



**Leczenie przedoperacyjne (neoadiuwantowe)
lub pooperacyjne (adiuwantowe) raka piersi
lekiem Herceptin® do podawania podskórnego**



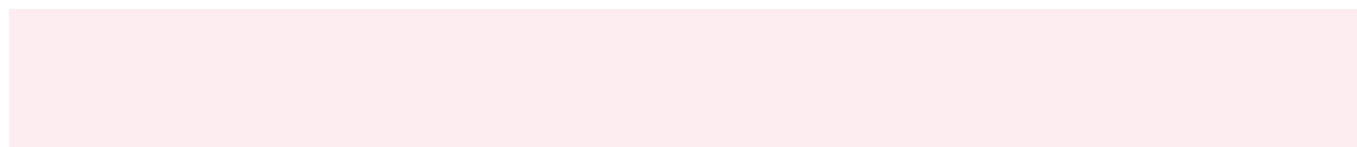
Roche Polska Sp. z o.o.
02-672 Warszawa, ul. Domaniewska 39 B
tel. (22) 345 18 88, fax (22) 345 18 74
www.roche.pl



**Program Lekowy
ICD-10 C50¹**

Leczenie przedoperacyjne (neoadiuwantowe) lub pooperacyjne (adiuwantowe) raka piersi lekiem Herceptin® do podawania podskórnego

Program Lekowy ICD-10 C50¹



Kryteria kwalifikacji	Tak	Nie
1) Histologiczne rozpoznanie inwazyjnego raka piersi.		
2) Nadekspresja HER2 w komórkach raka (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH).		
3) Stopień zaawansowania:		
a) nowotwór pierwotnie klinicznie operacyjny: wyjściowo średnica guza powyżej 10 mm lub cecha cN1 lub co najmniej cecha pT1c lub obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych stwierdzone na podstawie badania pooperacyjnego – niezależnie od stosowanej wcześniej chemioterapii wstępnej		
albo		
b) nowotwór w stadium zaawansowania III jeżeli możliwe jest leczenie chirurgiczne o założeniu doszczętnym po zastosowaniu wstępnego leczenia systemowego lub średnica guza powyżej 20 mm w przypadku guza pierwotnie klinicznie operacyjnego kwalifikowanego wstępnie do leczenia przedoperacyjnego		
albo		
c) nawrót miejscowy (ściana klatki piersiowej lub pierś po oszczędzającym leczeniu) lub regionalny (węzły chłonne) – wyłącznie u pacjentów po doszczętnym leczeniu tego nawrotu, którzy nie byli leczeni wcześniej trastuzumabem.		
4) Leczenie chirurgiczne lub jego zamiar o założeniu radykalnym polegające na:		
a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii		
lub		
b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające).		
Przedmiotowe kryterium kwalifikacji nie ma zastosowania w przypadku pacjentów kwalifikowanych na podstawie pkt 3 lit. c.		
5) Czynniki ryzyka nawrotu raka wykazane na podstawie histologicznego badania materiału pooperacyjnego w przypadku kwalifikacji do leczenia adiuwantowego bez wstępnej przedoperacyjnej chemioterapii:		
a) obecność przerzutów w węzłach chłonnych dołu pachowego (cecha pN+)		
lub		
b) największa średnica komponentu inwazyjnego guza powyżej 10 mm w przypadku nieobecności przerzutów w pachowych węzłach chłonnych (cecha pN0).		
6) Wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%.		
7) Brak cech klinicznie istotnej niewydolności nerek.		
8) Brak cech klinicznie istotnej niewydolności wątroby (możliwość kwalifikowania chorych z umiarkowanym wzrostem aktywności transaminaz tj. do 3-krotnego wzrostu aktywności transaminaz w stosunku do wartości prawidłowych).		
9) Brak klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego.		
10) Stan sprawności 0-1 wg WHO.		
11) Wykluczenie ciąży u kobiet w wieku przedmenopauzalnym.		

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	Tak	Nie
1) Rozpoznanie wyłącznie przedinwazyjnego raka piersi.		
2) Pierwotne zaawansowanie w stopniu IV.		
3) Niewydolność serca (klasa III lub IV według klasyfikacji NYHA).		
4) Niestabilność hemodynamiczna w przebiegu:		
a) choroby wieńcowej,		
b) zastawkowej wady serca,		
c) nadciśnienia tętniczego,		
d) innych sytuacji klinicznych (np. wieloletniej lub niekontrolowanej cukrzycy).		
5) Frakcja wyrzutowa lewej komory serca poniżej 50% wykazana w badaniu ECHO lub MUGA.		
6) Niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współistniejącymi.		
7) Okres ciąży i karmienia piersią.		
8) Przeciwwskazania do stosowania trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze.		
9) Stan sprawności 2-4 wg WHO.		
10) Współistnienie innych aktywnych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy lub podstawnomórkowego raka skóry albo wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji.		

Wykaz badań przy kwalifikacji	Tak	Nie
1) Badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji HER2, stopień ekspresji receptorów ER i PGR).		
2) Morfologia krwi z rozmazem.		
3) Poziom kreatyniny.		
4) Poziom ALAT.		
5) Poziom AspAT.		
6) Stężenie bilirubiny.		
7) USG jamy brzusznej.		
8) RTG klatki piersiowej.		
9) Scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny klinicznej).		
10) Mammografia lub USG piersi wraz z dotami pachowymi – u chorych leczonych przedoperacyjnie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie CT lub NMR piersi) w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian przed leczeniem.		
11) EKG.		
12) Badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca).		
13) Konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie.		
14) Test ciążowy (u kobiet w wieku przedmenopauzalnym).		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Leczenie przedoperacyjne (neoadiuwantowe) lub pooperacyjne (adiuwantowe) raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego</p> <p>Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none">Histologiczne rozpoznanie inwazyjnego raka piersi.Nadekspresja HER2 w komórkach raka (wynik 3+/w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH).Stoień zaawansowania:<ol style="list-style-type: none">nowotwór pierwotnie klinicznie operacyjny: wyjściowo średnica guza powyżej 10 mm (lub cecha cN1 lub co najmniej cecha pT1c lub obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych stwierdzone na podstawie badania pooperacyjnego – niezależnie od stosowanej wcześniej chemioterapii wstępnej) albonowotwór w stadium zaawansowania III jeżeli możliwe jest leczenie chirurgiczne o założeniu doszczętnym po zastosowaniu wstępnego leczenia systemowego lub średnica guza powyżej 20 mm w przypadku guza pierwotnie klinicznie operacyjnego kwalifikowanego wstępnie do leczenia przedoperacyjnego albonawrót miejscowy (ściana klatki piersiowej) lub piersi po oszczędzającym leczeniu (lub regionalny (węzły chłonne) – wyłącznie u pacjentów po doszczętnym leczeniu tego nawrotu, którzy nie byli leczeni wcześniej trastuzumabem.Leczenie chirurgiczne lub jego zamiar o założeniu radykalnym polegające na:<ol style="list-style-type: none">amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii (limfadenektomii) lubwycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające). <p>Przedmiotowe kryterium kwalifikacji nie ma zastosowania w przypadku pacjentów kwalifikowanych na podstawie pkt 3 lit. c.</p> <ol style="list-style-type: none">Czynniki ryzyka nawrotu raka wykazane na podstawie histologicznego badania materiału pooperacyjnego w przypadku kwalifikacji do leczenia adiuwantowego bez wstępnej przedoperacyjnej chemioterapii:<ol style="list-style-type: none">obecność przerzutów w węzłach chłonnych dołu pachowego (cecha pN4) lubnajwiększa średnica komponentu inwazyjnego guza powyżej 10 mm w przypadku nieobecności przerzutów w pachowych węzłach chłonnych (cecha pN0).Wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%.Brak cech klinicznie istotnej niewydolności nerek.Brak cech klinicznie istotnej niewydolności wątroby (możliwość kwalifikowania chorych z umiarkowanym wzrostem aktywności transaminaz tj. do 3-krotnego wzrostu aktywności transaminaz w stosunku do wartości prawidłowych).Brak klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego.Stan sprawności 0-1 wg WHO.Wykluczenie ciąży u kobiet w wieku przedmenopauzalnym. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</p> <ol style="list-style-type: none">Rozpoznanie wyłącznie przedinwazyjnego raka piersi.Pierwotne zaawansowanie w stopniu IV.Niewydolność serca (klasa III lub IV według klasyfikacji NYHA).Niestabilność hemodynamiczna w przebiegu:<ol style="list-style-type: none">choroby wieńcowej,zastawkowej wady serca,nadciśnienia tętniczego,innych sytuacji klinicznych (np. wieloletniej lub niekontrolowanej cukrzycy).Frakcja wyrzutowa lewej komory serca poniżej 50% wykazana w badaniu ECHO lub MUGA.Niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współistniejącymi.Okres ciąży i karmienia piersią.Przeciwwskazania do stosowania trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze.Stan sprawności 2-4 wg WHO.Współistnienie innych aktywnych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy lub podstawnokomorowego raka skóry albo wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji. <p>Wyłączenie z programu:</p> <ol style="list-style-type: none">Progresa choroby nowotworowej.Utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 2-4 wg WHO.Istotna klinicznie i utrzymująca się toksyczność stopnia przynajmniej 3 wg WHO.Pojawienie się objawów nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie, lub substancje pomocnicze.	<p>Leczenie przedoperacyjne (neoadiuwantowe) lub pooperacyjne (adiuwantowe) raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego</p> <p>Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none">Zalecana dawka trastuzumabu do podawania podskórnego to 600 mg podawane co 3 tygodnie.W przypadku pominięcia dawki trastuzumabu do podawania podskórnego należy jak najszybciej podać dawkę pominiętą.Powyższy schemat dawkowania stosuje się:<ol style="list-style-type: none">po zakończeniu chemioterapii adiuwantowej z antracyklinami,po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej z antracyklinami w skojarzeniu z paklitaksellem lub docetakselem,w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny,w skojarzeniu z chemioterapią przedoperacyjną i następnie w terapii adiuwantowej opartej o trastuzumab. W tym przypadku całość zaplanowanego leczenia cytotaktykami powinna być podana przed operacją, a leczenie uzupełniające powinno być prowadzone wyłącznie trastuzumabem (w skojarzeniu z radioterapią lub hormonoterapią – jeżeli są wskazania do ich stosowania). <p>Pooperacyjne podawanie trastuzumabu należy wznowić jak najszybciej po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym.</p> <ol style="list-style-type: none">Rozpoczęcie leczenia jest możliwe podczas stosowania chemioterapii, radioterapii lub hormonoterapii.Nie należy stosować trastuzumabu jednocześnie z antracyklinami.Całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem do podawania podskórnego trwa:<ol style="list-style-type: none">maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań (w tym w schemacie określonym w pkt 3 lit. d) albodo czasu wystąpienia progresji choroby albodo wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym.W uzasadnionych przypadkach możliwe jest ponowne podjęcie leczenia uzupełniającego trastuzumabem po przerwie trwającej dłużej niż 60 dni. Warunkiem podjęcia takiego leczenia jest wykluczenie sytuacji, w których przerwy spowodowane zostały wystąpieniem działań niepożądanych lub progresją choroby.Podawanie trastuzumabu może zostać zmodyfikowane zgodnie z zasadami określonymi w Charakterystyce Produktu Lekcznego w zależności od wartości frakcji wyrzutowej lewej komory serca.	<p>Leczenie przedoperacyjne (neoadiuwantowe) lub pooperacyjne (adiuwantowe) raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego</p> <p>Wykaz badań przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none">Badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ (ISH) [ocena nadekspresji HER2, stopień ekspresji receptorów ER i PGR].Morfologia krwi z rozmazem.Poziom kreatyniny.Poziom ALAT.Poziom AspAT.Stężenie bilirubiny.USG jamy brzusznej.RTG klatki piersiowej.Scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny klinicznej).Mammografia lub USG piersi wraz z dotami pachowymi – u chorych leczonych przedoperacyjnie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie CT lub NMR piersi) w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian przed leczeniem.EKG.Badanie ECHO lub MUGA [scyntygrafia bramkowa serca].Konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie.Test ciężoty (u kobiet w wieku przedmenopauzalnym). <p>Monitorowanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none">Badania wykonywane nie rzadziej niż:<ol style="list-style-type: none">raz na 3 tygodnie podczas stosowania chemioterapii,raz na 3 miesiące podczas stosowania trastuzumabu w monoterapii:<ul style="list-style-type: none">morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitaksellem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem paklitakselu),poziom kreatyniny,poziom ALAT,poziom AspAT,stężenie bilirubiny.Badania wykonywane nie rzadziej niż co 6 tygodni:<ol style="list-style-type: none">USG piersi wraz z dotami pachowymi (u chorych leczonych przedoperacyjnie) w celu oceny odpowiedzi na leczenie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie CT lub NMR piersi – należy zastosować tę samą metodę co wyżejco przed leczeniem). Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie.Badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki):<ol style="list-style-type: none">EKG,ECHO lub MUGA [scyntygrafia bramkowa serca]. <p>Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none">Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia.Uzupełnienie danych zawartych w rejestrze [SMPT] dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia.Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informację przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Herceptin® (trastuzumab) roztwór do wstrzykiwań.

Substancja czynna: trastuzumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-HER2. Produkt Herceptin do podawania podskórnego zawiera rekombinowaną hialuronidazę ludzką (rHuPH20), enzym wykorzystywany do zwiększenia dyspersji i wchłaniania podawanych jednocześnie leków w przypadku wstrzyknięć podskórnych. Dostępna jest również forma produktu Herceptin do podawania dożylnego pod postacią proszku do sporządzenia koncentratu do infuzji, 150 mg oraz forma produktu Herceptin 600 mg/5ml, roztwór do wstrzykiwań w urządzeniu do iniekcji. **Opakowania:** 1 fiolka produktu Herceptin roztwór do wstrzykiwań zawiera 600mg/5ml roztworu. Jedno urządzenie do iniekcji zawiera 600 mg/5 ml trastuzumabu. **Wskazania:** **Rak piersi:** 1. Leczenie chorych na HER2-dodatniego wczesnego raka piersi po operacji, chemioterapii (neoadiuwantowej lub adiuwantowej) oraz radioterapii. Po chemiot erapii adiuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem, w skojarzeniu z paklitaksellem lub docetakselem, w skojarzeniu z chemioterapią adiuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny. 2. W skojarzeniu z chemioterapią neoadiuwantową i następnie w terapii adiuwantowej opartej o lek Herceptin w miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) raku piersi lub w przypadku guza o średnicy<2cm. 3. Leczenie pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, w skojarzeniu z docetakselem: leczenie pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami i którzy nie kwalifikują się do chemioterapii z antracyklinami; w skojarzeniu z docetakselem: leczenie pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami; w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy do leczenia pacjentek po menopauzie, z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których doszło do rozwoju choroby nowotworowej z przerzutami, nieleczonych wcześniej trastuzumabem. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Herceptin obowiązkowe jest oznaczenie receptorów HER2. Herceptin powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów, u których stwierdzono, przy pomocy odpowiednio walidowanych testów, w komórkach guza, albo nadekspresję receptora HER2 albo amplifikację genu HER2. **Dawkowanie:** Zalecaną stałą dawką leku Herceptin do podawania podskórnego przy użyciu strzykawki lub w urządzeniu do iniekcji jest 600 mg niezależnie od masy ciała pacjenta. Nie ma konieczności podawania dawki nasycającej. Dawkę należy podawać podskórnym przez 2-5 minut co 3 tygodnie. 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. Pacjenci z rakiem piersi z przerzutami powinni być leczeni produktem Herceptin do progresji choroby. Pacjenci z wczesnym rakiem piersi leczeni adiuwantowo oraz pacjenci neoadiuwantowo/adiuwantowo powinni być leczeni przez rok lub do momentu nawrotu choroby, w zależności co wystąpi pierwsze. Nie zaleca się leczenia chorych na niezaawansowanego raka piersi dłużej niż 1 rok. Jeśli nie podano dawki z powodu niewłaściwego posługiwania się lub usterek urzędnienia do iniekcji, zaleca się podanie dawki leku za pomocą nowego urządzenia do iniekcji. Jeśli z powodu niewłaściwego posługiwania się lub usterek urzędnienia do iniekcji podano część dawki, następną pełną dawkę powinna być podana na ko lejnej zaplanowanej wizycie za 3 tygodnie Jeśli powtórzą się przypadki niewłaściwego posługiwania się lub usterek urzędnienia do iniekcji alternatywnym sposobem podania leku powinno być podanie podskórne Herceptin 600 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce przez pozostały okres leczenia **Sposób podawania:** Dawkę 600 mg należy podawać wyłącznie w postaci wstrzyknięcia podskórnego trwającego 2-5 minut. 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 zast rzyku 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 co najmniej sześć godzin po pierwszym wstrzyknięciu leku oraz przez dwie godziny po kolejnych wstrzyknięciach pod kątem objawów reakcji związanych z podaniem leku. Herceptin 600 mg/5ml roztwór do wstrzykiwań w urządzeniu do iniekcji jest gotowy do użycia i przeznaczony do jedнокrotnego po dania. Możliwa jest zamiana leczenia z produktu Herceptin do podawania dożylnego na produkt Herceptin do podawania podskórnego i odwrotnie. **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 dawkowanie trastuzumabu. **Dzieci i młodzieź:** Stosowanie produktu Herceptin u dzieci i młodzieży nie jest wskazane. **Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na trastuzumab, białka mysie lub jakikolwiek składnik produktu Herceptin. Ciężka duszność spoczynkowa z powo du powikłań związanych z zaawansowaną chorobą nowotworową lub wymagającą henoterapii. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** Pacjenci leczeni lekiem Herceptin są obarczeni podwyższonym ryzykiem wystąpienia zastoінowej niewydolności serca (New York Heart Association [NYHA] klasa І-IV) lub bezobjawowych zaburzeń czynności serca. Zaburzenia te obserwowano u pacjentów przyjmujących lek Herceptin w monoterapii lub w skojarzeniu z paklitaksellem lub docetakselem, zwłaszcza po chemioterapii z użyciem antracyklin (doksorubicyna lub epirubicyna). Zaburzenia ia mogą mieć nasilenie umiarkowane lub ciężkie, a nawet kończyć się zgonem. Ponadto należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów obarczonych podwyższonym ryzykiem zaburzeń serca, takimi jak nadciśnienie, udokumentowana choroba wieńcowa, zastoінowa niewydolność serca, LVEF <55%, zaawansowany wiek. U pacjentów przyjmujących produkt Herceptin po zakończeniu chemioterapii adiuwantowej ryzyko zaburzeń czynności serca miało związek z większą skumulowaną dawką antracyklin podawanej przed rozpoczęciem terapii Hercepin oraz BMI >25 kg/m². Wszyscy kandydaci do leczenia lekiem Herceptin, a zwłaszcza osoby ubiegające się o leczenie antracyklinami i cyklofosfamidem, powinny zostać poddane ocenie wyjściowej czynności serca. 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. Jeżeli w trakcie leczenia preparatem Herceptin wartość LVEF spadnie w stosunku do wartości wyjściowej o więcej niż 10 punktów procentowych ORAZ do poniżej 50%, należy przystąpić do leczenia 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 zastoінowej niewydolności serca, zaleca się przerwanie podawania leku Herceptin chyba, że korzyści dla danego pacjenta przeważają nad ryzykiem. Wszyscyacy pacjenci powinni być konsultowani przez kardiologa i następnie poddani obserwacji. Przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu/wznowieniu leczenia lekiem Herceptin należy dokonać dokładnej oceny ryzyka i korzyści. Produkt Herceptin w połączeniu z antracyklinami nie powinien być stosowany jednocześnie w przypadku raka piersi z przerzutami ani w leczeniu adiuwantowym. U pacjentów z wczesnym rakiem piersi kwalifikujących się do leczenia neoadiuwantowego/adiuwantowego, produkt Herceptin stosowany był jednocześnie z antracyklinami jedynie w dwóch badaniach klin icznych 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 neoadiuwantowej, po leczeniu operacyjnym nie należy stosować dodatkowych leków cytotoksycznych. W pozostałych przypadkach decyzje dotyczące konieczności stosowania dodatkowej chemioterapii cytotoksycznej powinny być oparte na innych czynnikach. Stwierdzono występowanie reakcji związanych z podskórnym podaniem leku Herceptin. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia takich reakcji można zastosować odpowiednią premedykację. W przypadku wystąpienia reakcji związanych z podaniem leku można zastosować środki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe i leki antyhistaminowe. U pacjentów z dusznością spoczynkową związaną z powikłkami zaawansowanej choroby nowotworowej (chorobami współistniejącymi, ryzyko zgonu w wyniku reakcji związanych z podaniem leku może być zwiększone. Z tego względu u nie pacjentom nie należy podawać produktu Herceptin. Podczas stosowania produktu Herceptin lub należy zachować szczególną ostrożność, ponieważ mogą wystąpić przypadki ciężkich zaburzeń ze strony układu oddechowego związanych z podawaniem leku nawet zakończone zgonem. Objawy te mogą mieć postać reakcji związanej z podaniem leku lub wystąpić w późniejszym czasie. Dodatkowo mogą wystąpić: przypadki śródmiąższowej choroby płuc obejmującej naciek w płucach, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy, zaburzenia oddechow e, ostry obrzęk płuc i niewydolność oddechowa. Do czynników ryzyka śródmiąższowej choroby płuc należą: wcześniejsze lub aktualnie prowadzone leczenie z użyciem innych leków np. taksanów, gemcytabiny, winorelbiny oraz radioterapia także: duszność spoczynkowa w przebiegu zaawansowanej choroby nowotworowej i chorób współistniejących. Dlatego też tacy pacjenci nie powinni być leczeni produktem Herceptin lub należy zachować szczególną ostrożność. 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 wa farmakologicznego. W celu poprawy identyfikalności biologicznych produktów leczniczych, jakim jest Herceptin, nazwa handlowa produktu powinna być czytelnie wpisana lub zakreślona w dokumentacji pacjenta. W celu zapobiegnięcia pomyłkom medycznym ważne jest sprawdzenie etykiet na fiolkach aby upewnić się, że lekiem przygotowywanym i podawanym jest Herceptin (trastuzumab) a nie trastuzumab emtanażna. **Działania niepożądane:** Wśród najbardziej ciężkich i/lub częstych działań niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu leku Herceptin (postaci podawanych dożylnie i podskórnym) 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 określony w rejestracyjnym badaniu dotyczącym raka piersi we wczesnym stadium był zasadniczo zbliżony do znanego profilu bezpieczeństwa postaci podawanej dożylnie. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowanych częściej niż dla postaci dla podawania dożylnego wymienia się: hospitalizację, zakażenia i zdarzenia związane z neutropenią lub bez niej, incydenty sercowe. Poza tym zdarzeniami niepożądanymi występującymi częściej niż dla postaci dożylny są: pooperacyjne zaburzenia rytmu sercowego, gończąca neutropenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, trombocytopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hipoprotrobiniemia, trombocytopenia immunologiczna nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadłowstręt, hiperkalemia, bezsenność, łęk, depresja, zaburzenia rytmu serca, zapalenie gardła, posocznica, rozwój nowotworu złośliwego, gorączka neutropeniiczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, hip