrzęki obwodowe, obrzęki
Układ mięśniowo-szkieletowy:	bóle kostne, skurcze mięśni kończyn dolnych, zapalenie stawów
Układ nerwowy:	zawroty głowy, parestezje, nadmierna senność, zwiększone napięcie mięśni, neuropatia obwodowa, drżenie
Zaburzenia psychiczne	lęk, depresja, bezsenność
Układ oddechowy:	astma, nasilenie kaszlu, duszność, krwawienie z nosa, choroby płuc, zapalenie gardła, katar, zapalenie zatok
Układ moczowo-płciowy:	zakażenie układu moczowego
Skóra i przydatki skóry:	świąd, pocenie się, choroby paznokci, suchość skóry, łysienie, trądzik, wysypka grudkowo – plamista

Narządy zmysłów: zaburzenia smaku

W kolejnym przeprowadzonym randomizowanym badaniu klinicznym (M77001), pacjenci z przerzutowym rakiem piersi otrzymywali docetaksel w monoterapii lub w skojarzeniu z produktem Herceptin. W poniższej tabeli zawarto zdarzenia niepożądane obserwowane w czasie terapii u ≥ 10 % pacjentów:

Tabela 1 Częste niehematologiczne działania niepożądane zgłaszane przez ≥ 10 % pacjentów wg badanego leku

Układ / narząd	Zdarzenie niepożądane	Herceptin plus docetaksel N=92 (%)	Docetaksel N=94 (%)
Objawy ogólne i objawy w miejscu podania	osłabienie	45	41
	obrzęki obwodowe	40	35
	uczucie zmęczenia	24	21
	zapalenie błony śluzowej	23	22
	gorączka	29	15
	ból	12	9
	senność	7	11
	ból w klatce piersiowej	11	5
	choroba rzekomogrypowa	12	2
	dreszcze	11	1
Choroby skóry i tkanki podskórnej	łysienie	67	54
	nieprawidłowości paznokci	17	21
	wysypka	24	12
	rumień	23	11
Nieprawidłowości ze strony przewodu pokarmowego	nudności	43	41
	biegunka	43	36
	wymioty	29	22
	zaparcie	27	23
	zapalenie jamy ustnej	20	14
	bóle brzucha	12	12
	niestrawność	14	5
Zaburzenia w obrębie układu nerwowego	parestezje	32	21
	ból głowy	21	18
	zaburzenia smaku	14	12
	niedoczulica	11	5
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Neutropenia z gorączką[1] / posocznica neutropeniczna	23	17
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni	27	26
	bóle stawów	27	20
	bóle kończyn	16	16
	bóle grzbietu	10	14
	bóle kości	14	6
Zaburzenia oddechowe, w klatce piersiowej oraz śródpiersia	kaszel	13	16
	duszność	14	15
	ból w obrębie gardła i krtani	16	9
	krwawienie z nosa	18	5
	wyciek wodnisty z nosa	12	1
Zakażenia i zakażenia pasożytnicze	zapalenia nosogardzieli	15	6
Zaburzenia wzroku	zwiększone łzawienie	21	10
	zapalenie spojówek	12	7

Układ / narząd	Zdarzenie niepożądane	Herceptin plus docetaksel N=92 (%)	Docetaksel N=94 (%)
Zaburzenia naczyń	obrzęki limfatyczne	11	6
Zaburzenia metaboliczne i wchłaniania	brak apetytu	22	13
Badania	wzrost wagi ciała	15	6
Zaburzenia psychiczne	bezsenność	11	4
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	zmiany paznokciowe	11	7
[1] Liczby te zawierają pacjentów u których zgłaszano wystąpienie zdarzeń określanych jako „neutropenia z gorączką", „posocznica neutropeniczna" lub „neutropenia", związana z wystąpieniem gorączki (i stosowaniem antybiotyków). Patrz również punkt 4.8..			

Odnotowano wzrost częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (40 % vs. 31 %) i zdarzeń niepożądanych w stopniu 4 (34 % vs. 23 %) w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących docetaksel w monoterapii.

W kolejnym randomizowanym badaniu klinicznym (BO16216), pacjenci HER2 dodatni, z rozsianym rakiem piersi i z dodatnim wynikiem na obecność receptorów hormonalnych, otrzymywali anastrozol z produktem lub bez produktu Herceptin. W tym badaniu, nie stwierdzano zmian profilu bezpieczeństwa terapii w porównaniu z wcześniejszymi wynikami badań przeprowadzonymi w populacji chorych z rozsianym rakiem piersi. Poniższa tabela przedstawia zdarzenia niepożądane, które były raportowane u ≥ 10% pacjentów leczonych w badaniu:

Tabela 2 Podsumowanie zdarzeń niepożądanych występujących z częstością przynajmniej 10 % podczas leczenia w badaniu

Zdarzenie niepożądane	Arimidex Plus Herceptin N=103 Liczba (%)	Arimidex monoterapia N=104 Liczba (%)
Zmęczenie	22 (21)	10 (10)
Biegunka	21 (20)	8 (8)
Wymioty	22 (21)	5 (5)
Bóle stawowe	15 (15)	10 (10)
Gorączka	18 (17)	7 (7)
Bóle pleców	15 (15)	7 (7)
Duszność	13 (13)	9 (9)
Nudności	17 (17)	5 (5)
Kaszel	14 (14)	6 (6)
Bóle głowy	14 (14)	6 (6)
Zapalenie gardła i nosa	17 (17)	2 (2)
Bóle kostne	11 (11)	6 (6)
Zaparcia	12 (12)	5 (5)
Dreszcze	15 (15)	-
Wartości procentowe oparte o liczebność grup (N). Wielokrotne wystąpienie tego samego zdarzenia niepożądanego u tego samego pacjenta stwierdzono tylko jednokrotnie. Dopisek: Przedstawiono tylko AEs przed pierwszym podaniem produktu Herceptin u pacjentów z ramienia monoterapia Arimidex, których przestawiono do ramienia z produktem Herceptin		

Obserwowano wzrost częstości zdarzeń niepożądanych (23% vs. 6%) i zdarzeń niepożądanych stopnia 3/4 (25% vs. 15%) w ramieniu terapii skojarzonej w porównaniu do ramienia anastrozol - monoterapia.

Wczesne stadium raka piersi

Badanie HERA jest badaniem randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby u pacjentów z HER2-dodatnim wczesnym stadium raka piersi (patrz punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne). W Tabeli 3 zebrano działania niepożądane zgłaszane po 1 roku przez ≥ 1 % pacjentów wg badanego leku.

Tabela 3 Działania niepożądane zgłaszane po 1 roku przez ≥ 1 % pacjentów wg badanego leku

Układ organizmu	Działanie niepożądane	Tylko obserwacja N = 1708 Liczba (%)	Herceptin przez 1 rok N = 1678 Liczba (%)
	Całkowita liczba pacjentów z przynajmniej jednym DN Całkowita liczba DN	**792 (46) 2251**	**1179 (70) 5248**
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawowe*	98 (6)	137 (8)
	bóle pleców*	59 (3)	91 (5)
	bóle kończyn	45 (3)	60 (4)
	bóle mięśniowe*	17 (<1)	63 (4)
	bóle kostne	26 (2)	49 (3)
	ból barku	29 (2)	30 (2)
	ból ściany klatki piersiowej	24 (1)	26 (2)
	skurcze mięśni*	3 (<1)	45 (3)
	bóle mięśniowo-szkieletowe	11 (<1)	17 (1)
Zakażenia i infestacje	zapalenie nosogardła*	43 (3)	135 (8)
	grypa*	9 (<1)	69 (4)
	infekcje górnych dróg oddechowych*	20 (1)	46 (3)
	infekcje układu moczowego	13 (<1)	39 (2)
	zapalenie nosa	6 (<1)	36 (2)
	zapalenie zatok	5 (<1)	26 (2)
	zapalenie pęcherza	11 (<1)	19 (1)
	zapalenie gardła	9 (<1)	20 (1)
	zapalenie oskrzeli	9 (<1)	18 (1)
	półpasiec	9 (<1)	17 (1)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie*	44 (3)	128 (8)
	obrzęki obwodowe	38 (2)	79 (5)
	gorączka*	6 (<1)	100 (6)
	astenia*	30 (2)	75 (4)
	dreszcze*	-	85 (5)
	bóle w klatce piersiowej*	22 (1)	45 (3)
	objawy grypopodobne	3 (<1)	40 (2)
	obrzęki	7 (<1)	18 (1)
	dolegliwości w klatce piersiowej	2 (<1)	20 (1)
Zaburzenia żołądkowo – jelitowe	biegunka*	16 (<1)	123 (7)
	nudności*	19 (1)	108 (6)
	wymioty*	10 (<1)	58 (3)
	ból brzucha	16 (<1)	40 (2)
	zaparcie	17 (<1)	33 (2)
	bóle w nadbrzuszu	15 (<1)	29 (2)

Układ organizmu	Działanie niepożądane	Tylko obserwacja N = 1708 Liczba (%)	Herceptin przez 1 rok N = 1678 Liczba (%)
	Całkowita liczba pacjentów z przynajmniej jednym DN Całkowita liczba DN	**792 (46) 2251**	**1179 (70) 5248**
	dyspepsja	9 (<1)	30 (2)
	zapalenie żołądka	11 (<1)	20 (1)
	zapalenie jamy ustnej	1 (<1)	26 (2)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy*	49 (3)	161 (10)
	zawroty głowy*	29 (2)	60 (4)
	parestezje	11 (<1)	29 (2)
	zaburzenia równowagi	7 (<1)	25 (1)
Zaburzenia naczyń	uderzenia gorąca	84 (5)	98 (6)
	nadciśnienie*	35 (2)	64 (4)
	obrzęk limfatyczny	40 (2)	42 (3)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka*	10 (<1)	70 (4)
	świąd	10 (<1)	40 (2)
	zaburzenia paznokci*	-	43 (3)
	łamliwość paznokci	1 (<1)	36 (2)
	rumień	7 (<1)	24 (1)
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel*	34 (2)	81 (5)
	duszność	26 (2)	56 (3)
	ból gardła i krtani	8 (<1)	32 (2)
	duszność wysiłkowa	15 (<1)	21 (1)
	wyciek wodnisty z nosa	5 (<1)	24 (1)
	krwawienie z nosa	1 (<1)	24 (1)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	ból piersi	19 (1)	24 (1)
Zaburzenia psychiczne	bezsenność	31 (2)	58 (3)
	depresja	34 (2)	51 (3)
	lęk	19 (1)	39 (2)
Zaburzenia serca	kołatania serca*	12 (<1)	48 (3)
	zastoinowa niewydolność serca	5 (<1)	30 (2)
	częstoskurcz	5 (<1)	20 (1)
Badania diagnostyczne	spadek frakcji wyrzutowej*	11 (<1)	58 (3)
	wzrost wagi ciała	17 (<1)	29 (2)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	dyzuria	2 (<1)	17 (1)

** Zdarzenia niepożądane, które były zgłaszane częściej (> 2 % różnicy) w grupie produktu Herceptin w porównaniu z grupą obserwacyjną i dlatego można je przypisać działaniu tego leku.*

Poniższe informacje dotyczą wszystkich wskazań:

Ciężkie działania niepożądane
Co najmniej jeden przypadek następujących ciężkich działań niepożądanych wystąpił u co najmniej jednego pacjenta leczonego produktem Herceptin w monoterapii lub w chemioterapii skojarzonej w badaniach klinicznych lub w trakcie stosowania produktu Herceptin po wprowadzeniu produktu na rynek:

Układ organizmu	Działanie niepożądane
Ogólne	reakcja nadwrażliwości, reakcja anafilaktyczna i wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy, ataksja, posocznica, dreszcze i gorączka, osłabienie, gorączka, sztywność, ból głowy, niedowład, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, objawy

	związane z wlewem dożylnym, obrzęki obwodowe, bóle kostne, śpiączka, zapalenie opon mózgowych, obrzęk mózgu, zaburzenia myślenia, progresja choroby nowotworowej
Układ krążenia	kardiomiopatia, zastoinowa niewydolność serca, nasilenie istniejącej zastoinowej niewydolności mięśnia sercowego, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, wysięk osierdziowy, bradykardia, zaburzenia krążenia mózgowego, niewydolność serca, wstrząs kardiogenny, zapalenie osierdzia
Układ pokarmowy	uszkodzenie komórki wątrobowej, tkliwość wątroby, biegunka, nudności i wymioty, zapalenie trzustki, niewydolność wątroby, żółtaczka
Krew i układ limfatyczny	białaczka, gorączka w przebiegu neutropenii, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, hipoprotrombinemia
Infekcje	zapalenie tkanki podskórnej, róża
Metaboliczne	hiperkaliemia
Układ mięśniowo-szkieletowy	bóle mięśni
Układ nerwowy	móżdżkowe zwyrodnienie paranowotworowe
Układ moczowy	błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek, glomerulonefropatia, niewydolność nerek
Układ oddechowy	skurcz oskrzeli, zaburzenia czynności oddechowej, ostry obrzęk płuc, niewydolność oddechowa, duszność, niedotlenienie, obrzęk krtani, ostra niewydolność oddechowa, ostry zespół niewydolności oddechowej, oddech Cheyne-Stokes'a, nacieki w płucach, zapalenie płuc, zwłóknienie płuc
Skóra i przydatki skóry	wysypka, zapalenie skóry, pokrzywka, zespół Stevens-Johnson'a
Narządy zmysłów:	tarcza zastoinowa, nieprawidłowe wydzielanie łez, krwawienie siatkówkowe, głuchota

Objawy związane z wlewem dożylnym
Podczas pierwszego wlewu produktu Herceptin, często obserwowano zespół objawów składający się z dreszczy i (lub) gorączki. Inne objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmują nudności, nadciśnienie, wymioty, ból, sztywność mięśni, ból głowy, kaszel, zawroty głowy, wysypkę i osłabienie. Objawy miały zwykle nasilenie łagodne do umiarkowanego i rzadko występowały po kolejnych wlewach produktu Herceptin. Objawy te mogą być leczone środkami przeciwbólowymi/przeciwgorączkowymi takimi jak meperydyna czy paracetamol lub lekami przeciwhistaminowymi jak difenhydramina (patrz punkt 4.2). Niektóre działania niepożądane związane z wlewem dożylnym produktu Herceptin, takie jak: duszność, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, świsty, skurcz oskrzeli, tachyarytmia nadkomorowa, zmniejszenie wysycenia tlenem i zaburzenia oddechowe mogą wystąpić w stopniu nasilenia ciężkim i potencjalnie zagrażającym życiu (patrz punkt 4.4).

Reakcje rzekomoalergiczne i nadwrażliwość
Reakcje alergiczne, reakcje anafilaktyczne i wstrząs anafilaktyczny, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy występujące w trakcie pierwszego wlewu dożylnego produktu Herceptin raportowano rzadko. U ponad 1/3 pacjentów otrzymano ujemny wynik testu prowokacji i kontynuowano leczenie produktem Herceptin. Niektóre z tych reakcji mogą mieć przebieg ciężki i potencjalnie zagrażający życiu (patrz punkt 4.4).

Ciężkie zaburzenia ze strony układu oddechowego
Rzadko opisywano pojedyncze przypadki nacieków w płucach, zapalenia płuc, zwłóknienia płuc, wysięku w opłucnej, zaburzeń oddechowych, ostrego obrzęku płuc, ostrego zespołu niewydolności oddechowej (ARDS) i niewydolności oddechowej. Zdarzenia te rzadko były związane ze śmiercią pacjenta (patrz punkt. 4.4).

Kardiotoksyczność
U pacjentów leczonych produktem Herceptin obserwowano zmniejszenie frakcji wyrzutowej oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca, takie jak duszność, prawidłowe oddychanie tylko w pozycji stojącej, nasilenie kaszlu, obrzęk płuc, cwał protodiastoliczny (patrz punkt. 4.4).

Częstość występowania kardiologicznych zdarzeń niepożądanych w analizie retrospektywnej z badań klinicznych dotyczących terapii skojarzonej (produkt Herceptin z paklitakselem H+P w porównaniu do monoterapii paklitakselem) oraz monoterapii produktem Herceptin przedstawiono w poniższej tabeli:

Częstość występowania kardiologicznych zdarzeń niepożądanych; n, % [95 % przedział ufności]

	Herceptin plus paklitaksel N=91	**paklitaksel N=95**	**Herceptin N=213**
Objawowa niewydolność serca	8; 8,8 % [3,9-16,6]	4; 4,2 % [1,2-10,4]	18; 8,5 % [5,1-13,0]
Rozpoznanie kardiologiczne inne niż niewydolność serca	4; 4,4 % [1,2-10,9]	7; 7,4 % [3,0-14,6]	7; 3,3 % [1,3-6,7]

Częstość występowania objawowej niewydolności serca w badaniu leczenia skojarzonego Herceptin plus docetaksel w porównaniu do monoterapii docetakselem (M77001), została pokazana w poniższej tabeli:

	Herceptin plus docetaksel N=92	**docetaksel N=94**
Objawowa niewydolność serca	2 (2,2 %)	0 %

W badaniu tym, wszyscy pacjenci mieli frakcję wyrzutową serca większą niż 50 %. W grupie pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone Herceptin plus docetaksel, 64 % chorych otrzymywało wcześniej antracykliny. Grupie chorych otrzymujących docetaksel w monoterapii odsetek ten wynosił 55 %.

Podsumowanie danych u pacjentów ze spadkiem LVEF o co najmniej 15 % poziomu wyjściowego i bezwzględną wartością LVEF poniżej 50%. Dane bezpieczeństwa populacji przed skrzyżowaniem grup (crossover)

	Anastrozol plus Herceptin n=103	**Anastrozol monoterapia n=104**
Objawowa niewydolność serca	1 (<1%)	0[a]
Potwierdzony spadek LVEF ≥ 15% poziomu wyjściowego przy poziomie LVEF poniżej 50%	1 (<1%)	0[b]
Przynajmniej jeden spadek LVEF o ≥ 15% poziomu wyjściowego przy poziomie LVEF poniżej 50%	6 (5,8%)	0[c]

[a] Jeden pacjent doświadczył objawowego spadku wydolności lewej komory, po przejściu do ramienia otrzymującego Herceptin po progresji.
[b] Dwóch pacjentów doświadczyło potwierdzonego spadku LVEF po przejściu do ramienia otrzymującego Herceptin po progresji.
[c] Czterech pacjentów doświadczyło jednego spadku LVEF po przejściu do ramienia otrzymującego Herceptin po progresji.

W badaniu HERA u 0,6 % pacjentów ramienia jednorocznego obserwowano niewydolność serca klasy III-IV wg NYHA. Przypadki bezobjawowej lub umiarkowanej niewydolność serca klasy I-II NYHA

były obserwowane u 3% pacjentów otrzymujących produkt Herceptin, w porównaniu do 0,5% chorych będących w grupie kontrolnej. Odsetek pacjentów, u których wystąpił przynajmniej jeden znaczący epizod istotnego obniżenia LVEF (zmniejszenie o ≥ 10 punktów i < 50%) w trakcie badania, wynosił 7,4% w grupie otrzymującej produkt Herceptin prze rok w porównaniu z 2,3% w grupie kontrolnej.

Toksyczność hematologiczna
W wyniku stosowania produktu Herceptin w monoterapii raka piersi z przerzutami rzadko występowała toksyczność hematologiczna. Leukopenia 3 stopnia wg WHO, trombocytopenia i niedokrwistość występowały u < 1 % pacjentów. Nie obserwowano toksyczności 4 stopnia wg WHO.

Obserwowano zwiększenie toksyczności hematologicznej (3 lub 4 stopień w skali WHO) w grupie pacjentów leczonych produktem Herceptin w skojarzeniu z paklitakselem w porównaniu do pacjentów leczonych paklitakselem w monoterapii (34 % *versus* 21 %). Obserwowano również zwiększoną toksyczność hematologiczną w grupie pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone Herceptin plus docetaksel, w porównaniu do chorych otrzymujących tylko docetaksel (32 % neutropenii w stopniu 3/4, wg. NCI-CTC, w porównaniu z 22 %). Należy zauważyć, że prawdopodobnie może być to wartość zaniżona, wiadomo bowiem, że docetaksel podawany w monoterapii w dawce 100 mg/m^2 powoduje neutropenię u 97 % pacjentów, a w 76 % w stopniu 4 biorąc pod uwagę nadir leukocytów. Częstość występowania neutropenii z gorączką/posocznicy w przebiegu neutropenii była również zwiększona w grupie chorych otrzymujących leczenie skojarzone Herceptin plus docetaksel (23 % w porównaniu z 17 % w grupie otrzymującej docetaksel w monoterapii).

W odniesieniu do kryteriów NCI-CTC, w badaniu HERA 0,4 % pacjentów leczonych produktem Herceptin osiągnęło skok o 3 lub 4 stopnie w stosunku do wartości wyjściowych, natomiast w ramieniu obserwacyjnym – 0,6 %.

Uszkodzenie wątroby i nerek
U 12 % pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, u których podawano produkt Herceptin w monoterapii, obserwowano uszkodzenie wątroby stopnia 3 lub 4 wg WHO. Uszkodzenie to było związane z progresją choroby nowotworowej w wątrobie u 60 % pacjentów. U pacjentów otrzymujących produkt Herceptin w skojarzeniu z paklitakselem, uszkodzenie wątroby stopnia 3 lub 4 według WHO, występowało rzadziej niż w grupie leczonej paklitakselem (7 % w porównaniu do 15 %). Nie obserwowano uszkodzenia nerek 3 lub 4 stopnia wg WHO u pacjentów leczonych produktem Herceptin.

Biegunka
U 27 % pacjentów z rakiem piersi z przerzutami leczonych produktem Herceptin w monoterapii wystąpiła biegunka. Zwiększona częstość występowania biegunki o nasileniu małym do umiarkowanego, była również obserwowana u pacjentów otrzymujących produkt Herceptin w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem, w porównaniu do pacjentów otrzymujących paklitaksel lub docetaksel w monoterapii.

W badaniu HERA biegunka wystąpiła u 7 % pacjentów leczonych produktem Herceptin.

Zakażenia
Zwiększona częstość występowania zakażeń, przede wszystkim łagodnych zakażeń górnych dróg oddechowych o niewielkim znaczeniu klinicznym lub zakażeń związanych z cewnikiem, była obserwowana przede wszystkim u pacjentów leczonych produktem Herceptin w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem w porównaniu do pacjentów leczonych tylko paklitakselem lub decetakselem.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwnowotworowy, kod ATC: L01XC03

Trastuzumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które łączy się wybiórczo z receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (receptora HER2). Nadekspresja HER2 występuje w 20-30 % przypadków pierwotnych nowotworów piersi. Badania dowodzą, że pacjenci z nowotworami, w których występuje nadekspresja receptora HER2, mają krótszy czas przeżycia bez objawów choroby w porównaniu do pacjentów z nowotworami bez nadekspresji receptora HER2. Zewnątrzkomórkowa domena receptora (ECD, p105) może złuszczać się do krwi i można ją oznaczać w próbkach surowicy krwi.

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

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

Zalecana skala oceny barwienia metodą IHC jest następująca:

Skala intensywności barwienia	**Wzór barwienia**	**Wynik nadekspresji HER2**
0	Brak wybarwienia lub wybarwienie błony komórkowej obserwowane w < 10 % komórek guza	Negatywny
1+	Blade/ledwie zauważalne wybarwienie wykryte w > 10 % komórek guza. W komórkach są wybarwione jedynie części ich błony komórkowej	Negatywny
2+	Lekkie do umiarkowanego całkowite wybarwienie błony komórkowej wykrywane w > 10 % komórek guza	Nadekspresja słaba do umiarkowanej
3+	Umiarkowane do silnego wybarwienie całkowite błony komórkowej wykrywane w > 10 % komórek guza.	Nadekspresja umiarkowana do silnej

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

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

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

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

Dane kliniczne

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

Produkt Herceptin stosowano również w badaniach klinicznych w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem w leczeniu pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii. Pacjenci, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię uzupełniającą zawierającą antracykliny, byli leczeni paklitakselem (175 mg/m² w ponad 3-godzinnym wlewie dożylnym) w monoterapii lub w skojarzeniu z produktem Herceptin. W badaniu fundamentalnym porównującym docetaksel w monoterapii (podawany w dawce 100 mg/m^2 w postaci 1-godzinnego wlewu) z terapią skojarzoną z produktem Herceptin, 60 % pacjentów otrzymywało uprzednio chemioterapię uzupełniającą zawierające antracykliny. Pacjenci byli leczeni produktem Herceptin do czasu wystąpienia progresji choroby.

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

Metodą diagnostyczną oceniającą nadekspresję receptora HER2 stosowaną w celu określenia kwalifikacji pacjentów do badań fundamentalnych monoterapii produktem Herceptin i w skojarzeniu z 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 badaniu fundamentalnym porównującym docetaksel w monoterapii z leczeniem skojarzonym Herceptin plus docetaksel, była metoda immunohistochemiczna. Mała część pacjentów diagnozowana przy pomocy fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH). W badaniu tym, 87 % włączonych pacjentów wykazywało nadekspresję na 3+, a 95 % pacjentów miało nadekspresję na 3+ i/lub było FISH-dodatnich.

Skuteczność

Tygodniowy schemat dawkowania w raku piersi z przerzutami

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

Parametry	**Monoterapia**	**Leczenie skojarzone**			
	Herceptin[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)

Terapia skojarzona z produktem Herceptin i anastrozolem

Produkt Herceptin był badany w leczeniu skojarzonym z anastrozolem, stosowanym w pierwszej linii terapii raka piersi z przerzutami, u pacjentów z potwierdzoną nadekspresją HER2 i obecnością receptorów hormonalnych (t.j. receptorów dla estrogenów (ER) i (lub) receptorów dla progestagenów (PgR)). Czas wolny od progresji (PFS) był dwukrotnie wydłużony w ramieniu badania obejmującego produkt Herceptin plus anastrozol w stosunku do anastrozolu w monoterapii. (4.8 miesięcy 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 miesięcy versus 2,4 miesiące). Nie zanotowano różnic między ramionami badania w ocenie czasu do odpowiedzi i czasu trwania odpowiedzi. Mediana ogólnej odpowiedzi (OR) była wydłużona do 4.6 miesiąca dla pacjentów stosujących terapię skojarzoną. Różnica nie była istotna statystycznie, jakkolwiek u ponad połowy pacjentów stosujących anastrozol w monoterapii, została włączona terapia produktem Herceptin po progresji choroby.

3-tygodniowy schemat dawkowania w raku piersi z przerzutami

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

Parametry	Monoterapia		Leczenie skojarzone	
	Herceptin[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) (95 CI %)	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, następowo 6 mg/kg co 3 tygodnie
2. Badanie MO 16982: dawka nasycająca 6 mg/kg tygodniowo X 3; następowo 6 mg/kg co 3 tygodnie
3. BO 15935
4. MO 16419

Wczesne stadium raka piersi

Wczesne stadium raka piersi jest definiowane jako bez przerzutów, pierwotny, inwazyjny rak piersi. W badaniu HERA, wczesne stadium raka piersi było ograniczone do przypadków operacyjnego, pierwotnego, inwazyjnego gruczolakoraka piersi z występującymi lub nie ogniskami nowotworów w węzłach chłonnych jeśli średnica guza wynosiła przynajmniej 1 cm.

Produkt Herceptin w leczeniu adiuwantowym badano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu (HERA), w którym porównywano leczenie tym lekiem przez jeden rok co trzy tygodnie do grupy obserwacyjnej pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi po zabiegu operacyjnym, zakończeniu chemioterapii i radioterapii (jeżeli były stosowane). Pacjenci przypisani do grupy leczenia lekiem Herceptin przyjmowali początkową dawkę nasycającą 8 mg/kg, a następnie co trzy tygodnie dawkę 6 mg/kg przez jeden rok.

Dane skuteczności z badania HERA zebrano w poniższej tabeli:

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

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

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

Lokalizacja przerzutów
W badaniach fundamentalnych u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, leczonych produktem Herceptin i paklitakselem stwierdzono następującą lokalizację przerzutów:

Lokalizacja *	**Herceptin plus paklitaksel (N=87) %**	**paklitaksel (N=92) %**	**wartość p**
Każda lokalizacja	**70,1**	**95,7**	
Jama brzuszna	0	0	-
Kości	17,2	16,3	0,986
Klatka piersiowa	5,7	13,0	0,250
Wątroba	21,8	45,7	**0,004**
Płuca	16,1	18,5	0,915
Odległe węzły chłonne	3,4	6,5	0,643
Śródpiersie	4,6	2,2	0,667
Ośrodkowy układ nerwowy	12,6	6,5	0,377
Inne	4,6	9,8	0,410

* Pacjenci mogli mieć jednocześnie ogniska przerzutowe w wielu narządach

Częstość występowania przerzutów w wątrobie była statystycznie mniejsza u pacjentów leczonych produktem Herceptin w skojarzeniu z paklitakselem. Większa liczba pacjentów leczonych produktem Herceptin w skojarzeniu z paklitakselem wykazywała progresję choroby do ośrodkowego układu nerwowego w porównaniu do leczonych tylko paklitakselem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka trastuzumabu była badana u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami oraz z wczesnym stadium raka piersi. Krótkotrwały wlew dożylny trastuzumabu w dawkach 10, 50,100, 250 i 500 mg raz na tydzień wykazywał farmakokinetykę zależną od wielkości dawki. Nie wykonano badań nad interakcjami produktu Herceptin z innymi lekami.

Okres półtrwania
Średni okres półtrwania wynosił 28,5 dni (przedział ufności 95 %, od 25,5 do 32,8 dni). Okres całkowitej eliminacji leku z ustroju wynosi do 24 tygodni (przedział ufności 95 %, od 18 do 24 tygodni).

Stężenie w stanie stacjonarnym
Stężenie w stanie stacjonarnym trastuzumabu w surowicy powinno być osiągnięte po około 20 tygodniach (przedział ufności 95 %, od 18 do 24 tygodni). W populacyjnych szacunkach własności farmakokinetycznych badań fazy I, II i III u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami średnie wartości AUC wynosiły 578 mg dobę/l, średnie stężeń maksymalnych i minimalnych wynosiły odpowiednio około 110 mg/l i 66 mg/l. U pacjentów we wczesnym stadium raka piersi, którym podawano Herceptin w dawce nasycającej 8 mg/kg, a następnie co 3 tygodnie w dawce 6 mg/kg wartości minimalne 63 mg/l osiągano po 13 cyklu (37 tydzień). Stężenia były porównywalne do poprzednio opisywanych u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami.

Klirens
Klirens trastuzumabu zmniejszał się wraz ze zwiększeniem dawki leku. W badaniach klinicznych, w których dawka nasycająca wynosiła 4 mg/kg mc. trastuzumabu, a następnie cotygodniowa dawka 2 mg/kg mc., średni klirens wynosił 0,225 l/dobę.

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

Objętość dystrybucji
We wszystkich badaniach klinicznych objętość dystrybucji była zbliżona do objętości surowicy i wynosiła 2,95 l.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

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

6.3 Okres trwałości

4 lata

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

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

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

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2˚C – 8˚C)

Nie wolno zamrażać sporządzonego roztworu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka Produktu Herceptin:
Fiolka 15 ml, wykonana ze szkła typu I, przezroczysta, z butylowym gumowym korkiem powlekanym warstwą fluoro-żywicy.
Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przygotowanie do podania
Należy przestrzegać właściwych technik aseptyki. Każdą fiolkę produktu Herceptin rozpuszcza się w 7,2 ml jałowej wody do iniekcji (nie załączonej w opakowaniu). Należy unikać stosowania innych rozpuszczalników.

Roztwór produktu Herceptin w objętości 7,4 ml zawiera 21 mg/ml trastuzumabu do pojedynczego użycia o pH około 6,0. Nadmiar objętości wynoszący 4 % zapewnia uzyskanie dawki 150 mg trastuzumabu z każdej fiolki.
Zaleca się ostrożność podczas rozpuszczania produktu Herceptin. Nadmierne spienienie podczas rozcieńczania lub wstrząsanie rozcieńczonego roztworu może spowodować trudności w pobraniu odpowiedniej ilości produktu Herceptin z fiolki.

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

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

Ustalenie właściwej objętości roztworu, odpowiednio dla dawki nasycającej 4 mg trastuzumabu/kg masy ciała oraz dla dawki podtrzymującej 2 mg trastuzumabu/kg masy ciała podawanej raz w tygodniu, jest następujące:

$$\textbf{Objętość}\ (\text{ml}) = \frac{\textbf{Masa ciała}\ (\text{kg})\ \text{x}\ \textbf{dawka}\ (\textbf{4}\ \text{mg/kg dla nasycającej lub}\ \textbf{2}\ \text{mg/kg dla podtrzymującej})}{\textbf{21}\ (\text{mg/ml, stężenie przygotowanego roztworu})}$$

Dla dawki nasycającej 8 mg trastuzumabu na kg masy ciała lub kolejnych, podawanych co 3 tygodnie dawek 6 mg trastusumabu na kg masy ciała:

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

EU/1/00/145/001

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

28 sierpnia 2000/ 28 sierpnia 2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

ANEKS II

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Nazwa i adres wytwórcy(ów) substancji biologicznie czynnej

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

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

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

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

- **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

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

Nie dotyczy

- **INNE WARUNKI**

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

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Herceptin 150 mg
Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

Trastuzumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

chlorowodorek L-histydyny, L-histydyna, polisorbat 20, dwuwodzian α,α-trehalozy.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podawania dożylnego po przygotowaniu i rozcieńczeniu
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

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

EU/1/00/145/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

<Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem>

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA FIOLKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Herceptin 150 mg
Proszek do infuzji

Trastuzumab

Do podawania dożylnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

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

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

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

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

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

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

W każdym opakowaniu produktu Herceptin znajduje się 1 fiolka. Fiolka ta zawiera liofilizowany (odwodniony w stanie zamrożonym) proszek, w kolorze białym do bladożółtego, do sporządzania koncentratu do roztworu do wlewu. Liofilizowany proszek musi być rozpuszczony i rozcieńczony przed użyciem.

Herceptin zawiera aktywną substancję trastuzumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne. Jest ono zbliżone do przeciwciał wytwarzanych w naturalny sposób przez organizm w celu obrony przed zakażeniami powodowanymi przez wirusy lub bakterie. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które wybiórczo rozpoznają i wiążą się z innymi specyficznymi białkami organizmu nazywanymi antygenami. Trastuzumab wiąże się wybiórczo z antygenem nazywanym ludzkim czynnikiem wzrostu naskórka (HER2). HER2 występuje w dużych ilościach na powierzchni niektórych komórek rakowych i pobudza ich rozrost. Herceptin wiąże się z HER2, przez co hamuje wzrost takich komórek.

Produkt Herceptin jest zalecany przez lekarzy u pacjentów we wczesnym stadium raka piersi, kiedy to stosuje się go po zakończeniu chemioterapii oraz z rakiem piersi z przerzutami (tzn. w raku piersi, który rozprzestrzenił się poza ognisko pierwotne), u których stwierdzono wytwarzanie dużych ilości HER2 w komórkach guza. Lek jest stosowany sam w przypadkach, w których inne sposoby leczenia nie powiodły się. Jest także stosowany w chemioterapii w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem jako leczenie pierwszego rzutu raka piersi z przerzutami. Lek jest także stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorami aromatazy, u pacjentów z potwierdzoną obecnością receptorów HER2 i receptorów hormonalnych w raku piersi z przerzutami.

W przypadku otrzymywania leku Herceptin z paklitakselem, docetakselem lub inhibitorem aromatazy, należy zapoznać się również z informacją zawartą w opakowaniach tych leków.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU HERCEPTIN

Kiedy nie stosować leku Herceptin

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

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Herceptin

- jeżeli występuje niewydolność serca, choroba wieńcowa lub wysokie ciśnienie krwi, ponieważ Herceptin może spowodować niewydolność serca.

- jeżeli pacjent otrzymywał kiedykolwiek chemioterapię z zastosowaniem leku o nazwie doksorubicyna lub leku podobnego do doksorubicyny (informacji na ten temat może udzielić lekarz). Leki te mogą uszkadzać mięsień sercowy i zwiększyć ryzyko wystąpienia problemów z sercem podczas stosowania leku Herceptin.

- jeżeli występuje duszność (brak tchu). Herceptin może powodować trudności w oddychaniu, zwłaszcza, gdy podawany jest po raz pierwszy. Objawy te mogą być bardziej nasilone, jeżeli u pacjenta już wcześniej występowała duszność.

Oprócz trudności w oddychaniu, Herceptin może wywoływać gorączkę, dreszcze, objawy grypopodobne, obrzęk twarzy i ust, wysypkę, świsty, zaburzenia rytmu serca i zmiany ciśnienia tętniczego krwi. Te objawy zwykle występują podczas pierwszego wlewu i podczas pierwszych kilku godzin od jego rozpoczęcia. Niekiedy objawy pojawiają się po upływie więcej niż sześciu godzin od rozpoczęcia wlewu. W niektórych przypadkach po początkowej poprawie objawy mogą się nasilić w późniejszym czasie. W jednym i w drugim przypadku należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Dlatego zaleca się obserwację pacjenta przez personel medyczny podczas wlewów, przynajmniej przez 6 godzin od rozpoczęcia pierwszego wlewu i przez 2 godziny od rozpoczęcia innych wlewów. Jeśli wystąpiłaby jedna z wymienionych reakcji, personel zmniejszy tempo podawania wlewu lub przerwie wlew, jak również może zastosować odpowiednie leczenie w celu zwalczania działań ubocznych. Bardzo rzadko u pacjentów, u których przed leczeniem występowały ciężkie zaburzenia oddechowe, nastąpił zgon podczas podawania produktu Herceptin..

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

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

Stosowanie leku Herceptin z innymi lekami

Należy poinformować lekarza o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o przebytym leczeniu produktem Herceptin w przypadku rozpoczynania leczenia jakimkolwiek innym lekiem w ciągu 6 miesięcy od zakończenia stosowania produktu Herceptin.

Stosowanie leku Herceptin u dzieci i młodzieży

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

Ciąża i karmienie piersią
Przed rozpoczęciem leczenia pacjentka zobowiązana jest do poinformowania lekarza prowadzącego: jeśli jest w ciąży, jeśli przypuszcza, że jest w ciąży lub jeśli zamierza zajść w ciążę. W rzadkich przypadkach u kobiet ciężarnych otrzymujących Herceptin obserwowano zmniejszenie ilości płynu (owodniowego), który otacza rozwijający się płód w jamie owodniowej. Lekarz udzieli pacjentce porady na temat ryzyka i korzyści wynikających z leczenia produktem Herceptin podczas ciąży.

Nie zaleca się karmienia piersią w trakcie leczenia produktem Herceptin oraz przez 6 miesięcy od otrzymania ostatniej dawki leku Herceptin.
Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

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

3. JAK STOSOWAĆ HERCEPTIN

Dawkowanie i częstość podawania
Lekarz ustala dawkę i schemat leczenia, które będą najbardziej korzystne dla indywidualnego pacjenta. Dawka produktu Herceptin zależy od masy ciała pacjenta. Liczba wlewów, które pacjent otrzyma będzie zależała od odpowiedzi na leczenie. Lekarz omówi te sprawy z pacjentem.

We wczesnym stadium raka piersi produkt Herceptin jest podawany co 3 tygodnie w postaci wlewu dożylnego („kroplówki”), który trwa ok. 90 minut.

W raku piersi z przerzutami produkt Herceptin jest podawany raz w tygodniu. Podawany jest w dożylnym wlewie („kroplówce”) przez fachowy personel medyczny. Pierwsza dawka leku jest podawana przez ponad 90 minut. Kolejne dawki podawane są przez ponad 30 minut. Pacjent będzie także obserwowany przez jakiś czas po zakończeniu każdego wlewu (patrz punkt 2 „Zachować szczególną ostrożność stosując Herceptin”).

Alternatywnie lek Herceptin może być także podawany co 3 tygodnie u chorych na raka piersi z przerzutami. Lek podaje się w dożylnej infuzji („kroplówka”) trwającej 90 minut.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

W trakcie wlewu produktu Herceptin mogą wystąpić dreszcze, gorączka i inne objawy grypopodobne. Te objawy są bardzo częste (występują u więcej niż 10 pacjentów na 100). Zwykle występują w trakcie pierwszego wlewu i są przemijające. Inne związane z wlewem działania to: nudności, wymioty, ból, zwiększenie napięcia mięśni i drżenie, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia oddechowe, duszność, świsty, wysokie lub niskie ciśnienie tętnicze krwi, zaburzenia rytmu serca (kołatanie serca, trzepotanie serca lub nieregularne uderzenia serca), obrzęk twarzy i warg, wysypka i osłabienie. Objawy te mogą być poważne, w niektórych przypadkach wystąpił zgon (patrz punkt. 2: “Zachować szczególną ostrożność stosując Herceptin”). Pacjent będzie nadzorowany przez personel medyczny w trakcie i po zakończeniu każdego wlewu. W razie wystąpienia jakiejkolwiek reakcji personel zmniejszy tempo lub przerwie podawanie wlewu, jak również może zastosować odpowiednie leczenie w celu zwalczania działań niepożądanych.. Wlew może być kontynuowany po zmniejszeniu nasilenia objawów.

Inne działania niepożądane mogą wystąpić w każdej chwili podczas leczenia produktem Herceptin, nie tylko w związku podawaniem wlewu. Niekiedy mogą występować problemy z sercem, które w niektórych przypadkach mogą być poważne. Obejmują one osłabienie mięśnia sercowego, które może prowadzić do niewydolności serca, zapalenie błony otaczającej serce (zapalenie wsierdzia) i zaburzenia rytmu serca. Lekarz będzie regularnie kontrolował stan serca pacjenta w trakcie leczenia, ponadto pacjent powinien niezwłocznie poinformować lekarza w przypadku pojawienia się duszności (w tym duszności występującej w nocy), kaszlu, zatrzymania płynu (obrzęku w obrębie podudzi lub przedramion), albo kołatania serca (trzepotania serca lub nieregularnych uderzeń serca).

Inne bardzo częste działania niepożądane po zastosowaniu produktu Herceptin, występujące częściej, niż u 10 spośród 100 pacjentów to: biegunka, osłabienie, wysypki skórne, ból w klatce piersiowej, bóle brzucha, bóle stawów i bóle mięśni.

Innymi działaniami niepożądanymi występującymi rzadziej, niż u 10 spośród 100 pacjentów po zastosowaniu produktu Herceptin są: reakcje alergiczne, nieprawidłowości w obrazie krwi (niedokrwistość, zbyt mała liczba płytek krwi i zbyt mała liczba białych krwinek), zaparcie, zgaga (niestrawność), zakażenia, w tym zakażenia pęcherza i skóry, półpasiec, stan zapalny piersi, zapalenie trzustki lub wątroby, zaburzenia czynności nerek, zwiększone napięcie mięśni (hipertonia), drżenie mięśni, drętwienie lub mrowienie palców dłoni i stóp, choroby paznokci, wypadanie włosów, bezsenność, nadmierna senność, krwawienia z nosa, trądzik, świąd, suchość jamy ustnej i skóry, suchość lub łzawienie oczu, poty, osłabienie i zmęczenie, niepokój, depresja, zaburzenia myślenia, zawroty głowy, brak apetytu, zmniejszenie masy ciała, zmiana odczuwania smaku, astma, zaburzenia czynności płuc, ból pleców, ból szyi, bóle kostne, skurcze mięśni kończyn, hemoroidy, siniaki i zapalenie stawów.

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

W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych wymienionych w tej ulotce lub innych objawów, które nie zostały tutaj wymienione, należy poinformować o nich lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK HERCEPTIN

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2˚C – 8˚C)
Nie należy stosować leku Herceptin po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie na fiolce.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Herceptin

- Substancją czynną leku Herceptin jest trastuzumab. Każda fiolka zawiera 150 mg trastuzumabu.
- Inne składniki leku to chlorowodorek L-histydyny, L-histydyna, dwuwodzian α,α-trehalozy, polisorbat 20.

Jak wygląda lek Herceptin i co zawiera opakowanie

Herceptin 150 mg
Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.
trastuzumab

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

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

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

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

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

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

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

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

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

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

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

Malta
(See United Kingdom)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 7 039831

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

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

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

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

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

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

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

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

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

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

Ustalenie właściwej objętości roztworu, odpowiednio dla dawki nasycającej 4 mg trastuzumabu/kg masy ciała oraz dla dawki podtrzymującej 2 mg trastuzumabu/kg masy ciała podawanej raz w tygodniu, jest następujące:

$$\textbf{Objętość}\ (\text{ml}) = \frac{\textbf{Masa ciała}\ (\text{kg})\ \text{x}\ \textbf{dawka}\ (\textbf{4}\ \text{mg/kg dla nasycającej lub}\ \textbf{2}\ \text{mg/kg dla podtrzymującej})}{\textbf{21}\ (\text{mg/ml, stężenie przygotowanego roztworu})}$$

Dla dawki nasycającej 8 mg trastuzumabu na kg masy ciała lub kolejnych, podawanych co 3 tygodnie, dawek 6 mg trastusumabu na kg masy ciała:

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

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