

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Herceptin 150 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas indeholder 150 mg trastuzumab, et humaniseret IgG1 monoklonalt antistof, produceret af cellekultursuspension fra pattedyr (ovarier fra kinesisk hamster) og oprenset ved affinitets- og ionbytningsskromatografi herunder specifikke virale inaktiverings- og oprensningsprocedurer.

Det rekonstituerede Herceptin-koncentrat indeholder 21 mg/ml trastuzumab.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Hvidt til svagt gult frysetørret pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Brystkræft

Metastatisk brystkræft

Herceptin er indiceret til behandling af voksne patienter med HER2-positiv metastatisk brystkræft:

- som enkeltstofbehandling til behandling af de patienter, som har fået mindst to kemoterapiregimer for deres metastatiske sygdom. Tidligere kemoterapi skal have omfattet mindst et antracyklin og et taxan, medmindre patienterne er uegnede til disse behandlinger. Hormon-receptor-positiv patienter må heller ikke have responderet på hormonbehandling, medmindre patienterne er uegnede til behandlingen.
- i kombination med paclitaxel til behandling af de patienter, som ikke har fået kemoterapi for deres metastatiske sygdom og som ikke er egnede til behandling med et antracyklin.
- i kombination med docetaxel til behandling af de patienter, som ikke har fået kemoterapi for deres metastatiske sygdom.
- i kombination med en aromatasehæmmer til behandling af postmenopausale patienter med hormon-receptor-positiv metastatisk brystkræft, der ikke tidligere er blevet behandlet med trastuzumab.

Tidlig brystkræft

Herceptin er indiceret til behandling af voksne patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft.

- efter operation, kemoterapi (neoadjuverende eller adjuverende) og strålebehandling (hvis indiceret) (se pkt. 5.1).
- i kombination med paclitaxel eller docetaxel efter adjuverende kemoterapi med doxorubicin og cyclophosphamid.
- i kombination med adjuverende kemoterapi bestående af docetaxel og carboplatin.
- i kombination med neoadjuverende kemoterapi efterfulgt af adjuverende Herceptin-behandling for lokalt avanceret (herunder inflammatorisk) sygdom eller tumorer > 2 cm i diameter (se pkt. 4.4 og 5.1).

Herceptin bør kun bruges til patienter med metastatisk eller tidlig brystkræft, som enten har tumorer med overekspression af HER2 eller amplifikation af HER2-genet, bestemt ved en præcis og valideret analyse (se pkt. 4.4 og 5.1).

Metastatisk ventrikelkræft

Herceptin er, i kombination med capecitabin eller 5-fluoruracil og cisplatin, indiceret til behandling af voksne patienter med HER2-positivt metastatisk adenokarcinom i ventriklen eller den gastro-øsofageale overgang, som ikke tidligere har fået anticancer-behandling for deres metastatiske sygdom.

Herceptin bør kun bruges til patienter med metastatisk ventrikelkræft, som har tumorer med overekspression af HER2 defineret ved IHC2+ og et bekræftende SISH- eller FISH-resultat, alternativt ved et IHC3+ resultat. Præcise og validerede analysemetoder bør anvendes (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Det er obligatorisk at teste for HER2, før behandling påbegyndes (se pkt. 4.4 og 5.1). Behandling med Herceptin må kun påbegyndes af en læge med erfaring i administration af cytotoxisk kemoterapi (se pkt. 4.4) og må kun administreres af sundhedspersonale.

Det er vigtigt at kontrollere lægemidlets etiket for at sikre, at det er den korrekte formulering i henhold til ordinationen (intravenøs eller subkutan fast-dosis), som administreres til patienten. Herceptin intravenøs formulering er ikke beregnet til subkutan administration og må kun administreres ved intravenøs infusion.

Skift mellem Herceptin intravenøs og Herceptin subkutan formulering og omvendt i et 3-ugers doseringsregime blev undersøgt i studie MO22982 (se pkt. 4.8).

For at forebygge fejlmedicinering er det vigtigt at kontrollere hætteglassets etiket for at sikre, at det lægemiddel, der klargøres og administreres, er Herceptin (trastuzumab) og ikke et andet lægemiddel, der indeholder trastuzumab (eksempelvis trastuzumabemtansin eller trastuzumab deruxtecan).

Dosering

Metastatisk brystkræft

3-ugers doseringsregime

Den anbefalede initiale støddosis er 8 mg/kg legemsvægt. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis ved 3-ugers intervaller er 6 mg/kg legemsvægt og påbegyndes 3 uger efter støddosis.

Ugentligt doseringsregime

Den anbefalede initiale støddosis af Herceptin er 4 mg/kg legemsvægt. Den anbefalede ugentlige vedligeholdelsesdosis af Herceptin er 2 mg/kg legemsvægt og påbegyndes én uge efter støddosis.

Administration i kombination med paclitaxel eller docetaxel

I de pivotale studier (H0648g, M77001) blev paclitaxel eller docetaxel administreret dagen efter den første Herceptin-dosis (se dosis i produktresuméet for paclitaxel eller docetaxel). Hvis den forudgående dosis af Herceptin var veltolereret, blev paclitaxel eller docetaxel administreret umiddelbart efter administrationen af de efterfølgende Herceptin-doser,

Administration i kombination med en aromatasehæmmer

I det pivotale studie (BO16216) blev Herceptin og anastrozol administreret fra dag 1. Der var ingen tidsmæssige restriktioner for administrationen af Herceptin og anastrozol (se dosis i produktresuméet for anastrozol eller andre aromatasehæmmere).

Tidlig brystkræft

3-ugers og ugentligt doseringsregime

I et 3 ugers doseringsregime er den anbefalede initiale støddosis af Herceptin 8 mg/kg legemsvægt. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis af Herceptin ved 3-ugers intervaller er 6 mg/kg legemsvægt og den påbegyndes 3 uger efter støddosis.

I et ugentligt doseringsregime er den initiale støddosis 4 mg/kg efterfulgt af 2 mg/kg hver uge samtidig med paclitaxel efter kemoterapi med doxorubicin og cyclophosphamid.

Se pkt. 5.1 for dosering ved kombinationskemoterapi.

Metastatisk ventrikelkræft

3-ugers doseringsregime

Den anbefalede initiale støddosis er 8 mg/kg legemsvægt. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis ved 3-ugers intervaller er 6 mg/kg legemsvægt og påbegyndes 3 uger efter støddosis.

Brystkræft og ventrikelkræft

Behandlingsvarighed

Patienter med metastatisk brystkræft eller metastatisk ventrikelkræft bør behandles med Herceptin, indtil sygdommen progredierer. Patienter med tidlig brystkræft bør behandles med Herceptin i 1 år, eller indtil sygdommen reciderer afhængigt af, hvad der forekommer først; forlængelse af behandling af tidlig brystkræft udover et år anbefales ikke (se pkt. 5.1).

Dosisreduktion

Herceptin-dosis blev ikke reduceret i de kliniske studier. Patienterne kan fortsætte behandlingen i perioder med reversibel, kemoterapi-induceret suppression af knoglemarven, men de skal monitoreres omhyggeligt for komplikationer relateret til neutropeni i denne periode. Se produktresuméet for paclitaxel, docetaxel eller aromatasehæmmer for information om reduktion af dosis eller udsættelse af behandlingen.

Hvis venstre ventrikel ejektionsfraktionen (LVEF)-procent falder ≥ 10 point fra *baseline* OG til under 50 %, skal behandlingen afbrydes, og LVEF-vurdering gentages inden for ca. 3 uger. Hvis LVEF ikke er forbedret eller er faldet yderligere, eller hvis der er udviklet symptomatisk kongestiv hjerteinsufficiens, bør seponering af Herceptin kraftigt overvejes, medmindre behandlingsfordelene for den enkelte patient vurderes at opveje risici. Sådanne patienter bør henvises til en kardiolog med henblik på vurdering og opfølgning.

Manglende doser

Hvis patienten undlader en dosis af Herceptin i en uge eller mindre, bør den sædvanlige vedligeholdelsesdosis (ugentligt doseringsregime: 2 mg/kg; 3-ugers doseringsregime: 6 mg/kg) administreres så hurtigt som muligt. Vent ikke indtil den næste planlagte serie. Efterfølgende vedligeholdelsesdoser bør administreres 7 eller 21 dage senere i henhold til henholdsvis ugentlige eller 3-ugers doseringsregimer.

Hvis patienten undlader en dosis af Herceptin i mere end en uge, bør der administreres en ny støddosis af Herceptin over ca. 90 minutter (ugentligt doseringsregime: 4 mg/kg; 3-ugers doseringsregime: 8 mg/kg) så hurtigt som muligt. Efterfølgende vedligeholdelsesdoser af Herceptin (henholdsvis ugentligt doseringsregime: 2 mg/kg; 3-ugers doseringsregime: 6 mg/kg) bør administreres 7 eller 21 dage senere i henhold til henholdsvis ugentlige eller 3-ugers doseringsregimer.

Specielle populationer

Egentlige farmakokinetiske studier hos ældre og hos personer med nedsat nyre- eller leverfunktion er ikke udført. I en populationsfarmakokinetisk analyse er det vist, at alder og nedsat nyrefunktion ikke påvirker den systemiske clearance af trastuzumab.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at bruge Herceptin i den pædiatriske population.

Administration

En støddosis af Herceptin bør administreres som en 90 minutters intravenøs infusion. Den må ikke administreres som intravenøs bolus. Intravenøs infusion af Herceptin bør administreres af sundhedspersonale, som er forberedt på at håndtere anafylaksi, og nødudstyr skal være tilgængeligt. Patienterne bør observeres for symptomer som feber og kulderystelser eller andre infusionsrelaterede symptomer i mindst 6 timer efter påbegyndelse af den første infusion og i 2 timer efter påbegyndelse af efterfølgende infusioner (se pkt. 4.4 og 4.8). Disse symptomer kan muligvis kontrolleres ved afbrydelse af infusionen eller ved at nedsætte infusionshastigheden. Infusionen kan genoptages, når symptomerne aftager.

Hvis den initiale støddosis er veltolereret, kan de efterfølgende doser administreres som en 30 minutters infusion.

For instruktioner om rekonstitution af Herceptin intravenøs formulering før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for trastuzumab, murine proteiner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Svær hviledyspnø på grund af komplikationer fra avanceret malignitet eller med behov for supplerende ilt.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler bør handelsnavnet og batchnummeret af det administrerede præparat tydeligt registreres.

Testning for HER2 skal udføres på et speciallaboratorium, som kan sikre tilfredsstillende validering af testprocedurerne (se pkt. 5.1).

Der foreligger ingen tilgængelige data fra kliniske studier for genbehandling hos patienter, der tidligere har fået adjuverende behandling med Herceptin.

Kardiel dysfunktion

Generelle overvejelser

Patienter, som behandles med Herceptin, har en øget risiko for at udvikle kongestiv hjersteinsufficiens (*New York Heart Association* [NYHA] klasse II-IV) eller asymptomatisk kardiel dysfunktion. Disse bivirkninger er set hos patienter, som behandles med Herceptin alene eller i kombination med paclitaxel eller docetaxel, specielt efter kemoterapi indeholdende antracyclin (doxorubicin eller epirubicin). Disse bivirkninger kan være moderate til alvorlige og har været dødelige i visse tilfælde (se pkt. 4.8). Herudover skal der udvises forsigtighed ved behandling af patienter med risikofaktorer for hjertesygdom f.eks. hypertension, dokumenteret koronararteriesygdom, kongestiv hjersteinsufficiens, LVEF < 55 %, ældre patienter.

Alle kandidater til behandling med Herceptin, men specielt de som tidligere har fået antracycliner og cyclophosphamid (AC), skal have foretaget en kardiel vurdering ved *baseline*, inklusive anamnese og objektiv undersøgelse, elektrokardiogram (ekg), ekkokardiografi, og/eller MUGA-scanning eller magnetisk resonansscanning. Monitorering kan være en hjælp til at identificere patienter, som udvikler kardiel dysfunktion. I løbet af behandlingen skal den kardielle vurdering, som udføres ved *baseline*, gentages hver tredje måned, og efter seponering skal den kardielle vurdering gentages hver sjette måned indtil 24 måneder efter sidste administration af Herceptin. Der skal foretages en grundig risk-benefit vurdering før det besluttes, om der skal behandles med Herceptin.

Trastuzumab kan fortsat være i cirkulationen i op til 7 måneder efter ophør af Herceptin-behandlingen, baseret på populationsfarmakokinetiske analyser af alle tilgængelige data (se pkt. 5.2). Patienter, som får antracycliner efter ophør af Herceptin-behandling, kan muligvis have øget risiko for kardiel dysfunktion. Antracyclin-baseret behandling bør så vidt muligt undgås i op til 7 måneder efter ophør af Herceptin-behandlingen. Hvis antracycliner bruges, skal patientens kardielle funktion monitoreres omhyggeligt.

Formel kardiologisk vurdering bør overvejes hos patienter, hos hvem der er mistanke om kardiologisk sygdom efter *baselinescreening*. Hjerdefunktionen bør monitoreres under behandlingen (f.eks. hver 12. uge) hos alle patienter. Monitorering kan muligvis hjælpe med til at identificere de patienter, som udvikler kardiel dysfunktion. Patienter, som udvikler asymptomatisk kardiel dysfunktion, kan have gavn af hyppigere monitorering (f.eks. hver 6.-8. uge). Hvis patienten har vedvarende nedsat venstre ventrikelfunktion, men forbliver asymptomatisk, bør lægen overveje at seponere Herceptin, hvis der ikke ses nogen klinisk fordel.

Sikkerheden ved fortsættelse eller genoptagelse af Herceptin-behandling hos patienter, som oplever kardiel dysfunktion, er ikke undersøgt prospektivt. Ved et fald i LVEF-procenten på ≥ 10 point fra *baseline* OG til under 50 %, bør behandlingen seponeres, og en ny LVEF-måling udføres inden for ca. 3 uger. Hvis LVEF ikke er forbedret eller er faldet yderligere, eller hvis der er udviklet symptomatisk kongestiv hjersteinsufficiens, bør det kraftigt overvejes at afbryde Herceptin-behandlingen, medmindre fordelene for den enkelte patient anses at opveje risiciene. Disse patienter bør henvises til en kardiolog til kontrol og opfølgning.

Symptomatisk hjersteinsufficiens opstået under behandling med Herceptin bør behandles med standardbehandling af kongestiv hjersteinsufficiens. De fleste patienter, som udviklede kongestiv hjersteinsufficiens eller asymptomatisk kardiel dysfunktion i de pivotale studier, opnåede en bedring med standardbehandling af kongestiv hjersteinsufficiens bestående af en ACE-hæmmer eller angiotensin II receptor-antagonist og en betablokker. Størstedelen af patienterne med kardielle symptomer og evidens på en klinisk fordel af Herceptin-behandling fortsatte behandlingen med Herceptin uden yderligere kliniske kardielle hændelser.

Metastatisk brystkræft

Herceptin og antracykliner bør ikke anvendes i kombination hos patienter med metastatisk brystkræft.

Patienter med metastatisk brystkræft, som tidligere har fået antracykliner, er også i risikogruppe for kardiell dysfunktion ved Herceptin-behandling, selvom risikoen er lavere end ved samtidig brug af Herceptin og antracykliner.

Tidlig brystkræft

Hos patienter med tidlig brystkræft bør de kardiologiske vurderinger, som er udført ved *baseline*, gentages hver 3. måned under behandlingen og hver 6. måned efter behandlingsophør indtil 24 måneder efter sidste administration af Herceptin. Yderligere monitorering anbefales hos patienter, som får antracyklin-baseret kemoterapi, og monitoreringen bør foregå årligt i op til 5 år efter sidste administration af Herceptin eller længere, hvis kontinuerligt fald i LVEF observeres.

Patienter blev ekskluderet fra de pivotale studier med Herceptin til adjuverende og neoadjuverende tidlig brystkræft, hvis de havde en anamnese med myokardieinfarkt, angina pectoris, der krævede medicinsk behandling, tidligere eller eksisterende kongestiv hjerteinsufficiens (NYHA-klasse II-IV), LVEF < 55 %, anden kardiomyopati, hjerterytmie, der kræver medicinsk behandling, klinisk signifikant hjerteklapsygdom, dårligt kontrolleret hypertension (hvis hypertensionen var kontrolleret på almindelig medicinsk behandling, kunne patienten få præparatet) og hæmodynamisk effektiv perikardie-effusion. Behandling kan derfor ikke anbefales hos disse patienter.

Adjuverende behandling

Herceptin og antracykliner bør ikke anvendes i kombination hos patienter, som får adjuverende behandling.

Hos patienter med tidlig brystkræft er der blevet observeret øget hyppighed af symptomatiske og asymptomatiske kardielle hændelser, når Herceptin blev administreret efter antracyklin-baseret kemoterapi sammenlignet med administration af et ikke-antracyklin-baseret regime med docetaxel og carboplatin. Stigningen var mere markant, når Herceptin blev administreret samtidig med taxaner end når Herceptin blev administreret sekventielt til taxaner. De fleste symptomatiske kardielle hændelser optrådte inden for de første 18 måneder, uanset hvilket regime, der var blevet anvendt. I et af de 3 pivotale studier, hvor en median opfølgningstid på 5,5 år var tilgængelig (BCIRG 006), blev der observeret en kontinuerlig stigning i det samlede antal af symptomatiske kardielle eller LVEF hændelser hos patienter, som fik Herceptin administreret samtidig med et taxan efter antracyklinbehandling, på op til 2,37 %, sammenlignet med ca. 1 % i de to komparatorarme (antracyklin plus cyclophosphamid efterfulgt af taxan; taxan, carboplatin og Herceptin).

Risikofaktorer for en kardiell bivirkning blev identificeret i fire store adjuverende studier og inkluderede alder (> 50 år), lav LVEF (< 55 %) ved *baseline* før eller efter initiering af paclitaxel-behandling, fald i LVEF på 10-15 point samt tidligere eller samtidig brug af antihypertensiva. Risikoen for kardiell dysfunktion hos patienter, der fik Herceptin efter afsluttet adjuverende kemoterapi, var associeret med en højere kumulativ antracyklin-dosis, givet før initiering af Herceptin, og et *body mass index* (BMI) > 25 kg/m².

Neoadjuverende-adjuverende behandling

Hos patienter med tidlig brystkræft, som er egnede til neoadjuverende-adjuverende behandling, bør Herceptin kun bruges samtidig med antracykliner hos kemoterapi-naive patienter og kun i regimer med lave antracyklindoser dvs. maksimale kumulative doser af doxorubicin 180 mg/m² eller epirubicin 360 mg/m².

Hvis patienterne er blevet behandlet samtidigt med et fuldt forløb af lavdosis-antracykliner og Herceptin i et neoadjuverende behandlingsregime, bør yderligere cytotoxisk kemoterapi ikke gives

efter operation. I andre situationer baseres beslutningen om behov for yderligere cytotoxisk kemoterapi på individuelle faktorer.

Erfaring med samtidig administration af trastuzumab og regimer med lavdosis-antracyklin er på nuværende tidspunkt begrænset til to studier (MO16432 og BO22227).

I det pivotale studie MO16432 blev Herceptin administreret samtidig med neoadjuverende kemoterapi, som indeholdt 3 serier med doxorubicin (kumulativ dosis 180 mg/m²).

Hyppigheden af symptomatisk kardiell dysfunktion var 1,7 % i Herceptin-armen.

Det pivotale studie BO22227 var designet til at vise non-inferioritet af behandling med Herceptin subkutan formulering versus Herceptin intravenøs formulering baseret på co-primære farmakokinetiske- og virkningsendepunkter (henholdsvis C_{trough} af trastuzumab før dosis i serie 8 og hyppigheden af patologisk fuldstændigt respons ved definitiv operation) (se pkt. 5.1 i produktresuméet for Herceptin subkutan formulering). I det pivotale studie BO22227 blev Herceptin administreret samtidig med neoadjuverende kemoterapi, der indeholdt 4 serier med epirubicin (kumulativ dosis 300 mg/m²). Ved en median opfølgningstid på mere end 70 måneder var hyppigheden af hjertheinsufficiens/kongestiv hjertheinsufficiens 0,3 % i armen med intravenøst Herceptin.

Den kliniske erfaring er begrænset hos patienter over 65 år.

Infusionsrelaterede reaktioner og overfølsomhed

Alvorlige infusionsrelaterede reaktioner, som er rapporteret efter infusion med Herceptin, omfatter dyspnø, hypotension, hvæsende vejrtrækning, hypertension, bronkospasmer, supraventrikulær takyarytmi, nedsat iltmætning, anafylaksi, åndedrætsbesvær, urticaria og angioødem (se pkt. 4.8). Præmedicinering kan anvendes for at reducere risikoen for, at disse bivirkninger opstår. Størstedelen af disse hændelser forekommer under eller inden for 2,5 timer efter påbegyndelse af den første infusion. Hvis en infusionsreaktion indtræffer, skal infusionen af Herceptin afbrydes, eller infusionshastigheden nedsættes, og patienten skal monitoreres, indtil alle observerede symptomer er forsvundet (se pkt. 4.2). Disse symptomer kan behandles med et analgetikum/antipyretikum såsom meperidin eller paracetamol eller et antihistamin såsom diphenhydramin. Størstedelen af patienterne oplevede, at symptomerne forsvandt, og fik efterfølgende flere infusioner med Herceptin. Alvorlige reaktioner er blevet behandlet succesfuldt med understøttende behandling såsom ilt, beta-agonister og kortikosteroider. I sjældne tilfælde er disse reaktioner forbundet med et klinisk forløb, der kulminerer med letal udgang. Patienter, som oplever hviledyspnø på grund af komplikationer fra avanceret malignitet og co-morbiditet, har muligvis forhøjet risiko for letale infusionsreaktioner. Disse patienter bør derfor ikke behandles med Herceptin (se pkt. 4.3).

En initial forbedring efterfulgt af klinisk forværring og forsinkede reaktioner med hurtig klinisk forværring er også blevet rapporteret. Dødsfald er forekommet inden for timer og op til en uge efter infusionen. I meget sjældne tilfælde har patienter oplevet frembrud af infusionssymptomer og pulmonale symptomer mere end 6 timer efter påbegyndelse af Herceptin-infusionen. Patienter skal advares om muligheden for dette sene frembrud og instrueres i at kontakte deres læge, hvis disse symptomer forekommer.

Pulmonale hændelser

Efter markedsføringen er der rapporteret om alvorlige pulmonale bivirkninger ved anvendelse af Herceptin (se pkt. 4.8). Disse bivirkninger har nogle gange haft letal udgang. Desuden er der rapporteret om tilfælde af interstitiel lungesygdom inklusive lungeinfiltrater, akut respiratorisk distress syndrom, pneumoni, pleuraeffusion, åndedrætsbesvær, akut lungeødem og respirationsinsufficiens. Risikofaktorer for interstitiel lungesygdom omfatter tidligere eller samtidig behandling med andre anti-neoplastiske stoffer, som er kendt for at være forbundet med interstitiel lungesygdom, såsom taxaner, gemcitabin og vinorelbin, og strålebehandling. Disse hændelser kan optræde som en del af en infusionsrelateret reaktion eller med forsinket frembrud. Patienter, som oplever hviledyspnø på grund

af komplikationer fra avanceret malignitet og co-morbiditet, har muligvis forhøjet risiko for pulmonale hændelser. Disse patienter bør derfor ikke behandles med Herceptin (se pkt. 4.3). Der skal udvises forsigtighed ved pneumonitis specielt hos patienter, der samtidig bliver behandlet med taxaner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle lægemiddelinteraktionsstudier. Der er ikke observeret klinisk signifikante interaktioner mellem Herceptin og de andre lægemidler, der blev anvendt samtidigt i de kliniske studier.

Trastuzumabs påvirkning af andre antineoplastiske stoffers farmakokinetik

Farmakokinetiske data fra BO15935- og M77004-studierne udført med kvinder med HER2-positiv metastatisk brystkræft tydede på, at eksponeringen for paclitaxel og doxorubicin (og hovedmetabolitterne 6- α -hydroxypaclitaxel, POH og doxorubicinol, DOL) ikke blev ændret ved tilstedeværelse af trastuzumab (henholdsvis 8 mg/kg eller 4 mg/kg i.v.-støddosis efterfulgt af 6 mg/kg hver 3. uge eller 2 mg/kg hver uge).

Trastuzumab kan dog øge den samlede eksponering for en af doxorubicins metabolitter (7-deoxy-13-dihydro-doxorubicinon, D7D). Den biologiske aktivitet af D7D og den kliniske betydning af øget eksponering for denne metabolit var uklar.

Data fra studie JP16003, et enkelt-arm-studie med Herceptin (4 mg/kg i.v.-støddosis og 2 mg/kg i.v. ugentligt) og docetaxel (60 mg/m² i.v.) hos japanske kvinder med HER2-positiv metastatisk brystkræft, tydede på, at samtidig administration af Herceptin ikke påvirkede docetaxels enkeltdosis-farmakokinetik. Studie JP19959, et substudie i BO18255 (ToGA), blev udført hos japanske mænd og kvinder med fremskreden ventrikelkræft for at undersøge capecitabins og cisplatin's farmakokinetik, når de blev anvendt med eller uden Herceptin. Resultaterne af dette substudie tydede på, at eksponeringen for capecitabins biologisk aktive metabolitter (f.eks. 5-FU) ikke blev påvirket af samtidig anvendelse af cisplatin eller cisplatin plus Herceptin. Capecitabin viste dog højere koncentrationer og længere halveringstid, når det blev kombineret med Herceptin. Data tydede også på, at cisplatin's farmakokinetik ikke blev påvirket af samtidig anvendelse af capecitabin eller capecitabin plus Herceptin.

Farmakokinetiske data fra studie H4613g/GO01305 hos patienter med metastatisk eller lokalt avanceret inoperabel HER2-positiv cancer tydede på, at trastuzumab ikke påvirkede carboplatin's farmakokinetik.

Antineoplastiske stoffers påvirkning af trastuzumabs farmakokinetik

Ved sammenligning af simulerede trastuzumab-serumkoncentrationer efter Herceptin-monoterapi (4 mg/kg støddosis/2 mg/kg ugentlig i.v.) og observerede serumkoncentrationer hos japanske kvinder med HER2-positiv metastatisk brystkræft (studie JP16003) blev der ikke fundet evidens for, at samtidig administration af docetaxel påvirkede trastuzumabs farmakokinetik.

Sammenligning af farmakokinetiske resultater fra to fase II-studier (BO15935 og M77004) og et fase III-studie (H0648g), hvor patienter blev behandlet med Herceptin og paclitaxel samtidigt, og 2 fase II-studier, hvor Herceptin blev administreret som monoterapi (W016229 og MO16982) til kvinder med HER2-positiv metastatisk brystkræft, indikerer, at individuel og gennemsnitlig dalværdi af trastuzumab-serumkoncentration varierede inden for og imellem studier. Der var imidlertid ingen klar påvirkning af trastuzumabs farmakokinetik ved samtidig administration af paclitaxel. Sammenligning af trastuzumabs farmakokinetiske data fra studie M77004, hvor kvinder med HER2-positiv metastatisk brystkræft blev behandlet samtidigt med Herceptin, paclitaxel og doxorubicin, med trastuzumabs farmakokinetiske data i studier, hvor Herceptin blev administreret som monoterapi (H0649g) eller i kombination med antracykliner plus cyclophosphamid eller paclitaxel (studie H0648g), tydede på, at doxorubicin og paclitaxel ikke påvirker trastuzumabs farmakokinetik.

Farmakokinetiske data fra studie H4613g/GO01305 tydede på, at carboplatin ikke påvirkede trastuzumabs farmakokinetik.

Samtidig administration af anastrozol synes ikke at påvirke trastuzumabs farmakokinetik.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal rådes til at bruge sikker prævention under behandlingen med Herceptin og i 7 måneder efter afslutning af behandlingen (se pkt. 5.2).

Graviditet

Reproduktionsstudier er blevet udført på cynomolgusaber med doser, der er op til 25 gange højere end den humane ugentlige vedligeholdelsesdosis på 2 mg/kg intravenøst formuleret Herceptin, og har ikke vist tegn på nedsat fertilitet eller skader på fostret. Der blev observeret, at trastuzumab trængte igennem placentabarrieren i den tidlige (dag 20-50 af drægtighedsperioden) og sene (dag 120-150 af drægtighedsperioden) føtale udviklingsperiode. Det vides ikke, om Herceptin kan påvirke reproduktionskapaciteten. Da reproduktionsstudier på dyr ikke altid er prædiktive for mennesker, bør Herceptin undgås under graviditet med mindre den potentielle fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for fostret.

Efter markedsføringen er der blevet rapporteret tilfælde af føtal nyrevæksts nedsættelse og/eller nyrefunktionsnedsættelse i forbindelse med oligohydramnion hos gravide kvinder, der får Herceptin. Nogle af tilfældene var forbundet med letal pulmonal hypoplasia hos fosteret. Kvinder, som bliver gravide, skal informeres om muligheden for, at fosteret kan tage skade. Hvis en gravid kvinde behandles med Herceptin, eller hvis en patient bliver gravid under behandlingen med Herceptin eller indenfor 7 måneder efter den sidste dosis Herceptin, anbefales tæt monitorering af et tværfagligt hold.

Amning

Et studie udført på cynomolgusaber med doser, der er op til 25 gange højere end den humane ugentlige vedligeholdelsesdosis på 2 mg/kg intravenøst formuleret Herceptin fra dag 120 til 150 af graviditeten har vist, at trastuzumab udskilles i mælken efter fødslen. Eksponeringen med trastuzumab in utero og tilstedeværelsen af trastuzumab i serum hos spæde aber var ikke ledsaget af uønskede virkninger på vækst eller udvikling fra fødslen til 1-månedsalderen. Det vides ikke om trastuzumab udskilles i human mælk. Da humant IgG udskilles i human mælk, og da den potentielle skade på spædbørn er ukendt, må kvinder ikke amme under behandling med Herceptin og i de første 7 måneder efter sidste dosis.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Herceptin har en mindre påvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8). Svimmelhed og døsighed kan forekomme ved behandling med Herceptin (se pkt. 4.8). Patienter, som oplever infusionsrelaterede symptomer (se pkt. 4.4), skal rådes til ikke at køre bil og betjene maskiner, før symptomerne er aftaget.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Kardiel dysfunktion, infusionsrelaterede reaktioner, hæmatotoksicitet (specielt neutropeni), infektioner og pulmonale bivirkninger er til dato blandt de mest alvorlige og/eller almindelige bivirkninger rapporteret ved anvendelse af Herceptin (intravenøs og subkutan formulering).

Tabel over bivirkninger

I dette punkt er følgende kategorier for hyppighed blevet anvendt: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkningerne præsenteres efter faldende alvorlighed inden for hver hyppighedsgruppering.

Bivirkninger, som er blevet rapporteret i forbindelse med anvendelse af intravenøst Herceptin alene eller i kombination med kemoterapi i pivotale kliniske studier og efter markedsføringen, er præsenteret i tabel 1.

Alle inkluderede termer er baseret på den højeste procent set i de pivotale kliniske studier. Termer rapporteret efter markedsføringen er ligeledes inkluderet i tabel 1.

Tabel 1. Bivirkninger rapporteret med intravenøs Herceptin-monoterapi eller i kombination med kemoterapi i pivotale kliniske studier (N=8.386) samt efter markedsføring.

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner	Meget almindelig
	Nasopharyngitis	Meget almindelig
	Neutropenisk sepsis	Almindelig
	Cystitis	Almindelig
	Influenza	Almindelig
	Sinuitis	Almindelig
	Hudinfektion	Almindelig
	Rhinitis	Almindelig
	Øvre luftvejsinfektion	Almindelig
	Urinvejsinfektion	Almindelig
	Pharyngitis	Almindelig
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Progression af malign neoplasma	Ikke kendt
	Neoplasma progression	Ikke kendt
Blod og lymfesystem	Febril neutropenia	Meget almindelig
	Anæmi	Meget almindelig
	Neutropeni	Meget almindelig
	Nedsat antal hvide blodlegemer/leukopeni	Meget almindelig
	Trombocytopeni	Meget almindelig
	Hypoprotrombinæmi	Ikke kendt
	Immun trombocytopeni	Ikke kendt
Immunsystemet	Overfølsomhed	Almindelig
	⁺ Anafylaktisk reaktion	Sjælden
	⁺ Anafylaktisk shock	Sjælden
Metabolisme og ernæring	Vægttab	Meget almindelig
	Anoreksi	Meget almindelig
	Tumorlyse syndrom	Ikke kendt
	Hyperkaliæmi	Ikke kendt
Psykkiske forstyrrelser	Søvnløshed	Meget almindelig
	Angst	Almindelig
	Depression	Almindelig

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Nervesystemet	¹ Tremor	Meget almindelig
	Svimmelhed	Meget almindelig
	Hovedpine	Meget almindelig
	Paræstesi	Meget almindelig
	Smagsforstyrrelser	Meget almindelig
	Perifer neuropati	Almindelig
	Hypertoni	Almindelig
	Døsighed	Almindelig
Øjne	Konjunktivitis	Meget almindelig
	Øget tåreflåd	Meget almindelig
	Tørre øjne	Almindelig
	Papilødem	Ikke kendt
	Retinal blødning	Ikke kendt
Øre og labyrinth	Døvhed	Ikke almindelig
Hjerte	¹ Formindsket blodtryk	Meget almindelig
	¹ Forhøjet blodtryk	Meget almindelig
	¹ Uregelmæssig hjerteslag	Meget almindelig
	¹ Hjerteflagren	Meget almindelig
	Nedsat ejektionsfraktion*	Meget almindelig
	⁺ Hjerteinsufficiens (kongestiv)	Almindelig (2 %)
	⁺ ¹ Supraventrikulær takyarytmi	Almindelig
	Kardiomyopati	Almindelig
	¹ Hjertebanken	Almindelig
	Perikardial effusion	Ikke almindelig
	Kardiogent shock	Ikke kendt
	Galopperende rytme til stede	Ikke kendt
Vaskulære sygdomme	Hedetur	Meget almindelig
	⁺ ¹ Hypotension	Almindelig
	Vasodilatation	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	⁺ Dyspnø	Meget almindelig
	Hoste	Meget almindelig
	Epistaxis	Meget almindelig
	Rinoré	Meget almindelig
	⁺ Pneumoni	Almindelig
	Astma	Almindelig
	Lungesygdomme	Almindelig
	⁺ Pleuraeffusion	Almindelig
	⁺ ¹ Hvæsende vejrtrækning	Ikke almindelig
	Pneumonitis	Ikke almindelig
	⁺ Pulmonal fibrose	Ikke kendt
	⁺ Åndedrætsbesvær	Ikke kendt
	⁺ Respirationsinsufficiens	Ikke kendt
	⁺ Lungeinfiltrater	Ikke kendt
	⁺ Akut lungeødem	Ikke kendt
	⁺ Akut respiratorisk distress syndrom	Ikke kendt
	⁺ Bronkospasmer	Ikke kendt
	⁺ Hypoksi	Ikke kendt
	⁺ Nedsat iltmætning	Ikke kendt
	Laryngeal ødem	Ikke kendt
	Ortopnø	Ikke kendt
	Lungeødem	Ikke kendt
	Interstitiel lungesygdom	Ikke kendt

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Meget almindelig
	Opkastning	Meget almindelig
	Kvalme	Meget almindelig
	¹ Opsvulmede læber	Meget almindelig
	Abdominale smerter	Meget almindelig
	Dyspepsi	Meget almindelig
	Forstoppelse	Meget almindelig
	Stomatitis	Meget almindelig
	Hæmorrider	Almindelig
	Mundtørhed	Almindelig
Lever og galdeveje	Hepatocellulær skade	Almindelig
	Hepatitis	Almindelig
	Ømhed i leveren	Almindelig
	Gulsot	Sjælden
Hud og subkutane væv	Erytem	Meget almindelig
	Udslæt	Meget almindelig
	¹ Opsvulmet ansigt	Meget almindelig
	Alopeci	Meget almindelig
	Neglesygdomme	Meget almindelig
	Palmopantar erytrodysæstesi-syndrom	Meget almindelig
	Acne	Almindelig
	Tør hud	Almindelig
	Ekkymose	Almindelig
	Hyperhydrose	Almindelig
	Makulopapuløst udslæt	Almindelig
	Kløe	Almindelig
	Skøre negle	Almindelig
	Dermatitis	Almindelig
	Urticaria	Ikke almindelig
	Angioødem	Ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	Meget almindelig
	¹ Muskelstivhed	Meget almindelig
	Myalgi	Meget almindelig
	Artrit	Almindelig
	Rygsmarter	Almindelig
	Knoglesmerter	Almindelig
	Muskelkræmper	Almindelig
	Nakkesmerter	Almindelig
	Ekstremiteterssmerter	Almindelig
Nyrer og urinveje	Nyresygdomme	Almindelig
	Membranøs glomerulonephritis	Ikke kendt
	Glomerulonefropati	Ikke kendt
	Nyreinsufficiens	Ikke kendt
Graviditet, puerperium og den perinatale periode	Oligohydramnios	Ikke kendt
	Renal hypoplasi	Ikke kendt
	Pulmonal hypoplasi	Ikke kendt
Det reproduktive system og mammae	Brystinflammation/mastitis	Almindelig

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni	Meget almindelig
	Brystsmerter	Meget almindelig
	Kulderystelser	Meget almindelig
	Træthed	Meget almindelig
	Influenzalignende symptomer	Meget almindelig
	Infusionsrelateret reaktion	Meget almindelig
	Smerter	Meget almindelig
	Pyreksi	Meget almindelig
	Slimhindeinflammation	Meget almindelig
	Perifere ødemer	Meget almindelig
	Utilpashed	Almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Ødemer	Almindelig
	Kontusion	Almindelig

⁺ Angiver bivirkninger, som er blevet rapporteret i forbindelse med en letal udgang.

¹ Angiver bivirkninger, som er rapporteret i stor udstrækning i forbindelse med infusionsrelaterede reaktioner. Specifikke procenter for disse er ikke tilgængelige.

* Observeret ved kombinationsbehandling efter antracyklin og kombineret med taxaner.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Kardiel dysfunktion

Kongestiv hjerterinsufficiens (NYHA-klasse II-IV) er en almindelig bivirkning forbundet med anvendelse af Herceptin og er blevet forbundet med letal udgang (se pkt 4.4). Der er observeret symptomer på kardiel dysfunktion såsom dyspnø, ortopnø, tiltagende hoste, lungeødem, S3-galoprytme eller nedsat ventrikulær ejektionsfraktion hos patienter behandlet med Herceptin (se pkt. 4.4).

I 3 pivotale kliniske studier, hvor adjuverende Herceptin blev administreret i kombination med kemoterapi, var hyppigheden af kardiel dysfunktion af grad 3/4 (især symptomatisk kongestiv hjerterinsufficiens) tilsvarende hos patienter, der fik administreret kemoterapi alene (dvs. som ikke fik Herceptin), som hos patienter, der fik Herceptin sekventielt efter et taxan (0,3-0,4 %). Hyppigheden var højest hos patienter, der fik administreret Herceptin samtidig med et taxan (2,0 %). Ved neoadjuverende behandling er erfaringen med samtidig administration af Herceptin og et lav-dosis antracyklin-regime begrænset (se pkt. 4.4).

Når Herceptin blev administreret efter afslutning af adjuverende kemoterapi, blev NYHA-klasse III-IV hjerterinsufficiens observeret hos 0,6 % af patienterne i 1-års armen efter en median opfølgning på 12 måneder. I studie BO16348 var incidensen af svær kongestiv hjerterinsufficiens (NYHA-klasse III & IV) efter 1 års Herceptin-behandling 0,8 % efter en median opfølgning på 8 år, og hyppigheden af let symptomatisk og asymptomatisk dysfunktion af venstre ventrikel var 4,6 %.

Reversibiliteten af svær kongestiv hjerterinsufficiens (defineret som en sekvens på mindst to på hinanden følgende LVEF-værdier ≥ 50 % efter hændelsen) var evident hos 71,4 % af de Herceptin-behandlede patienter. Reversibilitet af let symptomatisk og asymptomatisk dysfunktion af venstre ventrikel blev påvist hos 79,5 % af patienterne. Ca. 17 % af de bivirkninger, der repræsenterede kardiel dysfunktion, indtraf efter afslutning af Herceptin.

I de pivotale metastatiske studier med intravenøst Herceptin varierede incidensen af kardiel dysfunktion mellem 9 % og 12 %, når Herceptin blev givet i kombination med paclitaxel sammenlignet med 1-4 %, når paclitaxel blev givet alene. Ved monoterapi var frekvensen 6-9 %. Den største hyppighed af kardiel dysfunktion blev set hos patienter, der fik Herceptin samtidigt med antracyklin/cyclophosphamid (27 %), og var signifikant højere end ved antracyklin/cyclophosphamid alene (7-10 %). I et efterfølgende studie med prospektiv monitorering af hjertefunktionen var

incidensen af symptomatisk kongestiv hjersteinsufficiens 2,2 % hos patienter, der fik Herceptin og docetaxel, sammenlignet med 0 % hos patienter, der fik doxetaxel alene. Størstedelen af de patienter (79 %), der udviklede kardiel dysfunktion i disse studier, oplevede en forbedring på standardbehandling af kongestiv hjersteinsufficiens.

Infusionsreaktioner, allergilignende reaktioner og overfølsomhed

Det estimeres, at ca. 40 % af patienterne, som bliver behandlet med Herceptin, vil opleve infusionsrelaterede reaktioner i en eller anden form. Størstedelen af infusionsrelaterede reaktioner er dog milde til moderate i styrke (NCI-CTC klassificeringssystem) og plejer at opstå tidligt i behandlingen, det vil sige under infusion nummer et, to og tre og formindskes i hyppighed ved efterfølgende infusioner. Reaktionerne inkluderer, kulderystelser, feber, dyspnø, hypotension, hvæsende vejrtrækning, bronkospasmer, takykardi, nedsat iltmætning, åndedrætsbesvær, udslæt, kvalme, opkastning og hovedpine (se pkt. 4.4). Hyppigheden af infusionsrelaterede reaktioner af alle grader varierede mellem studierne afhængigt af indikation og metode til dataindsamling og afhængigt af, om trastuzumab blev givet samtidig med kemoterapi eller som monoterapi.

Alvorlige anafylaktiske reaktioner, som kræver øjeblikkelig yderligere intervention, kan forekomme normalt under enten den første eller anden infusion af Herceptin (se pkt 4.4) og er blevet forbundet med letal udgang.

Der er observeret anafylaktoide reaktioner i isolerede tilfælde.

Hæmatotoksicitet

Febril neutropeni, leukopeni, anæmi, trombocytopeni og neutropeni forekom med hyppigheden ”meget almindelig”. Hyppigheden af hypoprotrombinæmi er ikke kendt. Risikoen for neutropeni kan være let forhøjet, når trastuzumab administreres med docetaxel efter antracyclinbehandling.

Pulmonale bivirkninger

Alvorlige pulmonale bivirkninger forekommer i forbindelse med anvendelse af Herceptin og er blevet forbundet med letal udgang. Disse inkluderer, men er ikke begrænset til, lungeinfiltrater, akut respiratorisk distress syndrom, pneumoni, pneumonitis, pleuraeffusion, åndedrætsbesvær, akut lungeødem og respirationsinsufficiens (se pkt. 4.4).

Detaljer omkring risikominimeringsaktiviteter, som er i overensstemmelse med EU's risikostyringsprogrammet, er præsenteret i (pkt. 4.4) Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen.

Immunogenicitet

I det neoadjuverende-adjuverende studie af tidlig brystkræft (BO22227) udviklede 10,1 % (30/296) af patienterne behandlet med intravenøst Herceptin antistoffer mod trastuzumab ved en median opfølgningstid på mere end 70 måneder. Neutraliserende anti-trastuzumab-antistoffer blev fundet i prøver efter *baseline* hos 2 ud af 30 patienter i armen behandlet med intravenøst Herceptin.

Den kliniske relevans af disse antistoffer kendes ikke. Tilstedeværelsen af anti-trastuzumab-antistoffer havde ingen indvirkning på farmakokinetikken, effekten (bestemt ved patologisk fuldstændigt respons og hændelsesfri overlevelse) og sikkerheden, bestemt ved forekomst af administrationsrelaterede reaktioner, af intravenøst Herceptin.

Der er ikke tilgængelige immunogenicitetsdata for Herceptin ved ventrikelkræft.

Skift mellem Herceptin intravenøs og Herceptin subkutan formulering og omvendt

Studie MO22982 undersøgte skift mellem Herceptin intravenøs og Herceptin subkutan formulering med det primære formål at evaluere patientpræferencen for enten intravenøs eller subkutan administration af trastuzumab. 2 kohorter (én anvendte subkutan formulering i hætteglas og én

anvendte subkutan formulering i injektionssystem) blev i dette studie undersøgt ved et 2-arms overkrydsningsdesign, hvor 488 patienter blev randomiseret til ét af to forskellige 3-ugers behandlingsforløb med Herceptin (i.v. [serie 1-4] → s.c. [serie 5-8] eller s.c. [serie 1-4] → i.v. [serie 5-8]). Patienterne var enten naïve for Herceptin i.v.-behandling (20,3 %) eller havde tidligere fået Herceptin i.v. (79,7 %). For behandlingsskiftet i.v. → s.c. (s.c. hætteglas og s.c. formulering i injektionssystem, kohorter kombineret) var bivirkningsraterne (alle grader) før skiftet (serie 1-4) og efter skiftet (serie 5-8) henholdsvis 53,8 % *versus* 56,4 %. For behandlingsskiftet s.c. → i.v. (s.c. hætteglas og s.c. formulering i injektionssystem, kohorter kombineret) var bivirkningsraterne (alle grader) før skiftet og efter skiftet henholdsvis 65,4 % og 48,7 %.

Hyppigheden af alvorlige bivirkninger, grad 3 bivirkninger og seponering på grund af bivirkninger før skiftet (serie 1-4) var lav (<5 %) og sammenlignelig med hyppigheden efter skiftet (serie 5-8). Der blev ikke rapporteret nogen grad 4 og grad 5 bivirkninger.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering i humane kliniske studier. I de kliniske studier er der ikke givet enkeltdoser over 10 mg/kg af Herceptin alene. I et klinisk studie med patienter der havde metastatisk ventrikelkræft blev en vedligeholdelsesdosis på 10 mg/kg i 3-ugers intervaller efter en støddosis på 8 mg/kg undersøgt. Doser op til dette niveau var veltolereret.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01FD01

Trastuzumab er et rekombinant humant IgG1 monoklonalt antistof mod den humane epidermale vækstfaktorreceptor 2 (HER2). Der er observeret overekspression af HER2 i 20-30 % af primær brystkræft. Studier af HER2-positivitetsrater ved ventrikelkræft ved brug af immunhistokemi (IHC) og fluorescens *in situ* hybridisering (FISH) eller kromogen *in situ* hybridisering (CISH) har vist, at der er udstrakt variation af HER2-positivitet, som rækker fra 6,8 % til 34,0 % for IHC og 7,1 % til 42,6 % for FISH. Studier tyder på, at brystkræftpatienter med overekspression af HER2 har en kortere sygdomsfri overlevelse end patienter, hvis tumorer ikke har overekspression af HER2. Det ekstracellulære domæne af receptoren (ECD, p105) kan spredes til blodet og måles i serumprøver.

Virkningsmekanisme

Trastuzumab binder med høj affinitet og specificitet til subdomæne IV, en juxtamembranregion i HER2's ekstracellulære domæne. Bindingen af trastuzumab til HER2 hæmmer ligand-uafhængig HER2-signaler og forhindrer den proteolytiske spaltning af dennes ekstracellulære domæne, en aktiveringsmekanisme for HER2. Som følge heraf har trastuzumab, både i *in vitro* analyser og på dyr, vist sig at hæmme proliferationen af humane tumorceller med overekspression af HER2. Trastuzumab er desuden en potent mediator af antistofafhængig celledødelighed (ADCC). Det er vist *in vitro*, at trastuzumab-medieret ADCC fortrinsvis virker på cancerceller med overekspression af HER2 sammenlignet med celler, som ikke har overekspression af HER2.

Detektion af overekspression af HER2 eller genamplifikation af HER2

Detektion af HER2-overekspression eller amplifikation af HER2-genet i brystkræft

Herceptin bør kun anvendes til patienter med tumorer, som har overekspression af HER2 eller amplifikation af HER2-genet, som bestemt ved en præcis og valideret analyse. HER2-overekspression

bør detekteres ved brug af en immunhistokemisk (IHC)-baseret vurdering af fikserede tumorblokke (se pkt. 4.4). Amplifikation af HER2-genet bør detekteres ved brug af fluorescens *in situ* hybridisering (FISH) eller kromogen *in situ* hybridisering (CISH) af fikserede tumorblokke. Patienterne er valgbare for behandling med Herceptin, hvis de udviser stærk overekspression af HER2, som beskrevet med en 3+ score ved IHC eller et positivt FISH eller CISH resultat.

For at sikre nøjagtige og reproducerbare resultater skal testningen udføres af et speciallaboratorium, som kan sikre validering af testprocedurerne.

Det anbefalede scoringssystem til evaluering af de IHC-farvede mønstre er som angivet i tabel 2:

Tabel 2. Anbefalet scoringssystem til evaluering af de IHC-farvede mønstre ved brystkræft

Score	Farvningsmønstre	Vurdering af HER2-overekspression
0	Der ses ingen farvning eller membranfarvning ses i < 10 % af tumorcellerne.	Negativ
1+	Svag/lige akkurat synlig membranfarvning detekteres i > 10 % af tumorcellerne. Cellerne farves kun i dele af membranen.	Negativ
2+	En svag til moderat fuldstændig membranfarvning detekteres i > 10 % af tumorcellerne.	Tvetydig
3+	Stærk, fuldstændig membranfarvning detekteres i > 10 % af tumorcellerne.	Positiv

Generelt anses FISH for at være positiv, hvis forholdet mellem antallet af kopier af HER2-genet per tumorcelle relativt til antallet af kromosom 17 kopier er større end eller lig med 2, eller hvis der er flere end 4 kopier af HER2-genet per tumorcelle, såfremt der ikke anvendes kromosom 17 kontrol.

Generelt anses CISH for at være positiv, hvis der er mere end 5 kopier af HER2-genet per cellekerne i mere end 50 % af tumorcellerne.

For komplet instruktion om udførelse af analyser og fortolkning af resultater henvises til de vedlagte produktinformationer i validerede FISH og CISH analyser. Officielle anbefalinger for HER2-testning kan også anvendes.

For enhver anden metode, der anvendes til bestemmelse af HER2-protein- eller genekspression, skal analyserne kun foretages af laboratorier, der tilbyder tilstrækkelig avanceret udførelse af validerede metoder. Sådanne metoder skal være præcise og nøjagtige nok til at vise overekspression af HER2 og skal være i stand til at skelne mellem moderat (kongruent med 2+) og stærk (kongruent med 3+) overekspression af HER2.

Detektion af HER2-overekspression eller amplifikation af HER2-genet i ventrikelkræft

Kun en præcist og valideret analysemetode bør bruges til at bestemme HER2-overekspression eller HER2-genamplifikation. IHC anbefales som den første testmetode, og i tilfælde, hvor HER2-genamplifikationsstatus også er påkrævet, skal enten sølvforstærket *in situ* hybridisering (SISH) eller en FISH-teknik anvendes. SISH-teknologi anbefales dog for at tillade den parallelle vurdering af tumorhistologien og -morfologien. For at sikre validering af testmetoderne og produktion af præcise og reproducerbare resultater skal HER2-testning udføres i et laboratorium med trænet personale. Komplet instruktion i udførelse af testene og fortolkning af resultaterne bør tages fra produktinformationen leveret med de anvendte HER2-forsøgsanalyser.

I ToGA (BO18255) studiet blev patienter med tumorer, som enten var IHC3+ eller FISH-positiv, defineret som HER2-positiv og dermed inkluderet i studiet. De gavnlige effekter, baseret på det kliniske studies resultater, var begrænset til patienter med de højeste niveauer af overekspression af HER2-proteinet, defineret ved et 3+ score ved IHC eller 2+ score ved IHC og et positivt FISH-resultat.

I et studie (studie D008548), der sammenlignede metoder, blev der observeret en høj grad af overensstemmelse (>95 %) mellem SISH- og FISH-teknikker til detektion af HER2-genamplifikation hos patienter med ventrikelkræft.

HER2-overekspression bør detekteres ved brug af en immunhistokemisk (IHC)-baseret vurdering af fikserede tumorblokke. HER2-genamplifikation bør detekteres ved brug af *in situ* hybridisering ved brug af enten SISH eller FISH på fikserede tumorblokke.

Det anbefalede scoringsystem til evaluering af de IHC-farvede mønstre er som angivet i tabel 3:

Tabel 3. Anbefalet scoringsystem til evaluering af de IHC-farvede mønstre ved ventrikelkræft

Score	Kirurgisk prøve – farvningsmønstre	Biopsi prøve - farvningsmønstre	Vurdering af HER2-overekspression
0	Ingen reaktivitet eller membranøs reaktivitet i < 10 % af tumorcellerne	Ingen reaktivitet eller membranøs reaktivitet i nogen tumorcelle	Negative
1+	En svag/lige akkurat synlig membranøs reaktivitet i ≥ 10 % af tumorcellerne; cellerne er kun reaktive i dele af deres membran	Tumorcellegruppe med en svag/lige akkurat synlig membranøs reaktivitet uden hensyntagen til procentdelen af farvede tumorceller	Negativ
2+	En svag til moderat komplet, basolateral eller lateral membranøs reaktivitet i ≥ 10 % af tumorcellerne	Tumorcellegruppe med en svag til moderat komplet, basolateral eller lateral membranøs reaktivitet uden hensyntagen til procentdelen af farvede tumorceller	Tvetydig
3+	Stærk komplet, basolateral eller lateral membranøs reaktivitet i ≥ 10 % af tumorcellerne	Tumorcellegruppe med stærk komplet, basolateral eller lateral membranøs reaktivitet uden hensyntagen til procentdelen af farvede tumorceller	Positiv

Generelt anses SISH eller FISH for at være positive, hvis forholdet mellem antallet af HER2-genkopier per tumorcelle og antallet af kromosom 17-kopier er større end eller lig med 2.

Klinisk virkning og sikkerhed

Metastatisk brystkræft

Herceptin er blevet anvendt i kliniske studier som monoterapi til patienter med metastatisk brystkræft, som har tumorer, som viser overekspression af HER2, og hvis metastatiske sygdom ikke har responderet på et eller flere kemoterapiregimer (Herceptin alene).

Herceptin er også blevet anvendt i kombination med paclitaxel eller docetaxel til behandling af patienter, som ikke har fået kemoterapi for deres metastatiske sygdom. Patienter, som tidligere har fået antracyklinbaseret adjuverende kemoterapi, blev behandlet med paclitaxel (175 mg/m² infunderet over 3 timer) med eller uden Herceptin. I det pivotale studie med docetaxel (100 mg/m² infunderet over 1 time) med eller uden Herceptin, havde 60 % af patienterne tidligere fået antracyklinbaseret adjuverende kemoterapi. Patienterne blev behandlet med Herceptin, indtil progression af sygdommen.

Effekten af Herceptin i kombination med paclitaxel hos patienter, som ikke tidligere havde fået adjuverende antracyklin, er ikke blevet undersøgt. Herceptin plus docetaxel var dog virkningsfuld hos patienterne, uanset om de tidligere havde fået adjuverende antracyklin eller ej.

Den testmetode for overekspression af HER2, som blev brugt til at bestemme patienternes egnethed i det pivotale studie med Herceptin-monoterapi og i de kliniske studier med Herceptin plus paclitaxel,

anvendte immunhistokemisk farvning for HER2 af fikseret materiale fra brysttumorer ved hjælp af de murine monoklonale antistoffer CB11 og 4D5. Disse væv blev fikseret i formalin eller Bouin's fiksativ. Denne testmetode, som blev udført af et centrallaboratorium, fra de kliniske studier benyttede en skala fra 0 til 3+. Patienter, som blev klassificeret som farvning 2+ eller 3+, blev inkluderet, mens patienter, som scorede 0 eller 1+, blev ekskluderet. Mere end 70 % af de inkluderede patienter udviste en 3+ overekspression. Data tyder på, at den gavnlige effekt var højere hos patienter med højere HER2-overekspression (3+).

Den testmetode, der hovedsageligt blev anvendt til bestemmelse af HER2-positivitet i det pivotale studie med docetaxel med eller uden Herceptin, var immunhistokemi. Et fåtal af patienterne blev testet under anvendelse af fluorescens *in situ*-hybridisering (FISH). I dette studie havde 87 % af de inkluderede patienter sygdom, som var IHC3+ og 95 % af de inkluderede patienter havde sygdom, der var IHC3+ og/eller FISH-positiv.

Ugentligt doseringsregime ved metastatisk brystkræft

Effektresultaterne fra monoterapi og kombinationsterapi studierne er sammenfattet i tabel 4:

Tabel 4. Effektresultater fra studier med monoterapi og kombinationsterapi

Parameter	Monoterapi	Kombinationsterapi			
	Herceptin ¹ N=172	Herceptin plus paclitaxel ² N=68	Paclitaxel ² N=77	Herceptin plus docetaxel ³ N=92	Docetaxel ³ N=94
Responstrate (95 % konfidensinterval)	18 % (13-25)	49 % (36-61)	17 % (9-27)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Median responsvarighed (måneder) (95 % konfidensinterval)	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)
Median TTP (måneder) (95 % konfidensinterval)	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)
Median overlevelse (måneder) (95 % konfidensinterval)	16,4 (12,3-ne)	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= tid indtil progression; "ne" betyder, at grænsen ikke kunne estimeres, eller at den endnu ikke var nået.

1. Studie H0649g: IHC3+ patientundergruppe
2. Studie H0648g: IHC3+ patientundergruppe
3. Studie M77001: Fuld analysegruppe (intent-to-treat), 24 måneders resultater

Kombinationsbehandling med Herceptin og anastrozol

Herceptin er blevet undersøgt i kombination med anastrozol ved 1. linjebehandling af metastatisk brystkræft hos HER2-positive, hormon-receptor-positive (dvs. østrogen-receptor og/eller progesteron-receptor) postmenopausale patienter. Den progressionsfri overlevelse blev fordoblet i armen med Herceptin plus anastrozol sammenlignet med anastrozol (4,8 måneder *versus* 2,4 måneder). For de øvrige parametre blev der med kombinationsbehandlingen set følgende forbedringer: Samlet respons (16,5 % *versus* 6,7 %), klinisk benefit ratio (42,7 % *versus* 27,9 %), tid til progression (4,8 måneder *versus* 2,4 måneder). Der blev ikke registreret forskel mellem de to behandlingsarme med hensyn til tid til respons og responsvarighed. Den mediane samlede overlevelse blev forlænget med 4,6 måneder for patienter i armen med kombinationsbehandlingen. Forskellen var ikke statistisk signifikant, men mere end halvdelen af patienterne i armen med anastrozol alene skiftede til et regime indeholdende Herceptin efter sygdomsprogression.

3-ugers doseringsregime ved metastatisk brystkræft

Effektresultaterne fra ikke-komparative monoterapi og kombinationsterapi studier er sammenfattet i tabel 5:

Tabel 5. Effektresultater fra ikke-komparative studier med monoterapi og kombinationsterapi

Parameter	Monoterapi		Kombinationsterapi	
	Herceptin ¹ N=105	Herceptin ² N=72	Herceptin plus paclitaxel ³ N=32	Herceptin plus docetaxel ⁴ N=110
Responsrate (95 % konfidensinterval)	24 % (15-35)	27 % (14-43)	59 % (41-76)	73 % (63-81)
Median responsvarighed (måneder) (interval)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
Median TTP (måneder) (95 % konfidensinterval)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11-16)
Median overlevelse (måneder) (95 % konfidensinterval)	Ne	Ne	ne	47,3 (32-ne)

TTP= tid indtil progression; "ne" betyder, at grænsen ikke kunne estimeres, eller at den endnu ikke var nået.

1. Studie WO16229: støddosis 8 mg/kg efterfulgt af 6 mg/kg med 3-ugers intervaller
2. Studie MO16982: støddosis 6 mg/kg ugentlig x 3 efterfulgt af 6 mg/kg med 3-ugers intervaller
3. Studie BO15935
4. Studie MO16419

Steder for progression

Hyppigheden af progression i leveren var signifikant lavere hos patienter, som blev behandlet med kombinationen af Herceptin og paclitaxel sammenlignet med paclitaxel alene (21,8 % *versus* 45,7 %, $p = 0,004$). Flere patienter, som blev behandlet med Herceptin og paclitaxel, progredierede i centralnervesystemet sammenlignet med dem, som blev behandlet med paclitaxel alene (12,6 % *versus* 6,5 %, $p = 0,377$).

Tidlig brystkræft

Tidlig brystkræft er defineret som et ikke-metastatisk, primær, invasiv karcinom i brystet.

Herceptin blev undersøgt som adjuverende behandling i 4 store multicenter, randomiserede studier:

- Studie BO16348 var designet til at sammenligne 1 og 2-års Herceptin-behandling hver 3. uge *versus* observation hos patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft efter operation, standard-kemoterapi og strålebehandling (hvis indiceret). Derudover blev en sammenligning af 2-års Herceptin behandling *versus* 1-års Herceptin-behandling udført. Patienterne, der blev tildelt Herceptin-behandling, fik en initial støddosis på 8 mg/kg efterfulgt af 6 mg/kg hver 3. uge i enten et eller to år.
- NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne, som udgør den samlede analyse, var designet til at undersøge den kliniske anvendelighed af at kombinere Herceptin-behandling med paclitaxel efter AC-kemoterapi. Endvidere undersøgte NCCTG N9831-studiet også tilføjelse af Herceptin sekventielt til AC→P-kemoterapi hos patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft efter operation.
- BCIRG 006-studiet var designet til at undersøge kombinationen af Herceptin-behandling med docetaxel efter AC-kemoterapi eller i kombination med docetaxel og carboplatin hos patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft efter operation.

Tidlig brystkræft i HERA-studiet var begrænset til operabel, primær, invasiv adenokarcinom i brystet med positive lymfeknuder i aksillen, eller med negative lymfeknuder i aksillen, hvis tumoren var mindst 1 cm i diameter.

I den samlede analyse af NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne var tidlig brystkræft begrænset til kvinder med operabel brystkræft med høj risiko, defineret som HER2-positiv og med positive lymfeknuder i aksillen eller HER2-positiv og med negative lymfeknuder i aksillen med høje risikofaktorer (tumorstørrelse > 1 cm og ER-negativ eller tumorstørrelse > 2 cm, uanset hormonstatus).

I BCIRG 006-studiet var HER2-positiv tidlig brystkræft defineret som brystkræft hos enten patienter med positive lymfeknuder eller hos højrisiko-patienter med negative lymfeknuder, hvor ingen (pN0) lymfeknude var involveret og mindst 1 af følgende faktorer: tumorstørrelse større end 2 cm, østrogenreceptor- og progesteronreceptor-negative, histologisk og/eller kernegrad 2-3 eller alder < 35 år).

Effektresultaterne fra studie BO16348 efter 12 måneders* og 8 års** median opfølgning er sammenfattet i tabel 6:

Tabel 6. Effektresultater fra studie BO16348

Parameter	Median opfølgning 12 måneder*		Median opfølgning 8 år**	
	Observation N=1.693	Herceptin 1 år N=1.693	Observation N=1.697***	Herceptin 1 år N=1.702***
Sygdomsfri overlevelse				
- Antal patienter med en hændelse	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Antal patienter uden en hændelse	1.474 (87,1 %)	1.566 (92,5 %)	1.127 (66,4 %)	1.231 (72,3 %)
p-værdi <i>versus</i> observation	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Hazard ratio versus</i> observation	0,54		0,76	
Tilbagefaldsfri overlevelse				
- Antal patienter med en hændelse	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Antal patienter uden en hændelse	1.485 (87,7 %)	1.580 (93,3 %)	1.191 (70,2 %)	1.303 (76,6 %)
p-værdi <i>versus</i> observation	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Hazard ratio versus</i> observation	0,51		0,73	
Distant sygdomsfri overlevelse				
- Antal patienter med en hændelse	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Antal patienter uden en hændelse	1.508 (89,1 %)	1.594 (94,6 %)	1.209 (71,2 %)	1.303 (76,6 %)
p-værdi <i>versus</i> observation	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Hazard ratio versus</i> observation	0,50		0,76	
Samlet overlevelse (død)				
- Antal patienter med en hændelse	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Antal patienter uden en hændelse	1.653 (97,6 %)	1.662 (98,2 %)	1.347 (79,4 %)	1.424 (83,7 %)
p-værdi <i>versus</i> observation	0,24		0,0005	
<i>Hazard ratio versus</i> observation	0,75		0,76	

*Co-primære endepunkt for sygdomsfri overlevelse på 1 år *versus* observation overholdt de prædefinerede statistiske grænser

** Endelig analyse (inkluderende overgang af 52 % af patienterne fra observations-armen til Herceptin)

***Der er diskrepans i den samlede prøvestørrelse grundet et lille antal patienter, der blev randomiseret efter skæringsdatoen for analysen for 12 måneders median opfølgning.

Effektresultaterne fra den interimise effektanalyse krydsede protokollens præspecificerede statistiske grænse for sammenligningen af 1-år med Herceptin *versus* observation. Efter en median opfølgning på 12 måneder var *hazard ratio* for sygdomsfri overlevelse 0,54 (95 % konfidensinterval 0,44-0,67),

hvilket overføres til en absolut gavnlig effekt udtrykt i en 2-års sygdomsfri overlevelsesrate på 7,6 procentpoint (85,8 % *versus* 78,2 %) til fordel for Herceptin-armen.

En endelig analyse blev udført efter en median opfølgning på 8 år, hvilket viste, at 1 års Herceptin-behandling er associeret med 24 % risikoreduktion sammenlignet med observation alene (*hazard ratio*=0,76; 95 % konfidensinterval 0,67-0,86). Dette overføres til en absolut gavnlig effekt udtrykt i en 8 års sygdomsfri overlevelsesrate på 6,4 procentpoint til fordel for 1 års Herceptin-behandling.

I denne endelige analyse viste forlængelse af Herceptin-behandling til en varighed af 2 år ikke yderligere fordel over behandling i 1 år [Sygdomsfri overlevelse *hazard ratio* i *intent-to-treat*- (ITT) populationen 2 år *versus* 1 år=0,99 (95 % konfidensinterval: 0,87-1,13), p-værdi=0,90 og samlet overlevelse *hazard ratio*=0,98 (0,83-1,15); p-værdi=0,78]. Hyppigheden af asymptomatisk kardiell dysfunktion var forøget i 2-års-behandlings-armen (8,1 % *versus* 4,6 % i 1-års-behandlings-armen). Flere patienter oplevede mindst en grad 3 eller 4 bivirkning i 2-års-behandlings-armen (20,4 %) sammenlignet med 1-års-behandlings-armen (16,3 %).

I NSABP B-31- og NCCTG N9831 -studierne blev Herceptin administreret i kombination med paclitaxel efter AC-kemoterapi.

Doxorubicin og cyclophosphamid blev administreret samtidig som følger:

- intravenøs bolus doxorubicin på 60 mg/m², administreret hver 3. uge i 4 serier.
- intravenøs cyclophosphamid på 600 mg/m² over 30 minutter, administreret hver 3. uge i 4 serier.

Paclitaxel i kombination med Herceptin blev administreret som følger:

- intravenøs paclitaxel – 80 mg/m² som kontinuerlig intravenøs-infusion, administreret hver uge i 12 uger.
- eller
- intravenøs paclitaxel – 175 mg/m² som kontinuerlig intravenøs-infusion, administreret hver 3. uge i 4 serier (dag 1 i hver serie).

Effektrésultatene fra den samlede analyse af NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne efter den endelige analyse af sygdomsfri overlevelse* er sammenfattet i tabel 7. Den mediane opfølgningstid var 1,8 år for patienterne i AC→P-armen og 2,0 år for patienterne i AC→PH-armen.

Tabel 7. Resumé af effektresultater fra den samlede analyse af NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne efter den endelige analyse af sygdomsfri overlevelse*

Parameter	AC→P (n=1.679)	AC→PH (n=1.672)	<i>Hazard ratio versus AC→P (95 % konfidens- interval) p-værdi</i>
Sygdomsfri overlevelse - Antal patienter med en hændelse (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39-0,59) p < 0,0001
Distant tilbagefald - Antal patienter med en hændelse	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37-0,60) p < 0,0001
Død (OS hændelse) - Antal patienter med en hændelse	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48-0,92) p = 0,014**

A: doxorubicin; C: cyclophosphamid; P: paclitaxel; H: trastuzumab

* Ved median opfølgningstid, som var 1,8 år for patienterne i AC→P-armen og 2,0 år for patienterne i AC→PH-armen.

** p-værdi for samlet overlevelse krydsede ikke den præspecificerede statistiske grænse for sammenligning af AC→PH *versus* AC→P

For det primære endepunkt, sygdomsfri overlevelse, resulterede tilføjelse af Herceptin til paclitaxel-kemoterapi i en 52 % nedsættelse af risikoen for sygdomstilbagefald. *Hazard* ratioen kan overføres til en absolut gavnlig effekt udtrykt i en 3-års sygdomsfri estimeret overlevelse på 11,8 procentpoint (87,2 % *versus* 75,4 %) til fordel for AC→PH (Herceptin)-armen.

På tidspunktet for en sikkerhedsopdatering efter en median opfølgningstid på 3,5-3,8 år genbekræfter en analyse af sygdomsfri overlevelse størrelsen af den gavnlige effekt vist i den endelige analyse af sygdomsfri overlevelse. På trods af overkrydsning til Herceptin i kontrolarmen resulterede tilføjelse af Herceptin til paclitaxel-kemoterapi i en 52 % nedsættelse af risikoen for sygdomstilbagefald.

Tilføjelse af Herceptin til paclitaxel-kemoterapi resulterede også i en 37 % nedsættelse af risikoen for død.

Den på forhånd planlagte endelige analyse af samlet overlevelse fra den samlede analyse af NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne blev udført, da 707 dødsfald var forekommet (median opfølgningstid var 8,3 år i AC→PH-gruppen). Behandling med AC→PH resulterede i en statistisk signifikant forbedring af samlet overlevelse sammenlignet med AC→P (stratificeret *hazard* ratio = 0,64; 95 % konfidensinterval = 0,55-0,74; log-rank p-værdi < 0,0001). Efter 8 år blev overlevelseshraten estimeret til 86,9 % i AC→PH-armen og 79,4 % i AC→P-armen, hvilket giver en absolut fordel på 7,4 % (95 % konfidensinterval = 4,9 %-10,0 %).

De endelige resultater for samlet overlevelse fra den samlede analyse af NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne er opsummeret i tabel 8 nedenfor:

Tabel 8. Endelig analyse af samlet overlevelse (OS) fra den samlede analyse af NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne

Parameter	AC→P (N = 2.032)	AC→PH (N = 2.031)	p-værdi <i>versus</i> AC→P	<i>Hazard ratio versus AC→P (95 % konfidensinterval)</i>
Død (OS-hændelse): Antal patienter med en hændelse (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55-0,74)

A: doxorubicin; C: cyclophosphamid; P: paclitaxel; H: trastuzumab

Ved den endelige analyse af samlet overlevelse fra den samlede analyse af studierne NSABP B-31 og NCCTG N9831 blev der også udført en analyse af sygdomsfri overlevelse. Resultatet af den opdaterede analyse af sygdomsfri overlevelse (stratificeret *hazard* ratio = 0,61; 95 % konfidensinterval [0,54- 0,69]) viste lignende gavnlig effekt med hensyn til sygdomsfri overlevelse sammenlignet med den endelige primære analyse af sygdomsfri overlevelse på trods af, at 24,8 % af patienterne i AC→P armen skiftede til at få Herceptin. Den sygdomsfrie overlevelseshastighed blev efter 8 år estimeret til at være 77,2 % (95 % konfidensinterval: 75,4- 79,1) i AC→PH armen, en absolut gavnlig effekt på 11,8 % sammenlignet med AC→P armen.

I BCIRG 006-studiet blev Herceptin administreret enten i kombination med docetaxel efter AC-kemoterapi (AC→DH) eller i kombination med docetaxel og carboplatin (DCarbH).

Docetaxel blev administreret som følger:

- intravenøs docetaxel – 100 mg/m² som intravenøs-infusion over 1 time, administreret hver 3. uge i 4 serier (dag 2 i første docetaxel serie, derefter dag 1 i hver af de efterfølgende serier)
- eller
- intravenøs docetaxel – 75 mg/m² som intravenøs-infusion over 1 time, administreret hver 3. uge i 6 serier (dag 2 i serie 1, derefter dag 1 i hver af de efterfølgende serier)

som blev efterfulgt af:

- carboplatin – ved tilsigtet AUC = 6 mg/ml/min administreret som intravenøs-infusion over 30-60 minutter gentaget hver 3. uge i samlet 6 serier.

Herceptin blev administreret ugentligt med kemoterapi og derefter hver 3. uge i ialt 52 uger.

Effektresultaterne fra BCIRG 006-studiet er sammenfattet i tabel 9 og 10. Den mediane opfølgningstid var 2,9 år i AC→D-armen og 3,0 år i hver af AC→DH og DCarbH-armene.

Tabel 9. Oversigt over effektanalyserne af AC→D *versus* AC→DH fra BCIRG 006-studiet

Parameter	AC→D (n=1.073)	AC→DH (n=1.074)	<i>Hazard</i> ratio <i>versus</i> AC→D (95 % konfidens- interval) p-værdi
Sygdomsfri overlevelse - Antal patienter med en hændelse	195	134	0,61 (0,49-0,77) p < 0,0001
Distant tilbagefald - Antal patienter med en hændelse	144	95	0,59 (0,46-0,77) p < 0,0001
Død (OS hændelse) - Antal patienter med en hændelse	80	49	0,58 (0,40-0,83) p = 0,0024

AC→D = doxorubicin og cyclophosphamid efterfulgt af docetaxel; AC→DH = doxorubicin og cyclophosphamid efterfulgt af docetaxel og trastuzumab

Tabel 10. Oversigt over effektanalyserne af AC→D *versus* DCarbH fra BCIRG 006-studiet

Parameter	AC→D (n=1.073)	DCarbH (n=1.074)	<i>Hazard</i> ratio <i>versus</i> AC→D (95 % konfidens- interval) p-værdi
Sygdomsfri overlevelse - Antal patienter med en hændelse	195	145	0,67 (0,54-0,83) p = 0,0003
Distant tilbagefald - Antal patienter med en hændelse	144	103	0,65 (0,50-0,84) p = 0,0008
Død (OS hændelse) - Antal patienter med en hændelse	80	56	0,66 (0,47-0,93) p = 0,0182

AC→D = doxorubicin og cyclophosphamid efterfulgt af docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatin og trastuzumab

I BCIRG 006-studiet kan *hazard* ratioen for det primære endepunkt, sygdomsfri overlevelse, overføres til en absolut gavnlige effekt udtrykt i en 3-års sygdomsfri estimeret overlevelse på 5,8 procentpoint (86,7 % *versus* 80,9 %) til fordel for AC→DH (Herceptin)-armen og 4,6 procentpoint (85,5 % *versus* 80,9 %) til fordel for DCarbH (Herceptin)-armen sammenlignet med AC→D.

I BCIRG 006-studiet havde 213/1.075 patienter i DCarbH (TCH)-armen, 221/1.074 patienter i AC→DH (AC→TH)-armen og 217/1.073 patienter i AC→D (AC→T)-armen en Karnofsky performance status ≤ 90 (enten 80 eller 90). Der blev ikke set nogen gavnlige effekt mht. sygdomsfri overlevelse i denne undergruppe af patienter (*hazard* ratio = 1,16, 95 % konfidensinterval [0,73-1,83] for DCarbH (TCH) *versus* AC→D (AC→T); *hazard* ratio = 0,97, 95 % konfidensinterval [0,60-1,55] for AC→DH (AC→TH) *versus* AC→D).

Desuden blev en post-hoc eksplorativ analyse udført på datasættene fra den samlede analyse fra studierne NSABP B-31/NCCTG N9831* og BCIRG 006, hvor sygdomsfri overlevelse og symptomatiske kardielle hændelser blev kombineret. Resultaterne opsummeres i tabel 11:

Tabel 11. Resultater for post-hoc eksplorativ analyse fra den samlede analyse fra de kliniske studier NSABP B-31/NCCTG N9831 og BCIRG006, hvor sygdomsfri overlevelse og symptomatiske kardielle bivirkninger blev kombineret

	AC→PH (<i>versus</i> AC→P) (NSABP B31 og NCCTG N9831)*	AC→DH (<i>versus</i> AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (<i>versus</i> AC→D) (BCIRG 006)
Primær effektanalyse Sygdomsfri overlevelse <i>hazard</i> ratio 95 % konfidensinterval p-værdi	0,48 (0,39-0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49-0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54-0,83) p = 0,0003
Effektanalyse af længerevarende opfølgning** Sygdomsfri overlevelse <i>hazard</i> ratio 95 % konfidensinterval p-værdi	0,61 (0,54-0,69) p<0,0001	0,72 (0,61-0,85) p<0,0001	0,77 (0,65-0,90) p=0,0011
Post-hoc eksplorativ analyse med sygdomsfri overlevelse og symptomatiske kardielle hændelser længerevarende opfølgning** <i>hazard</i> ratio 95 % konfidensinterval	0,67 (0,60-0,75)	0,77 (0,66-0,90)	0,77 (0,66-0,90)

A: doxorubicin; C: cyclophosphamid; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatin; H: trastuzumab

* På tidspunktet for den endelige analyse af sygdomsfri overlevelse. Median opfølgningstid var 1,8 år i AC→P-armen og 2,0 år i AC→PH-armen.

** Den mediane varighed af længerevarende opfølgning i den samlede analyse af de kliniske studier var 8,3 år (interval: 0,1-12,1) i AC→PH-armen og 7,9 år (interval: 0,0-12,2) i AC→P-armen. Den mediane varighed af længerevarende opfølgning i for BCIRG 006-studiet var 10,3 år i både AC→D-armen (interval: 0,0-12,6) og DCarbH-armen (interval: 0,0-13,1), og 10,4 år (interval: 0,0-12,7) i AC→DH-armen.

Tidlig brystkræft (neoadjuverende-adjuverende behandling)

Der er ingen tilgængelige resultater, der sammenligner virkningen af Herceptin, administreret med kemoterapi i den adjuverende behandling, med virkningen i den neoadjuverende-adjuverende behandling.

I den neoadjuverende-adjuverende behandling var studie MO16432, et multicenter randomiseret studie, designet til at undersøge den kliniske virkning af samtidig administration af Herceptin og neoadjuverende kemoterapi inkluderende både et antracyclin og et taxan, efterfulgt af adjuverende Herceptin til en total behandlingsvarighed på 1 år. Studiet rekrutterede patienter med nyligt diagnostiseret lokalt avanceret (stadium III) eller inflammatorisk tidlig brystkræft. Patienter med HER2+ tumorer blev randomiseret til at få enten neoadjuverende kemoterapi samtidig med neoadjuverende-adjuverende Herceptin eller neoadjuverende kemoterapi alene.

I studie MO16432 blev Herceptin (8 mg/kg støddosis efterfulgt af 6 mg/kg vedligeholdelsesdosis hver 3. uge) administreret samtidig med 10 serier af neoadjuverende kemoterapi

på følgende måde:

- Doxorubicin 60 mg/m² og paclitaxel 150 mg/m² administreret hver 3. uge i 3 serier,

som blev efterfulgt af:

- Paclitaxel 175 mg/m², administreret hver 3. uge i 4 serier,

som blev efterfulgt af:

- CMF på dag 1 og 8 hver 4. uge i 3 serier,

som efter operation blev efterfulgt af:

- Yderligere serier af adjuverende Herceptin (indtil 1 års behandling var fuldført).

Effektræsultaterne i studie MO16432 er sammenfattet i tabel 12. Den mediane opfølgningstid i Herceptin-armen var 3,8 år.

Tabel 12. Effektræsultater fra MO16432

Parameter	Kemo + Herceptin (n=115)	Kemo alene (n=116)	
Hændelsesfri overlevelse			<i>Hazard ratio</i> (95 % konfidens- interval)
Antal patienter med en hændelse	46	59	0,65 (0,44-0,96) p=0,0275
Komplet patologisk response* (95 % konfidensinterval)	40 % (31,0-49,6)	20,7 % (13,7-29,2)	p=0,0014
Samlet overlevelse			<i>Hazard ratio</i> (95 % konfidens- interval)
Antal patienter med en hændelse	22	33	0,59 (0,35-1,02) p=0,0555

* defineret som fravær af hvilken som helst invasiv kræft både i bryst og aksilknuder

En absolut gavnlige effekt på 13 procentpoint til fordel for Herceptin-armen blev estimeret, udtrykt i 3-års hændelsesfri overlevelse (65 % *versus* 52 %).

Metastatisk ventrikelkræft

Herceptin er blevet undersøgt i et randomiseret, åbent fase-III-studie ToGA (BO18255) i kombination med kemoterapi *versus* kemoterapi alene.

Kemoterapien blev administreret som følger:

- capecitabin – 1.000 mg/m² oralt 2 gange dagligt i 14 dage hver 3. uge i 6 serier (aften på dag 1 til morgen på dag 15 i hver serie)
eller
- intravenøs 5-fluoruracil – 800 mg/m²/dag som en kontinuerlig intravenøs-infusion over 5 dage, administreret hver 3. uge i 6 serier (dag 1 til 5 af hver serie)

Begge blev administreret med:

- cisplatin – 80 mg/m² hver 3. uge i 6 serier på dag 1 i hver serie.

Effektresultaterne fra studie BO18255 er sammenfattet i tabel 13:

Tabel 13. Effektresultater fra BO18225

Parameter	FP N = 290	FP+H N = 294	Hazard ratio (95 % konfidensinterval)	p-værdi
Samlet overlevelse, Median måneder	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Progressionsfri overlevelse Median måneder	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Tid til sygdomsprogression, Median måneder	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
Samlet responsrate, %	34,5 %	47,3 %	1,70 ^a (1,22-2,38)	0,0017
Responsvarighed Median måneder	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	< 0,0001

FP+H: Fluoropyrimidin/cisplatin + Herceptin

FP: Fluoropyrimidin/cisplatin

a Sandsynslighedsratio

Patienterne, som blev inkluderet i studiet, var tidligere ubehandlet for HER2-positiv, inoperabel, lokalt fremskreden eller tilbagevendende og/eller metastatisk adenokarcinom i ventriklen eller den gastroøsofageale overgang, som ikke kunne underkastes en kurativ behandling. Det primære endepunkt var samlet overlevelse, som blev defineret som tiden fra datoen for randomiseringen til datoen for dødsfald uanset årsag. På det tidspunkt, analysen blev foretaget, var i alt 349 randomiserede patienter døde: 182 patienter (62,8 %) i kontrolarmen og 167 patienter (56,8 %) i behandlingsarmen. Størstedelen af dødsfaldene skyldtes hændelser relateret til den grundliggende cancer.

Post-hoc subgruppeanalyser indikerer, at de positive behandlingseffekter er begrænset til målrettet behandling af tumorer med højere niveauer af HER2-protein (IHC2+/FISH+ eller IHC3+). Den mediane samlede overlevelse for den høje HER2-ekspressionsgruppe var 11,8 måneder *versus* 16 måneder, *hazard* ratio 0,65 (95 % konfidensinterval 0,51-0,83), og den mediane progressionsfri overlevelse var 5,5 måneder *versus* 7,6 måneder, *hazard* ratio 0,64 (95 % konfidensinterval 0,51-0,79) for henholdsvis FP og FP+H. For den samlede overlevelse var *hazard* ratio 0,75 (95 % konfidensinterval 0,51-1,11) i IHC2+/FISH+ gruppen og 0,58 (95 % konfidensinterval 0,41-0,81) i IHC3+/FISH+ gruppen.

En eksploratorisk subgruppeanalyse udført i ToGA (BO18255) studiet viste, at der ikke var tydelig fordel for den samlede overlevelse ved at tilføje Herceptin hos patienter med ECOG PS 2 ved *baseline* [*hazard* ratio 0,96 (95 % konfidensinterval 0,51-1,79)], med ikke målbar sygdom [*hazard* ratio 1,78 (95 % konfidensinterval 0,87-3,66)] eller lokalt fremskreden sygdom [*hazard* ratio 1,20 (95 % konfidensinterval 0,29-4,97)].

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Herceptin i alle undergrupper af den pædiatriske population ved bryst- og ventrikelkræft (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Trastuzumabs farmakokinetik blev evalueret i en populationsfarmakokinetisk model-analyse ved brug af puljede data fra 1.582 forsøgspersoner, som fik Herceptin i.v., inkluderende patienter med HER2-positiv metastatisk brystkræft, tidlig brystkræft, fremskreden ventrikelkræft eller andre tumortyper, og raske forsøgspersoner, i 18 fase I-, II- og III-studier. En to-kompartiment model med parallel lineær og ikke-lineær elimination fra det centrale kompartment beskrev trastuzumabs koncentrations-tids profil. Grundet ikke-lineær elimination steg den totale clearance ved faldende koncentration. Der kan derfor ikke udledes en konstant værdi for trastuzumabs halveringstid. $T_{1/2}$ falder med faldende koncentrationer inden for et doseringsinterval (se tabel 16). Patienter med metastatisk brystkræft og

tidlig brystkræft havde sammenlignelige farmakokinetiske parametre (f.eks. clearance, distributionsvolumen for det centrale kompartment (V_c) og populations-forudsagte *steady-state* eksponeringer (C_{min} , C_{max} og AUC). Lineær clearance var 0,136 l/dag ved metastatisk brystkræft, 0,112 l/dag ved tidlig brystkræft og 0,176 l/dag ved fremskreden ventrikelkræft. De ikke-lineære eliminations-parametre var 8,81 mg/dag for den maksimale eliminationshastighed (V_{max}) og 8,92 mikrogram/ml for Michaelis-Menten konstanten (K_m) hos patienter med metastatisk brystkræft, tidlig brystkræft eller fremskreden ventrikelkræft. Volumen af det centrale kompartment var 2,62 l hos patienter med metastatisk brystkræft og tidlig brystkræft og 3,63 l hos patienter med fremskreden ventrikelkræft. I den endelige populationsfarmakokinetiske model blev udover primær tumortype, kropsvægt, serum-aspartat-aminotransferase og -albumin identificeret som statistisk signifikante kovarianter med indvirkning på trastuzumabs eksponering. På grund af størrelsen af disse kovarianter effekt på trastuzumabs eksponering er det dog ikke sandsynligt, at disse kovarianter har nogen klinisk relevant effekt på koncentrationen af trastuzumab.

De populations-forudsagte farmakokinetiske eksponeringsværdier (median med 5-95 percentiler) og farmakokinetiske parameter-værdier ved klinisk relevante koncentrationer (C_{max} og C_{min}) hos patienter med metastatisk brystkræft, tidlig brystkræft og fremskreden ventrikelkræft behandlet med de godkendte ugentlige og 3-ugers doseringsregimer er vist nedenfor i tabel 14 (serie 1), tabel 15 (*steady-state*) og tabel 16 (farmakokinetiske parametre)

Tabel 14: Populations-forudsagte farmakokinetiske eksponeringsværdier (median med 5-95 percentiler) i serie 1 for Herceptin i.v.-doseringsregimer hos patienter med metastatisk brystkræft, tidlig brystkræft og fremskreden ventrikelkræft.

Doserings-regime	Primær tumortype	N	C_{min} (mikrogram/ml)	C_{max} (mikrogram/ml)	AUC _{0-21 dage} (mikrogram.dag/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg 3-ugers doseringsregime	Metastatisk brystkræft	805	28,7 (2,9-46,3)	182 (134-280)	1.376 (728-1998)
	Tidlig brystkræft	390	30,9 (18,7-45,5)	176 (127-227)	1.390 (1039-1895)
	Fremskreden ventrikelkræft	274	23,1 (6,1-50,3)	132 (84,2-225)	1.109 (588-1.938)
4 mg/kg + 2 mg/kg ugentlig doseringsregime	Metastatisk brystkræft	805	37,4 (8,7-58,9)	76,5 (49,4-114)	1.073 (597-1.584)
	Tidlig brystkræft	390	38,9 (25,3-58,8)	76,0 (54,7-104)	1.074 (783-1.502)

Tabel 15: Populationsforudsagte *steady-state* farmakokinetiske eksponeringsværdier (med 5-95 percentiler) for Herceptin i.v.-doseringsregimer hos patienter med metastatisk brystkræft, tidlig brystkræft og fremskreden ventrikelkræft.

Doserings-regime	Primær tumor type	N	$C_{min,ss}^*$ (mikrogram/ml)	$C_{max,ss}^{**}$ (mikrogram/ml)	$AUC_{ss\ 0-21\ dage}$ (mikrogram.dag/ml)	Tid til steady-state*** (uge)
8 mg/kg + 6 mg/kg 3-ugers doseringsregime	Metastatisk brystkræft	805	44,2 (1,8-85,4)	179 (123-266)	1.736 (618-2.756)	12
	Tidlig brystkræft	390	53,8 (28,7-85,8)	184 (134-247)	1.927 (1.332-2.771)	15
	Fremskreden ventrikelkræft	274	32,9 (6,1-88,9)	131 (72,5-251)	1.338 (557-2.875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg ugentlig doseringsregime	Metastatisk brystkræft	805	63,1 (11,7-107)	107 (54,2-164)	1.710 (581-2.715)	12
	Tidlig brystkræft	390	72,6 (46-109)	115 (82,6-160)	1.893 (1.309-2.734)	14

* $C_{min,ss} - C_{min}$ ved *steady state*

** $C_{max,ss} = C_{max}$ ved *steady state*

***Tid til 90 % af *steady state*

Tabel 16: Populationsforudsagte farmakokinetiske parameter værdier ved *steady state* for Herceptin i.v.-doseringsregimer hos patienter med metastatisk brystkræft, tidlig brystkræft og fremskreden ventrikelkræft.

Doserings-regime	Primær tumor type	N	Samlet CL-interval fra $C_{max,ss}$ til $C_{min,ss}$ (l/dag)	$t_{1/2}$ -interval fra $C_{max,ss}$ til $C_{min,ss}$ (dag)
8 mg/kg + 6 mg/kg 3-ugers doseringsregime	Metastatisk brystkræft	805	0,183-0,302	15,1-23,3
	Tidlig brystkræft	390	0,158-0,253	17,5-26,6
	Fremskreden ventrikelkræft	274	0,189-0,337	12,6-20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg ugentlig doseringsregime	Metastatisk brystkræft	805	0,213-0,259	17,2-20,4
	Tidlig brystkræft	390	0,184-0,221	19,7-23,2

Trastuzumab udvaskning

Udvaskningsperioden for trastuzumab blev vurderet efter ugentlige og 3-ugers intravenøse doseringsregimer ved hjælp af den populationsfarmakokinetiske model. Resultaterne af disse simuleringer indikerer, at mindst 95 % af patienterne vil nå koncentrationer <1 mikrogram/ml (ca. 3 % af den populationsforudsagte $C_{min,ss}$, eller omkring 97 % udvaskning) i løbet af 7 måneder.

Cirkulerende shed HER2 ekstracellulære domæne

De eksplorative analyser af kovarianter fra en patientundergruppe tydede på, at patienter med forhøjet niveau af shed HER2-ekstracellulære domæne havde en hurtigere ikke-lineær clearance (lavere K_m) ($p < 0,001$). Der var en sammenhæng mellem niveauerne af shed-antigen og serum-aspartat-aminotransferase; en del af shed-antigenets indvirkning på clearance kan muligvis forklares ud fra serum-aspartat-aminotransferase niveauet.

Der blev observeret sammenlignelige baseline niveauer af shed HER2 ekstracellulære domæne i patienter med metastatisk ventrikelkræft og patienter med henholdsvis metastatisk brystkræft og tidlig brystkræft. Der blev ikke observeret tydelig indvirkning på trastuzumab clearance.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der var ikke tegn på akut eller multipel dosis-relateret toksicitet i studier på op til 6 måneder og heller ikke tegn på reproduktionstoksicitet i studier vedrørende teratologi, fertilitet hos hunner eller sen gestationstoksicitet hhv. placentaoverførsel. Herceptin er ikke genotoksisk. Et studie med trehalose, et hovedhjelpestof for formuleringen, afslørede ingen toksicitet.

Der er ikke foretaget langtidsstudier på dyr for at fastslå Herceptins carcinogene potentiale eller bestemme dets virkning på fertilitet hos hanner.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

L-histidinhydrochlorid monohydrat
L-histidin
 α,α -trehalosedihydrat
polysorbat 20

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes eller fortyndes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Må ikke fortyndes med glukoseopløsninger da disse kan forårsage aggregation af proteinet.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

4 år

Aseptisk rekonstituering og fortynding:

Efter aseptisk rekonstituering med sterilt vand til injektionsvæsker er fysisk og kemisk stabilitet af den rekonstituerede opløsning blevet påvist i 48 timer ved 2 °C – 8 °C.

Efter aseptisk fortynding i polyvinylchlorid-, polyethylen- eller polypropylenposer, som indeholder natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, er fysisk og kemisk stabilitet af Herceptin blevet påvist i op til 30 dage ved 2 °C – 8 °C og 24 timer ved temperaturer, som ikke overstiger 30 °C.

Set fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede opløsning og infusionsvæsken med Herceptin anvendes med det samme. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiderne og opbevaringsbetingelserne inden ibrugtagen brugerens ansvar og vil normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C – 8 °C, medmindre rekonstituering og fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Den rekonstituerede opløsning må ikke fryses.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3 og 6.6.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Herceptin hætteglas

Et 15 ml klart type I hætteglas med butylgummiprop lamineret med en fluor-resin film som indeholder 150 mg trastuzumab.

Hvert karton indeholder ét hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Herceptin i.v. leveres i sterile, konserveringsfrie, ikke-pyrogene hætteglas til engangsbrug.

Der skal anvendes passende aseptisk teknik til rekonstituering og fortynding. Der skal udvises forsigtighed for at sikre steriliteten af den klargjorte opløsning. Aseptisk teknik skal observeres, da lægemidlet ikke indeholder antimikrobielt konserveringsmiddel eller bakteriestatiske midler.

Aseptisk klargørelse, håndtering og opbevaring:

Aseptisk håndtering skal sikres ved klargørelse af infusionen. Klargørelse skal:

- Udføres under aseptiske betingelser af trænet personale i henhold til god klinisk praksis, især i forhold til aseptisk klargørelse af parenterale produkter.
- Udføres i et laminært flow eller biologisk sikkerhedsskab ved brug af standard forholdsregler til sikker håndtering af intravenøse midler.
- Efterfølges af tilstrækkelig opbevaring af den klargjorte intravenøse infusionsvæske, opløsning, for at sikre vedligeholdelse af de aseptiske betingelser.

Indholdet af hvert Herceptin hætteglas rekonstitueres med 7,2 ml sterilt vand til injektionsvæske (følger ikke med). Brug af andre rekonstitueringsopløsninger bør undgås.

Resultatet er en 7,4 ml opløsning til enkeltdosisbrug, som indeholder ca. 21 mg/ml trastuzumab med en pH på ca. 6,0. Et volumenoverskud på 4 % sikrer, at den angivne dosis på 150 mg kan trækkes op af hvert hætteglas.

Herceptin skal behandles forsigtigt under rekonstitueringen. Stærk skumning under rekonstitueringen eller omrysten af den rekonstituerede opløsning kan medføre problemer med hensyn til den mængde opløsning, der kan trækkes ud af hætteglasset.

Den rekonstituerede opløsning må ikke fryses.

Instruktioner for aseptisk rekonstituering:

- 1) Anvend en steril sprøjte og injicer langsomt 7,2 ml vand til injektionsvæsker i hætteglasset, som indeholder det frysetørrede Herceptin, idet strålen rettes mod det frysetørrede kompakte pulver.
- 2) Sving hætteglasset forsigtigt for at understøtte rekonstitueringen. **HÆTTEGLASSET MÅ IKKE OMRYSTES!**

Let skumdannelse ved rekonstitueringen er ikke ualmindelig. Lad hætteglasset stå i ro i ca. 5 minutter. Det rekonstituerede Herceptin resulterer i en farveløs til svagt gul, klar opløsning, som hovedsaglig skal være fri for synlige partikler.

Instruktioner for aseptisk fortynding af den rekonstituerede opløsning:

Beregn det nødvendige volumen af opløsningen:

- baseret på en støddosis på 4 mg trastuzumab/kg legemsvægt eller en efterfølgende ugentlig dosis på 2 mg trastuzumab/kg legemsvægt:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Legemsvægt (kg)} \times \text{dosis (4 mg/kg som støddosis eller 2 mg/kg til vedligeholdelse)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentration af rekonstitueret opløsning)}}$$

- baseret på en støddosis på 8 mg trastuzumab/kg legemsvægt eller en efterfølgende 3-ugers dosis på 6 mg trastuzumab/kg legemsvægt:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Legemsvægt (kg)} \times \text{dosis (8 mg/kg som støddosis eller 6 mg/kg til vedligeholdelse)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentration af rekonstitueret opløsning)}}$$

Træk den beregnede volumenmængde af opløsningen ud af hætteglasset ved hjælp af en steril kanyle og sprøjte og tilsæt den til en infusionspose indeholdende 250 ml 0,9 % natriumchloridopløsning. Der må ikke anvendes glukoseopløsninger (se pkt. 6.2). Vend forsigtigt posen op og ned for at blande opløsningen og for at undgå skumdannelse.

Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning inden administration.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Der er ikke set uforligneligheder mellem Herceptin og polyvinylchlorid-, polyethylen- eller polypropylenposer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/00/145/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. august 2000

Dato for seneste fornyelse: 28. juli 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Herceptin 600 mg injektionsvæske, opløsning i hætteglas

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas med 5 ml indeholder 600 mg trastuzumab, et humaniseret IgG1 monoklonalt antistof, produceret af cellekultursuspension fra pattedyr (ovarier fra kinesisk hamster) og oprenset ved affinitets- og ionbytningskromatografi herunder specifikke virale inaktiverings- og oprensningsprocedurer.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning

Klar til opaliserende opløsning, farveløs til gullig.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Brystkræft

Metastatisk brystkræft

Herceptin er indiceret til behandling af voksne patienter med HER2-positiv metastatisk brystkræft:

- som enkeltstofbehandling til behandling af de patienter, som har fået mindst to kemoterapiregimer for deres metastatiske sygdom. Tidligere kemoterapi skal have omfattet mindst et antracyclin og et taxan, medmindre patienterne er uegnede til disse behandlinger. Hormon-receptor-positiv patienter må heller ikke have responderet på hormonbehandling, medmindre patienterne er uegnede til behandlingen.
- i kombination med paclitaxel til behandling af de patienter, som ikke har fået kemoterapi for deres metastatiske sygdom og som ikke er egnede til behandling med et antracyclin.
- i kombination med docetaxel til behandling af de patienter, som ikke har fået kemoterapi for deres metastatiske sygdom.
- i kombination med en aromatasehæmmer til behandling af postmenopausale patienter med hormon-receptor-positiv metastatisk brystkræft, der ikke tidligere er blevet behandlet med trastuzumab.

Tidlig brystkræft

Herceptin er indiceret til behandling af voksne patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft:

- efter operation, kemoterapi (neoadjuverende eller adjuverende) og strålebehandling (hvis indiceret) (se pkt. 5.1).
- i kombination med paclitaxel eller docetaxel efter adjuverende kemoterapi med doxorubicin og cyclophosphamid.

- i kombination med adjuverende kemoterapi bestående af docetaxel og carboplatin.
- i kombination med neoadjuverende kemoterapi efterfulgt af adjuverende Herceptin-behandling for lokalt avanceret (herunder inflammatorisk) sygdom eller tumorer > 2 cm i diameter (se pkt. 4.4 og 5.1).

Herceptin bør kun bruges til patienter med metastatisk eller tidlig brystkræft, som enten har tumorer med overekspression af HER2 eller amplifikation af HER2-genet, bestemt ved en præcis og valideret analyse (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Det er obligatorisk at teste for HER2, før behandling påbegyndes (se pkt. 4.4 og 5.1). Behandling med Herceptin må kun påbegyndes af en læge med erfaring i administration af cytotoxisk kemoterapi (se pkt. 4.4), og må kun administreres af sundhedspersonale.

Det er vigtigt at kontrollere lægemidlets etiket for at sikre, at det er den korrekte formulering i henhold til ordinationen (intravenøs eller subkutan fast-dosis), som administreres til patienten. Herceptin subkutan formulering er ikke beregnet til intravenøs administration og må kun administreres ved subkutan injektion.

Skift mellem Herceptin intravenøs og Herceptin subkutan formulering og omvendt i et 3-ugers doseringsregime blev undersøgt i studie MO22982 (se pkt. 4.8).

For at forebygge fejlmedicinering er det vigtigt at kontrollere hætteglassets etiket for at sikre, at det lægemiddel, der klargøres og administreres, er Herceptin (trastuzumab) og et andet lægemiddel, der indeholder trastuzumab (eksempelvis trastuzumabemtansin eller trastuzumab deruxtecan).

Dosering

Den anbefalede dosis af Herceptin subkutan formulering er 600 mg uafhængigt af patientens kropsvægt. Støddosis er ikke nødvendig. Denne dosis skal administreres subkutan over 2-5 minutter hver tredje uge.

I det pivotale studie (BO22227) blev Herceptin subkutan formulering administreret til neoadjuverende/adjuverende behandling hos patienter med tidlig brystkræft. Kemoterapiregimet før operation bestod af docetaxel (75 mg/m²) efterfulgt af standarddoser FEC (5-fluorouracil, epirubicin og cyclophosphamid).

Se pkt. 5.1 for dosering ved kombinationskemoterapi.

Behandlingsvarighed

Patienter med metastatisk brystkræft bør behandles med Herceptin, indtil sygdommen progredierer. Patienter med tidlig brystkræft bør behandles med Herceptin i 1 år, eller indtil sygdommen recidiverer afhængigt af, hvad der forekommer først; forlængelse af behandling af tidlig brystkræft udover et år anbefales ikke (se pkt. 5.1).

Dosisreduktion

I de kliniske studier blev Herceptin-dosis ikke reduceret. Patienterne kan fortsætte behandlingen i perioder med reversibel, kemoterapi-induceret suppression af knoglemarven, men de skal monitoreres omhyggeligt for komplikationer relateret til neutropeni i denne periode. Se produktresuméet for paclitaxel, docetaxel eller aromatasehæmmere for information om reduktion af dosis eller udsættelse af behandlingen.

Hvis venstre ventrikels ejektionsfraktion (LVEF)-procent falder ≥ 10 point fra udgangsværdien OG til under 50 % skal behandlingen afbrydes, og LVEF-vurdering gentages inden for ca. 3 uger. Hvis

LVEF ikke er forbedret eller er faldet yderligere, eller hvis der er udviklet symptomatisk kongestiv hjerterinsufficiens, bør seponering af Herceptin kraftigt overvejes med mindre behandlingsfordelene for den enkelte patient vurderes at opveje risici. Sådanne patienter bør henvises til en kardiolog med henblik på vurdering og opfølgning.

Manglende doser

Hvis patienten undlader en dosis af Herceptin subkutan formulering, anbefales det at administrere den næste dosis på 600 mg (dvs. den glemte dosis) så hurtigt som muligt. Intervallet mellem på hinanden følgende administrationer af Herceptin subkutan formulering skal ikke være mindre end tre uger.

Specielle populationer

Egentlige farmakokinetiske studier hos ældre og hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion er ikke udført. I en populationsfarmakokinetisk analyse er det vist, at alder og nedsat nyrefunktion ikke påvirker den systemiske clearance af trastuzumab.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at bruge Herceptin i den pædiatriske population.

Administration

Dosis på 600 mg skal udelukkende administreres som en subkutan injektion over 2-5 minutter hver 3. uge. Injektionsstedet skal skiftes mellem venstre og højre lår. Nye injektioner skal gives mindst 2,5 cm fra det gamle injektionssted og må aldrig gives på arealer, hvor huden er rød, med blå mærker, følsom eller hård. Gennem behandlingsforløbet med Herceptin subkutan formulering skal andre lægemidler til subkutan administration så vidt muligt injiceres på forskellige steder. Patienter skal observeres for symptomer på administrationsrelaterede reaktioner i 30 minutter efter den første injektion og i 15 minutter efter efterfølgende injektioner (se pkt. 4.4 og 4.8).

Se pkt. 6.6 for instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering af Herceptin subkutan formulering.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for trastuzumab, murine proteiner, hyaluronidase eller over for et af de andre hjælpestoffer anført i pkt. 6.1.
- Svær hviledyspnø på grund af komplikationer fra avanceret malignitet eller med behov for supplerende ilt.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler bør handelsnavnet og batchnummeret af det administrerede præparat tydeligt registreres.

Testning for HER2 skal udføres på et speciallaboratorium, som kan sikre tilfredsstillende validering af testprocedurerne (se pkt. 5.1).

Der foreligger ingen tilgængelige data fra kliniske studier for genbehandling hos patienter, der tidligere har fået adjuverende behandling med Herceptin.

Kardiel dysfunktion

Generelle overvejelser

Patienter, som behandles med Herceptin, har en øget risiko for at udvikle kongestiv hjerterinsufficiens (*New York Heart Association* [NYHA] klasse II-IV) eller asymptomatisk kardiel dysfunktion. Disse bivirkninger er set hos patienter, som behandles med Herceptin alene eller i kombination med

paclitaxel eller docetaxel, specielt efter kemoterapi indeholdende antracyklin (doxorubicin eller epirubicin). Disse bivirkninger kan være moderate til alvorlige og har været dødelige i visse tilfælde (se pkt. 4.8). Herudover skal der udvises forsigtighed ved behandling af patienter med risikofaktorer for hjertesygdom f.eks. hypertension, dokumenteret koronar arteriel sygdom, kongestiv hjerterinsufficiens, LVEF < 55 %, ældre patienter.

Alle kandidater, som er i behandling med Herceptin, men specielt de som tidligere har fået antracykliner og cyclophosphamid, skal have foretaget en kardiell vurdering ved *baseline*, inklusive anamnese og objektiv undersøgelse, elektrokardiogram (EKG), ekkokardiografi og/eller MUGA-scanning eller magnetisk resonansscanning. Monitorering kan være en hjælp til at identificere patienter, som udvikler kardiell dysfunktion. I løbet af behandlingen skal den kardielle vurdering, som udføres ved *baseline*, gentages hver tredje måned og efter seponering skal den kardielle vurdering gentages hver sjette måned indtil 24 måneder efter sidste administration af Herceptin. Der skal foretages en grundig risk-benefit vurdering før det beslutes, om der skal behandles med Herceptin.

Trastuzumab kan fortsat være i cirkulationen i 7 månederefter ophør af Herceptin-behandlingen, baseret på populationsfarmakokinetiske analyser af alle tilgængelige data (se pkt. 5.2). Patienter, som får antracykliner efter ophør af Herceptin-behandling, kan muligvis have øget risiko for kardiell dysfunktion. Antracyklin-baseret behandling bør så vidt muligt undgås i op til 7 månederefter ophør af Herceptin-behandlingen. Hvis antracykliner bruges, skal patientens kardielle funktion monitoreres omhyggeligt.

Formel kardiologisk vurdering bør overvejes hos patienter, hos hvem der er mistanke om kardiologisk sygdom efter *baselinescreening*. Hjerterfunktionen bør monitoreres under behandlingen (f.eks. hver 12. uge) hos alle patienter. Monitorering kan muligvis hjælpe med til at identificere de patienter, som udvikler kardiell dysfunktion. Patienter, som udvikler asymptomatisk kardiell dysfunktion, kan have gavn af hyppigere monitorering (f.eks. hver 6.-8. uge). Hvis patienten har vedvarende nedsat venstre ventrikelfunktion, men forbliver asymptomatisk, bør lægen overveje at seponere Herceptin, hvis der ikke ses nogen klinisk fordel.

Sikkerheden ved fortsættelse eller genoptagelse af Herceptin-behandling hos patienter, som oplever kardiell dysfunktion, er ikke undersøgt prospektivt. Hvis der opstår et fald i LVEF-procenten på ≥ 10 point fra udgangsværdien og til under 50 %, bør behandlingen seponeres, og en ny LVEF-måling udføres inden for ca. 3 uger. Hvis LVEF ikke er forbedret eller er faldet yderligere eller der er udviklet symptomatisk kongestiv hjerterinsufficiens, bør det kraftigt overvejes at afbryde Herceptin-behandlingen, medmindre fordelene for den enkelte patient anses at opveje risiciene. Disse patienter bør henvises til en kardiolog til kontrol og opfølgning.

Hvis symptomatisk hjerterinsufficiens opstår under behandling med Herceptin, bør det behandles med standardbehandling af kongestiv hjerterinsufficiens. De fleste patienter, som oplevede kongestiv hjerterinsufficiens eller asymptomatisk kardiell dysfunktion i de pivotale studier, opnåede en bedring med en standardbehandling af kongestiv hjerterinsufficiens bestående af en ACE-hæmmer eller angiotensin II receptor-antagonist og en betablokker. Størstedelen af patienterne med kardielle symptomer og evidens på en klinisk fordel af Herceptin-behandling fortsatte behandlingen med Herceptin uden yderligere kliniske kardielle hændelser.

Metastatisk brystkræft

Herceptin og antracykliner bør ikke anvendes i kombination samtidigt hos patienter med metastatisk brystkræft.

Patienter med metastatisk brystkræft, som tidligere har fået antracykliner, er også i risikogruppe for kardiell dysfunktion ved Herceptin-behandling, selvom risikoen er lavere end ved samtidig brug af Herceptin og antracykliner.

Tidlig brystkræft

Hos patienter med tidlig brystkræft bør de kardiologiske vurderinger, som er udført ved *udgangsværdien*, gentages hver 3. måned under behandlingen og hver 6. måned efter behandlingsophør indtil 24 måneder efter sidste administration af Herceptin. Yderligere monitorering anbefales hos patienter, som får antracyklin-baseret kemoterapi, og monitoreringen bør foregå årligt i op til 5 år efter sidste administration af Herceptin eller længere, hvis kontinuerligt fald i LVEF observeres.

Patienter blev ekskluderet fra de pivotale studier med Herceptin til adjuverende og neoadjuverende tidlig brystkræft, hvis de havde en anamnese med myokardieinfarkt, angina pectoris, der kræver medicinsk behandling, tidligere eller eksisterende kongestiv hjersteinsufficiens (NYHA-klasse II-IV), LVEF < 55 %, anden kardiomyopati, hjertearytmi, der kræver medicinsk behandling, klinisk signifikant hjerteklapsygdom, dårligt kontrolleret hypertension (hvis hypertensionen var kontrolleret på almindelig medicinsk behandling, kunne patienten få præparatet) og hæmodynamisk effektiv perikardie-effusion. Behandling kan derfor ikke anbefales hos disse patienter.

Adjuverende behandling

Herceptin og antracykliner bør ikke anvendes samtidigt hos patienter, som får adjuverende behandling.

Hos patienter med tidlig brystkræft er der blevet observeret øget hyppighed af symptomatiske og asymptomatiske kardielle bivirkninger, når Herceptin (intravenøs formulering) blev administreret efter antracyklin-baseret kemoterapi sammenlignet med administration af et ikke-antracyklin-baseret regime med docetaxel og carboplatin. Stigningen var mere markant, når Herceptin (intravenøs formulering) blev administreret samtidig med taxaner end når Herceptin (intravenøs formulering) blev administreret sekventielt til taxaner. De fleste symptomatiske kardielle hændelser optrådte inden for de første 18 måneder, uanset hvilket regime, der var blevet anvendt. I et af de 3 pivotale studier, hvor en median opfølgningstid på 5,5 år var tilgængelig (BCIRG 006), blev der observeret en kontinuerlig stigning (op til 2,37 %) i det samlede antal af symptomatiske kardielle eller LVEF hændelser hos patienter, som fik Herceptin administreret samtidig med et taxan efter antracyklin-behandling, sammenlignet med ca. 1 % i de to komparator-arme (antracyklin plus cyclophosphamid efterfulgt af taxan; taxan, carboplatin og Herceptin).

Risikofaktorer for en kardiell bivirkning blev identificeret i fire store adjuverende studier og inkluderede alder (> 50 år), lav LVEF (< 55 %) ved *baseline* før eller efterfulgt af initiering af paclitaxel-behandling, fald i LVEF på 10-15 point samt tidligere eller samtidig brug af antihypertensiva. Risikoen for kardiell dysfunktion hos patienter, der fik Herceptin efter afsluttet adjuverende kemoterapi, var associeret med en højere kumulativ antracyklin-dosis, givet før initiering af Herceptin, og et *body mass index* (BMI) > 25 kg/m².

Neoadjuverende-adjuverende behandling

Hos patienter med tidlig brystkræft, som er egnede til neoadjuverende-adjuverende behandling, bør Herceptin kun bruges samtidig med antracykliner hos kemoterapi-naive patienter og kun i regimer med lave antracyklindoser (f.eks. med maksimale kumulative doser af doxorubicin på 180 mg/m² eller epirubicin 360 mg/m²).

Hvis patienterne er blevet behandlet samtidigt med et fuldt forløb af lavdosis-antracykliner og Herceptin i et neoadjuverende behandlingsregime, bør yderligere cytotoxisk kemoterapi ikke gives efter operation. I andre situationer baseres beslutningen om behov for yderligere cytotoxisk kemoterapi på individuelle faktorer.

Erfaring med samtidig administration af trastuzumab og regimer med lavdosis-antracyklin er på nuværende tidspunkt begrænset til to studier (MO16432 og BO22227).

I det pivotale studie MO16432 blev Herceptin administreret samtidig med neoadjuverende kemoterapi, som indeholdt 3 serier med doxorubicin (kumulativ dosis 180 mg/m²). Hyppigheden af symptomatisk kardiell dysfunktion var 1,7 % i Herceptin-armen.

I det pivotale studie BO22227 blev Herceptin administreret samtidig med neoadjuverende kemoterapi, der indeholdt 4 serier med epirubicin (kumulativ dosis 300 mg/m²). Ved en median opfølgningstid på mere end 70 måneder var hyppigheden af hjertheinsufficiens/kongestiv hjertheinsufficiens 0,3 % i armen med intravenøst Herceptin og 0,7 % i armen med subkutan Herceptin. Hos patienter med lav kropsvægt (< 59 kg, den nedre kvartil for kropsvægt) var den faste dosis anvendt i Herceptin subkutan-armen ikke associeret med øget risiko for kardielle bivirkninger eller signifikant fald i LVEF.

Den kliniske erfaring hos patienter over 65 år er begrænset.

Administrationsrelaterede reaktioner

Det er kendt, at administrationsrelaterede reaktioner kan opstå i forbindelse med Herceptin subkutan formulering. Præmedicinering kan anvendes for at reducere risikoen for, at administrationsrelaterede reaktioner opstår.

Selvom alvorlige administrationsrelaterede reaktioner som dyspnø, hypotension, hvæsende vejrtrækning, bronkospasmer, takykardi, nedsat iltmætning og åndedrætsbesvær ikke blev rapporteret i de kliniske forsøg med Herceptin subkutan formulering, skal der udvises forsigtighed, da dette har været associeret med den intravenøse formulering. Patienter skal observeres for administrationsrelaterede reaktioner i 30 minutter efter første injektion og i 15 minutter efter efterfølgende injektioner. Administrationsrelaterede reaktioner af mild sværhedsgrad kan behandles med et analgetikum/antipyretikum såsom meperidin eller paracetamol eller et antihistamin såsom diphenhydramin. Alvorlige reaktioner fra intravenøst Herceptin er blevet behandlet succesfuldt med understøttende behandling såsom ilt, beta-agonister og kortikosteroider. I sjældne tilfælde er disse reaktioner forbundet med et klinisk forløb, der kulminerer med letal udgang. Patienter, som oplever hviledyspnø på grund af komplikationer fra avanceret malignitet og co-morbiditet, har muligvis forhøjet risiko for letale administrationsrelaterede reaktioner. Disse patienter bør derfor ikke behandles med Herceptin (se pkt. 4.3).

Pulmonale hændelser

Det anbefales, at udvise forsigtighed med Herceptin subkutan formulering, da der er rapporteret om alvorlige pulmonale bivirkninger ved anvendelse af den intravenøse formulering efter markedsføringen (se pkt. 4.8). Disse bivirkninger har nogle gange haft letal udgang og kan opstå som en del af en infusionsrelateret reaktion eller med forsinket frembrud. Desuden er der rapporteret om tilfælde af interstitiel lungesygdom inklusive lungeinfiltrater, akut respiratorisk distress syndrom, pneumoni, pleuraeffusion, åndedrætsbesvær, akut lungeødem og respirationsinsufficiens. Risikofaktorer for interstitiel lungesygdom omfatter tidligere eller samtidig behandling med andre anti-neoplastiske stoffer, som er kendt for at være forbundet med interstitiel lungesygdom, såsom taxaner, gemcitabin og vinorelbin, og strålebehandling. Patienter, som oplever hviledyspnø på grund af komplikationer fra avanceret malignitet og co-morbiditet, kan have forhøjet risiko for pulmonale hændelser. Disse patienter bør derfor ikke behandles med Herceptin (se pkt. 4.3). Der skal udvises forsigtighed ved pneumonitis specielt hos patienter, der samtidig bliver behandlet med taxaner.

Natrium

Herceptin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle lægemiddelinteraktionsstudier. Der er ikke observeret klinisk signifikante interaktioner mellem Herceptin og de andre lægemidler, der blev anvendt samtidigt i de kliniske studier.

Trastuzumabs påvirkning af andre antineoplastiske stoffers farmakokinetik

Farmakokinetiske data fra BO15935- og M77004-studierne udført med kvinder med HER2-positiv metastatisk brystkræft tydede på, at eksponeringen for paclitaxel og doxorubicin (og hovedmetabolitterne 6- α -hydroxypaclitaxel, POH og doxorubicinol, DOL) ikke blev ændret ved tilstedeværelse af trastuzumab (henholdsvis 8 mg/kg eller 4 mg/kg i.v.-støddosis efterfulgt af 6 mg/kg hver 3. uge eller 2 mg/kg hver uge).

Trastuzumab kan dog øge den samlede eksponering for en af doxorubicins metabolitter (7-deoxy-13-dihydro-doxorubicinon, D7D). Den biologiske aktivitet af D7D og den kliniske betydning af øget eksponering for denne metabolit var uklar.

Data fra studie JP16003, et enkelt-arm-studie med Herceptin (4 mg/kg i.v.-støddosis og 2 mg/kg i.v. ugentligt) og docetaxel (60 mg/m² i.v.) hos japanske kvinder med HER2-positiv metastatisk brystkræft, tydede på, at samtidig administration af Herceptin ikke påvirkede docetaxels enkelt-dosis-farmakokinetik. Studie JP19959, et substudie i BO18255 (ToGA), blev udført hos japanske mænd og kvinder med fremskreden ventrikelkræft for at undersøge capecitabins og cisplatin's farmakokinetik, når de blev anvendt med eller uden Herceptin. Resultaterne af dette substudie tydede på, at eksponeringen for capecitabins biologisk aktive metabolitter (f.eks. 5-fluorouracil) ikke blev påvirket af samtidig anvendelse af cisplatin eller cisplatin plus Herceptin. Capecitabin viste dog højere koncentrationer og længere halveringstid, når det blev kombineret med Herceptin. Data tydede også på, at cisplatin's farmakokinetik ikke blev påvirket af samtidig anvendelse af capecitabin eller capecitabin plus Herceptin.

Farmakokinetiske data fra studie H4613g/GO01305 hos patienter med metastatisk eller lokalt avanceret inoperabel HER2-positiv cancer tydede på, at trastuzumab ikke påvirkede carboplatin's farmakokinetik.

Antineoplastiske stoffers påvirkning af trastuzumabs farmakokinetik

Ved sammenligning af simulerede trastuzumab-serumkoncentrationer efter Herceptin-monoterapi (4 mg/kg støddosis/2 mg/kg ugentlig i.v.) og observerede serumkoncentrationer hos japanske kvinder med HER2-positiv metastatisk brystkræft (studie JP16003) blev der ikke fundet evidens for, at samtidig administration af docetaxel påvirkede trastuzumabs farmakokinetik.

Sammenligning af farmakokinetiske resultater fra to fase II-studier (BO15935 og M77004) og et fase III-studie (H0648g), hvor patienter blev behandlet med Herceptin og paclitaxel samtidigt, og 2 fase II-studier, hvor Herceptin blev administreret som monoterapi (W016229 og MO16982) til kvinder med HER2-positiv metastatisk brystkræft, indikerer, at individuel og gennemsnitlig dalværdi af trastuzumab-serumkoncentration varierede inden for og imellem studier. Der var imidlertid ingen klar påvirkning af trastuzumabs farmakokinetik ved samtidig administration af paclitaxel. Sammenligning af trastuzumabs farmakokinetiske data fra studie M77004, hvor kvinder med HER2-positiv metastatisk brystkræft blev behandlet samtidigt med Herceptin, paclitaxel og doxorubicin, med trastuzumabs farmakokinetiske data i studier, hvor Herceptin blev administreret som monoterapi (H0649g) eller i kombination med antracykliner plus cyclophosphamid eller paclitaxel (studie H0648g), tydede på, at doxorubicin og paclitaxel ikke påvirker trastuzumabs farmakokinetik.

Farmakokinetiske data fra studie H4613g/GO01305 tydede på, at carboplatin ikke påvirkede trastuzumabs farmakokinetik.

Samtidig administration af anastrozol synes ikke at påvirke trastuzumabs farmakokinetik.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/prævention

Kvinder i den fertile alder skal rådes til at bruge sikker prævention under behandlingen med Herceptin og i 7 måneder efter afslutning af behandlingen (se pkt. 5.2).

Graviditet

Reproduktionsstudier er blevet udført på cynomolgusaber med doser, der er op til 25 gange højere end den humane ugentlige vedligeholdelsesdosis på 2 mg/kg intravenøst formuleret Herceptin, og har ikke vist tegn på nedsat fertilitet eller skader på fostret. Der blev observeret, at trastuzumab trængte igennem placentabarrieren i den tidlige (dag 20-50 af drægtighedsperioden) og sene (dag 120-150 af drægtighedsperioden) føtale udviklingsperiode. Det vides ikke, om Herceptin kan påvirke reproduktionskapaciteten. Da reproduktionsstudier på dyr ikke altid er prædiktive for mennesker, bør Herceptin undgås under graviditet med mindre den potentielle fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for fostret.

Efter markedsføringen er der blevet rapporteret tilfælde af føtal nyrevæksts nedsættelse og/eller nyrefunktionsnedsættelse i forbindelse med oligohydramnion hos gravide kvinder, der får Herceptin. Nogle af tilfældene var forbundet med letal pulmonal hypoplasi hos fosteret. Kvinder, som bliver gravide, skal informeres om muligheden for, at fosteret kan tage skade. Hvis en gravid kvinde behandles med Herceptin, eller hvis en patient bliver gravid under behandlingen med Herceptin eller indenfor 7 måneder efter den sidste dosis Herceptin, anbefales tæt monitorering af et tværfagligt hold.

Amning

Et studie udført på cynomolgusaber med doser, der er op til 25 gange højere end den humane ugentlige vedligeholdelsesdosis på 2 mg/kg intravenøst formuleret Herceptin fra dag 120 til 150 af graviditeten har vist, at trastuzumab udskilles i mælken efter fødslen. Eksponeringen med trastuzumab in utero og tilstedeværelsen af trastuzumab i serum hos spæde aber var ikke ledsaget af uønskede virkninger på vækst eller udvikling fra fødslen til 1-månedsalderen. Det vides ikke om trastuzumab udskilles i human mælk. Da humant IgG udskilles i human mælk, og da den potentielle skade på spædbørn er ukendt, må kvinder ikke amme under behandling med Herceptin og i de første 7 måneder efter sidste dosis.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Herceptin har en mindre påvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8). Svimmelhed og døsighed kan forekomme ved behandling med Herceptin (se pkt. 4.8). Patienter, som oplever administrationsrelaterede symptomer (se pkt. 4.4), skal rådes til ikke at køre bil og betjene maskiner, før symptomerne er aftaget.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Kardiel dysfunktion, administrationsrelaterede reaktioner, hæmatotoksicitet (specielt neutropeni) infektioner og pulmonale bivirkninger er til dato blandt de mest alvorlige og/eller almindelige bivirkninger rapporteret ved anvendelse af Herceptin (intravenøs og subkutan formuleringer).

Sikkerhedsprofilen af Herceptin subkutan formulering (evalueret i 298 og 297 patienter behandlet med henholdsvis intravenøs og subkutan formulering) fra det pivotale studie i tidlig brystkræft var overordnet sammenlignelig med den kendte sikkerhedsprofil af den intravenøse formulering.

Svære bivirkninger (defineret i henhold til *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE grade > 3), version 3.0) var ligeligt fordelt mellem begge Herceptin-formuleringer (52,3 % *versus* 53,5 % i henholdsvis intravenøs formulering og subkutan formulering).

Nogle bivirkninger blev rapporteret med en større hyppighed ved den subkutane formulering:

- Alvorlige bivirkninger (hvoraf de fleste blev identificeret ved indlæggelse på sygehus eller forlængelse af indlæggelse): 14,1 % i den intravenøse formulering *versus* 21,5 % i den subkutane formulering. Forskellen i hyppigheden af alvorlige bivirkninger mellem formuleringerne skyldes primært infektioner med eller uden neutropeni (4,4 % *versus* 8,1 %) og kardielle sygdomme (0,7 % *versus* 1,7 %).
- Post-operative sår-infektioner (svære og/eller alvorlige): 1,7 % *versus* 3,0 % i henholdsvis den intravenøse formulering og den subkutane formulering.
- Administrationsrelaterede reaktioner: 37,2 % *versus* 47,8 % i henholdsvis intravenøs formulering og subkutan formulering under behandlingsfasen.
- Hypertension. 4,7 % *versus* 9,8 % i henholdsvis intravenøs formulering og subkutan formulering.

Tabel over bivirkninger ved intravenøs formulering

I dette punkt er følgende kategorier for hyppighed blevet anvendt: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkningerne præsenteres efter faldende alvorlighed inden for hver hyppighedsgruppering.

Bivirkninger, som er blevet rapporteret i forbindelse med anvendelse af intravenøs Herceptin alene eller i kombination med kemoterapi i pivotale kliniske studier og efter markedsføringen, er præsenteret i tabel 1.

Alle inkluderede termer er baseret på den højeste procent set i de pivotale kliniske studier. Termer rapporteret efter markedsføringen er ligeledes inkluderet i tabel 1.

Tabel 1: Uønskede bivirkninger rapporteret med intravenøs Herceptin-moneterapi eller i kombination med kemoterapi i pivotale kliniske studier (N=8.386) og efter markedsføring

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner	Meget almindelig
	Nasopharyngitis	Meget almindelig
	Neutropenisk sepsis	Almindelig
	Cystitis	Almindelig
	Influenza	Almindelig
	Sinuitis	Almindelig
	Hudinfektion	Almindelig
	Rhinitis	Almindelig
	Øvre luftvejsinfektion	Almindelig
	Urinvejsinfektion	Almindelig
	Pharyngitis	Almindelig
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Progression af malign neoplasma	Ikke kendt
	Neoplasma progression	Ikke kendt
Blod og lymfesystem	Febril neutropenia	Meget almindelig
	Anæmi	Meget almindelig
	Neutropeni	Meget almindelig
	Nedsat antal hvide blodlegemer/Leukopeni	Meget almindelig
	Trombocytopeni	Meget almindelig
	Hypoprotrombinæmi	Ikke kendt
	Immun trombocytopeni	Ikke kendt

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Immunsystemet	Overfølsomhed	Almindelig
	⁺ Anafylaktisk reaktion	Sjælden
	⁺ Anafylaktisk shock	Sjælden
Metabolisme og ernæring	Vægttab	Meget almindelig
	Anoreksi	Meget almindelig
	Tumorlyse syndrom	Ikke kendt
	Hyperkaliæmi	Ikke kendt
Psyriske forstyrrelser	Søvnløshed	Meget almindelig
	Angst	Almindelig
	Depression	Almindelig
Nervesystemet	¹ Tremor	Meget almindelig
	Svimmelhed	Meget almindelig
	Hovedpine	Meget almindelig
	Paræstesi	Meget almindelig
	Smagsforstyrrelser	Meget almindelig
	Perifer neuropati	Almindelig
	Hypertoni	Almindelig
	Døsighed	Almindelig
Øjne	Konjunktivitis	Meget almindelig
	Øget tåreflåd	Meget almindelig
	Tørre øjne	Almindelig
	Papilødem	Ikke kendt
	Retinal blødning	Ikke kendt
Øre og labyrint	Døvhed	Ikke almindelig
Hjerte	¹ Lavt blodtryk	Meget almindelig
	¹ Forhøjet blodtryk	Meget almindelig
	¹ Uregelmæssig hjerteslag	Meget almindelig
	¹ Hjerteflagren	Meget almindelig
	Nedsat ejektionsfraktion*	Meget almindelig
	⁺ Hjerteinsufficiens (kongestiv)	Almindelig
	⁺ ¹ Supraventrikulær takyarytmi	Almindelig
	Kardiomyopati	Almindelig
	¹ Hjertebanken	Almindelig
	Perikardial effusion	Ikke almindelig
	Kardiogent shock	Ikke kendt
	Galloperende rytme til stede	Ikke kendt
Vaskulære sygdomme	Hedetur	Meget almindelig
	⁺ ¹ Hypotension	Almindelig
	Vasodilatation	Almindelig

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Luftveje, thorax og mediastinum	+Dyspnø	Meget almindelig
	Hoste	Meget almindelig
	Epistaxis	Meget almindelig
	Rhinoré	Meget almindelig
	+Pneumoni	Almindelig
	Astma	Almindelig
	Lungesygdomme	Almindelig
	+Pleuraeffusion	Almindelig
	+ ¹ Hvæsende vejrtrækning	Ikke almindelig
	Pneumonitis	Sjælden
	+Pulmonal fibrose	Ikke kendt
	+Åndedrætsbesvær	Ikke kendt
	+Respirationsinsufficiens	Ikke kendt
	+Lungeinfiltrater	Ikke kendt
	+Akut lungeødem	Ikke kendt
	+Akut respiratorisk distress syndrom	Ikke kendt
	+Bronkospasmer	Ikke kendt
	+Hypoksi	Ikke kendt
	+Nedsat iltmætning	Ikke kendt
	Laryngeal ødem	Ikke kendt
	Ortopnø	Ikke kendt
	Lungeødem	Ikke kendt
	Interstitiel lungesygdom	Ikke kendt
Mave-tarm-kanalen	Diaré	Meget almindelig
	Opkastning	Meget almindelig
	Kvalme	Meget almindelig
	¹ Opsvulmede læber	Meget almindelig
	Abdominale smerter	Meget almindelig
	Dyspepsi	Meget almindelig
	Forstoppelse	Meget almindelig
	Stomatitis	Meget almindelig
	Hæmorrider	Almindelig
	Mundtørhed	Almindelig
Lever og galdeveje	Hepatocellulær skade	Almindelig
	Hepatitis	Almindelig
	Ømhed i leveren	Almindelig
	Gulsot	Sjælden
Hud og subkutane væv	Erytem	Meget almindelig
	Udslæt	Meget almindelig
	¹ Opsvulmet ansigt	Meget almindelig
	Alopeci	Meget almindelig
	Neglesygdomme	Meget almindelig
	Palmoplantar erytrodysestesi-syndrom	Meget almindelig
	Acne	Almindelig
	Tør hud	Almindelig
	Ekkymose	Almindelig
	Hyperhydrose	Almindelig
	Makulopapuløst udslæt	Almindelig
	Kløe	Almindelig
	Skøre negle	Almindelig
	Dermatitis	Almindelig
	Urticaria	Ikke almindelig
	Angioødem	Ikke kendt

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	Meget almindelig
	¹ Muskelstivhed	Meget almindelig
	Myalgi	Meget almindelig
	Arthritis	Almindelig
	Rygsmærter	Almindelig
	Knoglesmerter	Almindelig
	Muskelkræmper	Almindelig
	Nakkesmerter	Almindelig
	Smerte i ekstremiteter	Almindelig
Nyrer og urinveje	Nyresygdomme	Almindelig
	Membranøs glomerulonephritis	Ikke kendt
	Glomerulonefropati	Ikke kendt
	Nyreinsufficiens	Ikke kendt
Graviditet, puerperium og den perinatale periode	Oligohydramnios	Ikke kendt
	Renal hypoplasi	Ikke kendt
	Pulmonal hypoplasi	Ikke kendt
Det reproduktive system og mammae	Brystinflammation/mastitis	Almindelig

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni	Meget almindelig
	Brystsmærter	Meget almindelig
	Kulderystelser	Meget almindelig
	Træthed	Meget almindelig
	Influenzalignende symptomer	Meget almindelig
	Infusionsrelateret reaktion	Meget almindelig
	Smærter	Meget almindelig
	Pyreksi	Meget almindelig
	Slimhindeinflammation	Meget almindelig
	Perifere ødemer	Meget almindelig
	Utilpashed	Almindelig
	Ødemer	Almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Kontusion	Almindelig

⁺ Angiver bivirkninger, som er blevet rapporteret i forbindelse med en letal udgang.

¹ Angiver bivirkninger, som er rapporteret i stor udstrækning i forbindelse med administrationsrelaterede reaktioner. Specifikke procenter for disse er ikke tilgængelige.

* Observeret ved kombinationsbehandling efter antracyklin og kombineret med taxaner.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Kardiel dysfunktion

Kongestiv hjerterinsufficiens (NYHA-klasse II-IV) er en almindelig bivirkning ved Herceptin. Dette er blevet forbundet med dødelig udgang. Der er observeret symptomer på kardiel dysfunktion såsom dyspnø, ortopnø, tiltagende hoste, lungeødem, S3-galoprytme eller nedsat ventrikulær ejejektionsfraktion hos patienter behandlet med Herceptin (se pkt. 4.4).

I tre pivotale kliniske studier med tidlig brystkræft, hvor intravenøst Herceptin i kombination med kemoterapi blev givet adjuverende, var incidensen af grad 3 og 4 kardiel dysfunktion (især symptomatisk kongestiv hjerterinsufficiens) sammenlignelig med patienter, som fik administreret kemoterapi alene (dvs. de modtog ikke Herceptin), og med patienter, som fik administreret Herceptin sekventielt efter et taxan (0,3-0,4 %). Frekvensen var højest hos patienter, som fik administreret Herceptin samtidigt med et taxan (2,0 %). Ved neoadjuverende behandling er erfaringen med samtidig administration af Herceptin og et lav-dosis antracyklin-regime begrænset (se pkt. 4.4).

Når Herceptin blev administreret efter afslutning af adjuverende kemoterapi, blev NYHA-klasse III-IV hjersteinsufficiens observeret hos 0,6 % af patienterne i 1-års armen efter en median opfølgning på 12 måneder. I studie BO16348 var incidensen af svær kongestiv hjersteinsufficiens (NYHA-klasse III & IV) efter 1 års Herceptin-behandling 0,8 % efter en median opfølgning på 8 år, og hyppigheden af let symptomatisk og asymptomatisk dysfunktion af venstre ventrikel var 4,6 %. Reversibiliteten af svær kongestiv hjersteinsufficiens (defineret som en sekvens på mindst to på hinanden følgende LVEF-værdier ≥ 50 % efter hændelsen) var evident hos 71,4 % af de Herceptin-behandlede patienter. Reversibilitet af let symptomatisk og asymptomatisk dysfunktion af venstre ventrikel blev påvist hos 79,5 % af patienterne. Ca. 17 % af de bivirkninger, der repræsenterede kardiell dysfunktion, indtraf efter afslutning af Herceptin.

I de pivotale metastatiske studier med intravenøst Herceptin varierede incidensen af kardiell dysfunktion mellem 9 % og 12 %, når Herceptin blev givet i kombination med paclitaxel sammenlignet med 1-4 %, når paclitaxel blev givet alene. Ved monoterapi var frekvensen 6-9 %. Den største hyppighed af kardiell dysfunktion blev set hos patienter, der fik Herceptin samtidigt med antracyklin/cyclophosphamid (27 %), og var signifikant højere end ved antracyklin/cyclophosphamid alene (7-10 %). I et efterfølgende studie med prospektiv monitorering af hjerdefunktionen var incidensen af symptomatisk kongestiv hjersteinsufficiens 2,2 % hos patienter, der fik Herceptin og docetaxel, sammenlignet med 0 % hos patienter, der fik doxetaxel alene. Størstedelen af de patienter (79 %), der udviklede kardiell dysfunktion i disse studier, oplevede en forbedring på standardbehandling af kongestiv hjersteinsufficiens.

Administrationsrelaterede reaktioner/overfølsomhed

Der er set administrationsrelaterede reaktioner/overfølsomhedsreaktioner såsom kulderystelser og/eller feber, dyspnø, hypotension, hvæsende vejrtrækning, bronkospasmer, takykardi, nedsat iltmætning, åndedrætsbesvær, udslæt, kvalme, opkast og hovedpine i kliniske studier med Herceptin (se pkt. 4.4). Hyppigheden af administrationsrelaterede reaktioner af alle grader varierede mellem studierne afhængigt af indikation og metode til dataindsamling og afhængigt af, om trastuzumab blev givet samtidig med kemoterapi eller som monoterapi.

Der er observeret anafylaktoide reaktioner i isolerede tilfælde.

Hæmatotoksicitet

Febril neutropeni, leukopeni, anæmi, trombocytopeni og neutropeni forekom med hyppigheden ”meget almindelig”. Hyppigheden af hypoprotrombinæmi er ikke kendt. Risikoen for neutropeni kan være let forhøjet, når trastuzumab administreres med docetaxel efter antracyklinbehandling.

Pulmonale bivirkninger

Alvorlige pulmonale bivirkninger forekommer i forbindelse med anvendelse af Herceptin og er blevet forbundet med letal udgang. Disse inkluderer, men er ikke begrænset til, lungeinfiltrater, akut respiratorisk distress syndrom, pneumoni, pneumonitis, pleuraeffusion, åndedrætsbesvær, akut lungeødem og respirationsinsufficiens (se pkt. 4.4).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved subkutan formulering

Administrationsrelaterede reaktioner

I det pivotale studie var hyppigheden af administrationsrelaterede reaktioner 37,2 % ved intravenøst formuleret Herceptin og 47,8 % ved Herceptin subkutan formulering. Svære bivirkninger af grad 3 blev rapporteret i henholdsvis 2,0 % og 1,7 % af patienterne under behandlingsfasen. Der blev ikke observeret svære bivirkninger af grad 4 og 5. Alle svære administrationsrelaterede reaktioner ved

Herceptin subkutan formulering opstod ved samtidig administration af kemoterapi. Den hyppigste svære bivirkning var overfølsomhed over for lægemidlet.

De systemiske reaktioner inkluderede overfølsomhed, hypotension, takykardi, hoste og dyspnø. Lokale reaktioner inkluderede erythema, kløe, ødem, udslæt og smerte ved injektionsstedet.

Infektioner

Hyppigheden af svære infektioner (NCI CTCAE grad ≥ 3) var 5,0 % *versus* 7,1 % i henholdsvis armen med intravenøst formuleret Herceptin og armen med subkutan formuleret Herceptin.

Hyppigheden af alvorlige infektioner (hvoraf de fleste blev identificeret ved indlæggelse på sygehus eller forlængelse af indlæggelse) var 4,4 % i armen med intravenøst formuleret Herceptin og 8,1 % i armen med subkutan formuleret Herceptin. Forskellen mellem formuleringerne blev primært observeret i fasen med adjuverende behandling (monoterapi) og skyldtes hovedsageligt postoperative sårinfektioner, men også en række andre infektioner såsom luftvejsinfektioner, akut pyelonefritis og sepsis. Bivirkningerne forsvandt inden for gennemsnitligt 13 dage i armen med intravenøs Herceptinbehandling og inden for gennemsnitligt 17 dage i armen med subkutan Herceptinbehandling.

Hypertensive bivirkninger

I det pivotale studie BO22227 rapporterede mere end dobbelt så mange patienter behandlet med Herceptin subkutan formulering alle graders hypertension (4,7 % *versus* 9,8 % i henholdsvis intravenøs og subkutan formulering), hvoraf en større andel af patienterne havde svære bivirkninger (NCI CTCAE ≥ 3), < 1 % *versus* 2,0 % ved henholdsvis intravenøs og subkutan formulering. Alle på nær en patient, der rapporterede svær hypertension havde en anamnese med hypertension før de indgik i studiet. Nogle af de alvorlige bivirkninger opstod på samme dag som injektionen.

Immunogenicitet

I det neoadjuverende-adjuverende studie af tidlig brystkræft (BO22227) udviklede 10,1 % (30/296) af patienterne behandlet med intravenøst Herceptin og 15,9 % (47/295) af patienterne, der fik Herceptin subkutan antistoffer mod trastuzumab ved en median opfølgningstid på mere end 70 måneder. Neutraliserende anti-trastuzumab-antistoffer blev fundet i prøver efter *baseline* hos 2 ud af 30 patienter i armen behandlet med intravenøst Herceptin og hos 3 ud af 47 patienter i armen behandlet med subkutan Herceptin. 21,0 % af patienterne behandlet med Herceptin subkutan formulering udviklede antistoffer mod hjælpestoffet hyaluronidase (rHuPH20).

Den kliniske relevans af disse antistoffer er ikke kendt. Tilstedeværelsen af anti-trastuzumab-antistoffer havde ingen indvirkning på farmakokinetikken, effekten (bestemt ved patologisk fuldstændigt respons og hændelsesfri overlevelse) og sikkerheden, bestemt ved forekomst af administrationsrelaterede reaktioner, af intravenøst Herceptin og Herceptin subkutan.

Detaljer omkring risikominimeringsaktiviteter, som er i overensstemmelse med EU's risikostyringsplan, er præsenteret i pkt. 4.4.

Skift mellem Herceptin intravenøs og Herceptin subkutan formulering og omvendt

Studie MO22982 undersøgte skift mellem Herceptin intravenøs og Herceptin subkutan formulering med det primære formål at evaluere patientpræferencen for enten intravenøs eller subkutan administration af trastuzumab. 2 kohorter (én anvendte subkutan formulering i hætteglas og én anvendte subkutan formulering i injektionssystem) blev i dette studie undersøgt ved et 2-arms overkrydsningsdesign, hvor 488 patienter blev randomiseret til én af to forskellige 3-ugers behandlingsforløb med Herceptin (i.v. [serie 1-4] \rightarrow s.c. [serie 5-8] eller s.c. [serie 1-4] \rightarrow i.v. [serie 5-8]). Patienterne var enten naïve for Herceptin i.v.-behandling (20,3 %) eller havde tidligere fået Herceptin i.v. (79,7 %). For behandlingsskiftet i.v. \rightarrow s.c. (s.c. hætteglas og s.c. formulering i injektionssystem, kohorter kombineret), var bivirkningsraterne (alle grader) før skiftet (serie 1-4) og efter skiftet (serie 5-8) henholdsvis 53,8 % *versus* 56,4 %. For behandlingsskiftet s.c. \rightarrow i.v. (s.c.

hætteglas og s.c. formulering i injektionssystem, kohorter kombineret), var bivirkningsraterne (alle grader) før skiftet og efter skiftet henholdsvis 65,4 % og 48,7 %.

Hyppigheden af alvorlige bivirkninger, grad 3 bivirkninger og seponering på grund af bivirkninger før skiftet (serie 1-4) var lav (<5 %) og sammenlignelig med hyppigheden efter skiftet (serie 5-8). Der blev ikke rapporteret nogen grad 4 og grad 5 bivirkninger.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Enkeltdoser af Herceptin subkutan formulering på op til 960 mg er blevet administreret uden rapportering af negative påvirkninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01FD01

Herceptin subkutan formulering indeholder rekombinant humant hyaluronidase (rHuPH20), som er et enzym, der anvendes til at øge dispersion og absorption af co-administrerede lægemidler ved subkutan administration.

Trastuzumab er et rekombinant humant IgG1 monoklonalt antistof mod den humane epidermale vækstfaktorreceptor 2 (HER2). Der er observeret overekspression af HER2 i 20-30 % af primær brystkræft. Studier tyder på, at brystkræftpatienter med overekspression af HER2 har en kortere sygdomsfri overlevelse end patienter, hvis tumorer ikke har overekspression af HER2. Det ekstracellulære domæne af receptoren (ECD, p105) kan spredes til blodet og måles i serumprøver.

Virkningsmekanisme

Trastuzumab binder med høj affinitet og specificitet til subdomæne IV, en juxtamembranregion i HER2's ekstracellulære domæne. Bindingen af trastuzumab til HER2 hæmmer ligand-uafhængig HER2-signalering og forhindrer den proteolytiske spaltning af dennes ekstracellulære domæne, en aktiveringsmekanisme for HER2. Som følge heraf har trastuzumab, både i *in vitro* analyser og på dyr, vist sig at hæmme proliferationen af humane tumorceller med overekspression af HER2. Trastuzumab er desuden en potent mediator af antistofafhængig cellemedieret cytotoxicitet (ADCC). Det er vist *in vitro*, at trastuzumab-medieret ADCC fortrinsvis virker på cancerceller med overekspression af HER2 sammenlignet med celler, som ikke har overekspression af HER2.

Detektion af overekspression af HER2 eller genamplifikation af HER2

Detektion af HER2-overekspression eller amplifikation af HER2-genet i brystkræft

Herceptin bør kun anvendes til patienter med tumorer, som har overekspression af HER2 eller amplifikation af HER2-genet, som bestemt ved en præcis og valideret analyse. HER2-overekspression bør detekteres ved brug af en immunhistokemisk (IHC)-baseret vurdering af fikserede tumorblokke (se pkt. 4.4). Amplifikation af HER2-genet bør detekteres ved brug af fluorescens *in situ* hybridisering (FISH) eller kromogen *in situ* hybridisering (CISH) af fikserede tumorblokke. Patienterne er valgbare for behandling med Herceptin, hvis de udviser stærk overekspression af HER2, som beskrevet med en 3+ score ved IHC eller et positivt FISH eller CISH resultat.

For at sikre nøjagtige og reproducerbare resultater skal testningen udføres af et speciallaboratorium, som kan sikre validering af testprocedurerne.

Det anbefalede scoringssystem til evaluering af de IHC-farvede mønstre er som angivet i tabel 2:

Tabel 2: Anbefalet scoringssystem til evaluering af IHC-farvede mønstre

Score	Farvningsmønstre	Vurdering af HER2-overekspression
0	Der ses ingen farvning eller membranfarvning ses i < 10 % af tumorcellerne.	Negativ
1+	Svag/lige akkurat synlig membranfarvning detekteres i > 10 % af tumorcellerne. Cellerne farves kun i dele af membranen.	Negativ
2+	En svag til moderat fuldstændig membranfarvning detekteres i > 10 % af tumorcellerne.	Tvetydig
3+	Stærk, fuldstændig membranfarvning detekteres i > 10 % af tumorcellerne.	Positiv

Generelt anses FISH for at være positiv, hvis forholdet mellem antallet af kopier af HER2-genet per tumorcelle relativt til antallet af kromosom 17 kopier er større end eller lig med 2, eller hvis der er flere end 4 kopier af HER2-genet per tumorcelle, såfremt der ikke anvendes kromosom 17 kontrol.

Generelt anses CISH for at være positiv, hvis der er mere end 5 kopier af HER2-genet per cellekerne i mere end 50 % af tumorcellerne.

For komplet instruktion om udførelse af analyser og fortolkning af resultater henvises til de vedlagte produktinformationer i validerede FISH og CISH analyser. Officielle anbefalinger for HER2-testning kan også anvendes.

For enhver anden metode, der anvendes til bestemmelse af HER2-protein- eller genekspression, skal analyserne kun foretages af laboratorier, der tilbyder tilstrækkelig avanceret udførelse af validerede metoder. Sådanne metoder skal være præcise og nøjagtige nok til at vise overekspression af HER2 og skal være i stand til at skelne mellem moderat (kongruent med 2+) og stærk (kongruent med 3+) overekspression af HER2.

Klinisk virkning og sikkerhed

Metastatisk brystkræft

Intravenøs formulering

Herceptin er blevet anvendt i kliniske studier som monoterapi til patienter med metastatisk brystkræft, som har tumorer, som viser overekspression af HER2, og hvis metastatiske sygdom ikke har responderet på et eller flere kemoterapiregimer (Herceptin alene).

Herceptin er også blevet anvendt i kombination med paclitaxel eller docetaxel til behandling af patienter, som ikke har fået kemoterapi for deres metastatiske sygdom. Patienter, som tidligere har fået antracyklinbaseret adjuverende kemoterapi, blev behandlet med paclitaxel (175 mg/m² infunderet over 3 timer) med eller uden Herceptin. I det pivotale studie med docetaxel (100 mg/m² infunderet over 1 time) med eller uden Herceptin, havde 60 % af patienterne tidligere fået antracyklinbaseret adjuverende kemoterapi. Patienterne blev behandlet med Herceptin, indtil progression af sygdommen.

Effekten af Herceptin i kombination med paclitaxel hos patienter, som ikke tidligere havde fået adjuverende antracyklin, er ikke blevet undersøgt. Herceptin plus docetaxel var dog virkningsfuld hos patienterne, uanset om de tidligere havde fået adjuverende antracyklin eller ej.

Den testmetode for overekspression af HER2, som blev brugt til at bestemme patienternes egnethed i det pivotale studie med Herceptin-monoterapi og i de kliniske studier med Herceptin plus paclitaxel, anvendte immunhistokemisk farvning for HER2 af fikseret materiale fra brysttumorer ved hjælp af de murine monoklonale antistoffer CB11 og 4D5. Disse væv blev fikseret i formalin eller Bouin's fiksativ. Denne testmetode, som blev udført af et centrallaboratorium, fra de kliniske studier benyttede en skala fra 0 til 3+. Patienter, som blev klassificeret som farvning 2+ eller 3+, blev inkluderet, mens patienter, som scorede 0 eller 1+, blev ekskluderet. Mere end 70 % af de inkluderede patienter udviste en 3+ overekspression. Data tyder på, at den gavnlige effekt var højere hos patienter med højere HER2-overekspression (3+).

Den testmetode, der hovedsageligt blev anvendt til bestemmelse af HER2-positivitet i det pivotale studie med docetaxel med eller uden Herceptin, var immunhistokemi. Et fåtal af patienterne blev testet under anvendelse af fluorescens *in situ*-hybridisering (FISH). I dette studie havde 87 % af de inkluderede patienter sygdom, som var IHC3+ og 95 % af de inkluderede patienter havde sygdom, der var IHC3+ og/eller FISH-positiv.

Ugentligt doseringsregime ved metastatisk brystkræft

Effekteresultaterne fra monoterapi og kombinationsterapi studierne er sammenfattet i tabel 3:

Tabel 3: Effekteresultater fra studier med monoterapi og kombinationsterapi

Parameter	Monoterapi	Kombinationsterapi			
	Herceptin ¹ N=172	Herceptin plus paclitaxel ² N=68	Paclitaxel ² N=77	Herceptin plus docetaxel ³ N=92	Docetaxel ³ N=94
Responstrate (95 % konfidensinterval)	18 % (13-25)	49 % (36-61)	17 % (9-27)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Median responsvarighed (måneder) (95 % konfidensinterval)	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)
Median TTP (måneder) (95 % konfidensinterval)	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)
Median overlevelse (måneder) (95 % konfidensinterval)	16,4 (12,3-ne)	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= tid indtil progression; "ne" betyder, at grænsen ikke kunne estimeres, eller at den endnu ikke var nået.

1. Studie H0649g: IHC3+ patientundergruppe
2. Studie H0648g: IHC3+ patientundergruppe
3. Studie M77001: Fuld analysegruppe (intent-to-treat), 24 måneders resultater

Kombinationsbehandling med Herceptin og anastrozol

Herceptin er blevet undersøgt i kombination med anastrozol ved 1. linjebehandling af metastatisk brystkræft hos HER2-positive, hormon-receptor-positive (dvs. østrogen-receptor og/eller progesteron-receptor) postmenopausale patienter. Den progressionsfri overlevelse blev fordoblet i armen med Herceptin plus anastrozol sammenlignet med anastrozol (4,8 måneder *versus* 2,4 måneder). For de øvrige parametre blev der med kombinationsbehandlingen set følgende forbedringer: Samlet respons (16,5 % *versus* 6,7 %), klinisk benefit ratio (42,7 % *versus* 27,9 %), tid til progression (4,8 måneder *versus* 2,4 måneder). Der blev ikke registreret forskel mellem de to behandlingsarme med hensyn til tid til respons og responsvarighed. Den mediane samlede overlevelse blev forlænget med 4,6 måneder for patienter i armen med kombinationsbehandlingen. Forskellen var ikke statistisk signifikant, men mere end halvdelen af patienterne i armen med anastrozol alene skiftede til et regime indeholdende Herceptin efter sygdomsprogression.

3-ugers doseringsregime ved metastatisk brystkræft

Effektresultaterne fra ikke-komparative monoterapi og kombinationsterapi studier er sammenfattet i tabel 4:

Tabel 4: Effektresultater fra ikke-komparative studier med monoterapi- og kombinationsterapi

Parameter	Monoterapi		Kombinationsterapi	
	Herceptin ¹ N=105	Herceptin ² N=72	Herceptin plus paclitaxel ³ N=32	Herceptin plus docetaxel ⁴ N=110
Responsrate (95 % konfidensinterval)	24 % (15-35)	27 % (14-43)	59 % (41-76)	73 % (63-81)
Median responsvarighed (måneder) (interval)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
Median TTP (måneder) (95 % konfidensinterval)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11-16)
Median overlevelse (måneder) (95 % konfidensinterval)	ne	ne	ne	47,3 (32-ne)

TTP= tid indtil progression; "ne" betyder, at grænsen ikke kunne estimeres, eller at den endnu ikke var nået.

1. Studie WO16229: støddosis 8 mg/kg efterfulgt af 6 mg/kg med 3-ugers intervaller
2. Studie MO16982: støddosis 6 mg/kg ugentlig x 3 efterfulgt af 6 mg/kg med 3-ugers intervaller
3. Studie BO15935
4. Studie MO16419

Steder for progression

Hyppigheden af progression i leveren var signifikant lavere hos patienter, som blev behandlet med kombinationen af Herceptin og paclitaxel sammenlignet med paclitaxel alene (21,8 % *versus* 45,7 %, $p = 0,004$). Flere patienter, som blev behandlet med Herceptin og paclitaxel, progredierede i centralnervesystemet sammenlignet med dem, som blev behandlet med paclitaxel alene (12,6 % *versus* 6,5 %, $p = 0,377$).

Tidlig brystkræft (adjuverende behandling)

Intravenøs formulering

Tidlig brystkræft er defineret som et ikke-metastatisk, primær, invasiv karcinom i brystet.

Herceptin blev undersøgt som adjuverende behandling i 4 store multicenter, randomiserede studier:

- BO16348 -studiet var designet til at sammenligne 1 og 2-års Herceptin-behandling hver 3. uge *versus* observation hos patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft efter operation, standard-kemoterapi og strålebehandling (hvis indiceret). Derudover blev en sammenligning af 2-års Herceptin-behandling *versus* 1-års Herceptin-behandling udført. Patienterne, der blev tildelt Herceptin-behandling, fik en initial støddosis på 8 mg/kg efterfulgt af 6 mg/kg hver 3. uge i enten et eller to år.
- Studierne NSABP B-31- og NCCTG N9831, som udgør den samlede analyse, var designet til at undersøge den kliniske anvendelighed af at kombinere Herceptin-behandling med paclitaxel efter AC-kemoterapi. Endvidere undersøgte NCCTG N9831-studiet også tilføjelse af Herceptin sekventielt til AC→P-kemoterapi hos patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft efter operation.
- BCIRG 006-studiet var designet til at undersøge kombinationen af Herceptin-behandling med docetaxel efter AC-kemoterapi eller i kombination med docetaxel og carboplatin hos patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft efter operation.

Tidlig brystkræft i BO16348-studiet var begrænset til operabel, primær, invasiv adenokarcinom i brystet med positive lymfeknuder i aksillen, eller med negative lymfeknuder i aksillen, hvis tumoren var mindst 1 cm i diameter.

I den samlede analyse af NSABP B-31 og NCCTG N9831-studierne var tidlig brystkræft begrænset til kvinder med operabel brystkræft med høj risiko, defineret som HER2-positiv og med positive lymfeknuder i aksillen eller HER2-positiv og med negative lymfeknuder i aksillen med høje risikofaktorer (tumorstørrelse > 1 cm og ER-negativ eller tumorstørrelse > 2 cm, uanset hormonstatus).

I BCIRG 006-studiet var HER2-positiv tidlig brystkræft defineret som brystkræft hos enten patienter med positive lymfeknuder eller hos højrisiko-patienter med negative lymfeknuder, hvor ingen (pN0) lymfeknude var involveret og mindst 1 af følgende faktorer: tumorstørrelse større end 2 cm, østrogenreceptor- og progesteronreceptor-negative, histologisk og/eller kernegrad 2-3 eller alder < 35 år).

Effektresultaterne fra BO16348-studiet efter 12 måneders* og 8 års** median opfølgning er sammenfattet i tabel 5:

Tabel 5: Effektresultater fra BO16348-studiet

Parameter	Median opfølgning 12 måneder*		Median opfølgning 8 år**	
	Observation N=1.693	Herceptin 1 år N=1.693	Observation N=1.697***	Herceptin 1 år N=1.702***
Sygdomsfri overlevelse				
- Antal patienter med en hændelse	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Antal patienter uden en hændelse	1.474 (87,1 %)	1.566 (92,5 %)	1.127 (66,4 %)	1.231 (72,3 %)
p-værdi <i>versus</i> observation	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Hazard ratio versus</i> observation	0,54		0,76	
Tilbagefaldsfri overlevelse				
- Antal patienter med en hændelse	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Antal patienter uden en hændelse	1.485 (87,7 %)	1.580 (93,3 %)	1.191 (70,2 %)	1.303 (76,6 %)
p-værdi <i>versus</i> observation	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Hazard ratio versus</i> observation	0,51		0,73	
Distant sygdomsfri overlevelse				
- Antal patienter med en hændelse	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Antal patienter uden en hændelse	1.508 (89,1 %)	1.594 (94,6 %)	1.209 (71,2 %)	1.303 (76,6 %)
p-værdi <i>versus</i> observation	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Hazard ratio versus</i> observation	0,50		0,76	
Samlet overlevelse (død)				
- Antal patienter med en hændelse	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Antal patienter uden en hændelse	1.653 (97,6 %)	1.662 (98,2 %)	1.347 (79,4 %)	1.424 (83,7 %)
p-værdi <i>versus</i> observation	0,24		0,0005	
<i>Hazard ratio versus</i> observation	0,75		0,76	

*Co-primære endepunkt for sygdomsfri overlevelse på 1 år *versus* observation overholdt de prædefinerede statistiske grænser

** Endelig analyse (inkluderende overgang af 52 % af patienterne fra observations-armen til Herceptin)

***Der er diskrepans i den samlede prøvestørrelse grundet et lille antal patienter, der blev randomiseret efter skæringsdatoen for analysen for 12 måneders median opfølgning.

Effektresultaterne fra den interimse effektanalyse krydsede protokollens præspecificerede statistiske grænse for sammenligningen af 1-år med Herceptin *versus* observation. Efter en median opfølgning på 12 måneder var *hazard* ratio for sygdomsfri overlevelse 0,54 (95 % konfidensinterval 0,44-0,67), hvilket overføres til en absolut gavnlig effekt udtrykt i en 2-års sygdomsfri overlevelseshastighed på 7,6 procentpoint (85,8 % *versus* 78,2 %) til fordel for Herceptin-armen.

En endelig analyse blev udført efter en median opfølgning på 8 år, hvilket viste, at 1 års Herceptin-behandling er associeret med 24 % risikoreduktion sammenlignet med observation alene (*hazard* ratio=0,76; 95 % konfidensinterval 0,67- 0,86). Dette overføres til en absolut gavnlig effekt udtrykt i en 8 års sygdomsfri overlevelseshastighed på 6,4 procentpoint til fordel for 1 års Herceptin-behandling.

I denne endelige analyse viste forlængelse af Herceptin-behandling til en varighed af 2 år ikke yderligere fordel over behandling i 1 år [Sygdomsfri overlevelse *hazard* ratio i *intent-to-treat*- (ITT) populationen 2 år *versus* 1 år=0,99 (95 % konfidensinterval: 0,87-1,13), p-værdi=0,90 og samlet overlevelse *hazard* ratio=0,98 (0,83-1,15); p-værdi=0,78]. Hyppigheden af asymptomatisk kardiell dysfunktion var forøget i 2-års-behandlings-armen (8,1 % *versus* 4,6 % i 1-års-behandlings-armen). Flere patienter oplevede mindst en grad 3 eller 4 bivirkning i 2-års-behandlings-armen (20,4 %) sammenlignet med 1-års-behandlings-armen (16,3 %).

I NSABP B-31 og NCCTG N9831-studierne blev Herceptin administreret i kombination med paclitaxel efter AC-kemoterapi.

Doxorubicin og cyclophosphamid blev administreret samtidig som følger:

- intravenøs bolus doxorubicin på 60 mg/m², administreret hver 3. uge i 4 serier.
- intravenøs cyclophosphamid på 600 mg/m² over 30 minutter, administreret hver 3. uge i 4 serier.

Paclitaxel i kombination med Herceptin blev administreret som følger:

- intravenøs paclitaxel – 80 mg/m² som kontinuerlig intravenøs infusion, administreret hver uge i 12 uger.
- eller
- intravenøs paclitaxel – 175 mg/m² som kontinuerlig intravenøs infusion, administreret hver 3. uge i 4 serier (dag 1 i hver serie).

Effektresultaterne fra den samlede analyse af NSABP B-31 og NCCTG 9831-studierne efter den endelige analyse af sygdomsfri overlevelse* er sammenfattet i tabel 6. Den mediane opfølgningstid var 1,8 år for patienterne i AC→P-armen og 2,0 år for patienterne i AC→PH-armen.

Tabel 6: Resumé af effektresultater fra den samlede analyse af NSABP B-31 og NCCTG N9831-studierne efter den endelige analyse af sygdomsfri overlevelse*

Parameter	AC→P (n=1.679)	AC→PH (n=1.672)	<i>Hazard ratio versus AC→P (95 % konfidens- interval) p-værdi</i>
Sygdomsfri overlevelse - Antal patienter med en hændelse (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39-0,59) p < 0,0001
Distant tilbagefald - Antal patienter med en hændelse	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37-0,60) p < 0,0001
Død (OS- hændelse) - Antal patienter med en hændelse	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48-0,92) p = 0,014

A: doxorubicin; C: cyclophosphamid; P: paclitaxel; H: trastuzumab

* Ved median opfølgningstid, som var 1,8 år for patienterne i AC→P-armen og 2,0 år for patienterne i AC→PH-armen.

** p-værdi for samlet overlevelse krydsede ikke den præspecificerede statistiske grænse for sammenligning af AC→PH *versus* AC→P

For det primære endepunkt, sygdomsfri overlevelse, resulterede tilføjelse af Herceptin til paclitaxel-kemoterapi i en 52 % nedsættelse af risikoen for sygdomstilbagefald. *Hazard* ratioen kan overføres til en absolut gavnlige effekt udtrykt i en 3-års sygdomsfri estimeret overlevelse på 11,8 procentpoint (87,2 % *versus* 75,4 %) til fordel for AC→PH (Herceptin)-armen.

På tidspunktet for en sikkerhedsopdatering efter en median opfølgningstid på 3,5-3,8 år genbekræfter en analyse af sygdomsfri overlevelse størrelsen af den gavnlige effekt vist i den endelige analyse af sygdomsfri overlevelse. På trods af overkrydsning til Herceptin i kontrolarmen resulterede tilføjelse af Herceptin til paclitaxel-kemoterapi i en 52 % nedsættelse af risikoen for sygdomstilbagefald. Tilføjelse af Herceptin til paclitaxel-kemoterapi resulterede også i en 37 % nedsættelse af risikoen for død.

Den på forhånd planlagte endelige analyse af samlet overlevelse fra den samlede analyse af NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne blev udført, da 707 dødsfald var forekommet (median opfølgningstid var 8,3 år i AC→PH-gruppen). Behandling med AC→PH resulterede i en statistisk signifikant forbedring af samlet overlevelse sammenlignet med AC→P (stratificeret *hazard* ratio = 0,64, 95 % konfidensinterval = 0,55-0,74, log-rank p-værdi < 0,0001). Efter 8 år blev overlevelseshraten estimeret til 86,9 % i AC→PH-armen og 79,4 % i AC→P-armen, hvilket giver en absolut fordel på 7,4 % (95 % konfidensinterval = 4,9 %-10,0 %).

De endelige resultater for samlet overlevelse fra den samlede analyse af NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne er opsummeret i tabel 7 nedenfor:

Tabel 7: Endelig analyse af samlet overlevelse (OS) fra den samlede analyse af NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne

Parameter	AC→P (N = 2.032)	AC→PH (N = 2.031)	p-værdi <i>versus</i> AC→P	<i>Hazard ratio versus AC→P (95 % konfidensinterval)</i>
Død (OS- hændelse): Antal patienter med en hændelse (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55-0,74)

A: doxorubicin; C: cyclophosphamid; P: paclitaxel; H: trastuzumab

Ved den endelige analyse af samlet overlevelse fra den samlede analyse af studierne NSABP B-31 og NCCTG N9831 blev der også udført en analyse af sygdomsfri overlevelse. Resultatet af den opdaterede analyse af sygdomsfri overlevelse (stratificeret *hazard* ratio = 0,61; 95 % konfidensinterval [0,54- 0,69]) viste lignende gavnlig effekt med hensyn til sygdomsfri overlevelse sammenlignet med den endelige primære analyse af sygdomsfri overlevelse på trods af, at 24,8 % af patienterne i AC→P armen skiftede til at få Herceptin. Den sygdomsfrie overlevelseshastighed blev efter 8 år estimeret til at være 77,2 % (95 % konfidensinterval: 75,4- 79,1) i AC→PH armen, en absolut gavnlig effekt på 11,8 % sammenlignet med AC→P armen.

I BCIRG 006-studiet blev Herceptin administreret enten i kombination med docetaxel efter AC-kemoterapi (AC→DH) eller i kombination med docetaxel og carboplatin (DCarbH).

Docetaxel blev administreret som følger:

- intravenøs docetaxel – 100 mg/m² som intravenøs infusion over 1 time, administreret hver 3. uge i 4 serier (dag 2 i første docetaxel serie, derefter dag 1 i hver af de efterfølgende serier)
- eller
- intravenøs docetaxel – 75 mg/m² som intravenøs infusion over 1 time, administreret hver 3. uge i 6 serier (dag 2 i serie 1, derefter dag 1 i hver af de efterfølgende serier)

som blev efterfulgt af:

- carboplatin – ved tilsigtet AUC = 6 mg/ml/min administreret som intravenøs infusion over 30-60 minutter gentaget hver 3. uge i samlet 6 serier.

Herceptin blev administreret ugentligt med kemoterapi og derefter hver 3. uge i ialt 52 uger.

Effektrésultatene fra BCIRG 006-studiet er sammenfattet i tabel 8 og 9. Den mediane opfølgningstid var 2,9 år i AC→D-armen og 3,0 år i hver af AC→DH og DCarbH-armene.

Tabel 8: Oversigt over effektanalyserne af AC→D *versus* AC→DH fra BCIRG 006-studiet

Parameter	AC→D (n=1.073)	AC→DH (n=1.074)	<i>Hazard</i> ratio <i>versus</i> AC→D (95 % konfidens- interval) p-værdi
Sygdomsfri overlevelse - Antal patienter med en hændelse	195	134	0,61 (0,49-0,77) p < 0,0001
Distant tilbagefald - Antal patienter med en hændelse	144	95	0,59 (0,46-0,77) p < 0,0001
Død (OS- hændelse) - Antal patienter med en hændelse	80	49	0,58 (0,40-0,83) p = 0,0024

AC→D = doxorubicin og cyclophosphamid efterfulgt af docetaxel; AC→DH = doxorubicin og cyclophosphamid efterfulgt af docetaxel og trastuzumab

Tabel 9: Oversigt over effektanalyserne af AC→D *versus* DCarbH fra BCIRG 006-studiet

Parameter	AC→D (n=1.073)	DCarbH (n=1.074)	<i>Hazard</i> ratio <i>versus</i> AC→D (95 % konfidens- interval) p-værdi
Sygdomsfri overlevelse - Antal patienter med en hændelse	195	145	0,67 (0,54-0,83) p = 0,0003
Distant tilbagefald - Antal patienter med en hændelse	144	103	0,65 (0,50-0,84) p = 0,0008
Død (OS hændelse) - Antal patienter med en hændelse	80	56	0,66 (0,47-0,93) p = 0,0182

AC→D = doxorubicin og cyclophosphamid efterfulgt af docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatin og trastuzumab

I BCIRG 006-studiet kan *hazard* ratioen for det primære endepunkt, sygdomsfri overlevelse, overføres til en absolut gavnlig effekt udtrykt i en 3-års sygdomsfri estimeret overlevelse på 5,8 procentpoint (86,7 % *versus* 80,9 %) til fordel for AC→DH (Herceptin)-armen og 4,6 procentpoint (85,5 % *versus* 80,9 %) til fordel for DCarbH (Herceptin)-armen sammenlignet med AC→D.

I BCIRG 006-studiet havde 213/1.075 patienter i DCarbH (TCH)-armen, 221/1.074 patienter i AC→DH (AC→TH)-armen og 217/1.073 patienter i AC→D (AC→T)-armen en Karnofsky performance status ≤ 90 (enten 80 eller 90). Der blev ikke set nogen gavnlig effekt mht. sygdomsfri overlevelse i denne undergruppe af patienter (*hazard* ratio = 1,16, 95 % konfidenceinterval [0,73-1,83] for DCarbH (TCH) *versus* AC→D (AC→T); *hazard* ratio = 0,97, 95 % konfidenceinterval [0,60-1,55] for AC→DH (AC→TH) *versus* AC→D).

Desuden blev en post-hoc eksplorativ analyse udført på datasættene fra den samlede analyse fra studierne NSABP B-31/NCCTG N9831* og BCIRG 006, hvor sygdomsfri overlevelse og symptomatiske kardielle hændelser blev kombineret. Resultaterne opsummeres i tabel 10:

Tabel 10: Resultater for post-hoc eksplorativ analyse fra den samlede analyse fra de kliniske studier NSABP B-31/NCCTG N9831 og BCIRG006, hvor sygdomsfri overlevelse og symptomatiske kardielle bivirkninger blev kombineret

	AC→PH (<i>versus</i> AC→P) (NSABP B31 og NCCTG N9831)*	AC→DH (<i>versus</i> AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (<i>versus</i> AC→D) (BCIRG 006)
Primær effektanalyse Sygdomsfri overlevelse <i>hazard</i> ratio 95 % konfidensinterval p-værdi	0,48 (0,39-0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49-0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54-0,83) p = 0,0003
Effektanalyse af længerevarende opfølgning** Sygdomsfri overlevelse <i>hazard</i> ratio 95 % konfidensinterval p-værdi	0,61 (0,54-0,69) p<0,0001	0,72 (0,61-0,85) p<0,0001	0,77 (0,65-0,90) p=0,0011
Post-hoc eksplorativ analyse med sygdomsfri overlevelse og symptomatiske kardielle hændelser længerevarende opfølgning** <i>hazard</i> ratio 95 % konfidensinterval	0,67 (0,60-0,75)	0,77 (0,66-0,90)	0,77 (0,66-0,90)

A: doxorubicin; C: cyclophosphamid; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatin; H: trastuzumab

* På tidspunktet for den endelige analyse af sygdomsfri overlevelse. Median opfølgningstid var 1,8 år i AC→P-armen og 2,0 år i AC→PH-armen.

** Den mediane varighed af længerevarende opfølgning i den samlede analyse af de kliniske studier var 8,3 år (interval: 0,1-12,1) i AC→PH-armen og 7,9 år (interval: 0,0-12,2) i AC→P-armen. Den mediane varighed af længerevarende opfølgning i for BCIRG 006-studiet var 10,3 år i både AC→D-armen (interval: 0,0-12,6) og DCarbH-armen (interval: 0,0-13,1), og 10,4 år (interval: 0,0-12,7) i AC→DH-armen.

Tidlig brystkræft (neoadjuverende-adjuverende behandling)

Intravenøs formulering

Der er ingen tilgængelige resultater, der sammenligner virkningen af Herceptin, administreret med kemoterapi i den adjuverende behandling, med virkningen i den neoadjuverende-adjuverende behandling.

I den neoadjuverende-adjuverende behandling var studie MO16432, et multicenter randomiseret studie, designet til at undersøge den kliniske virkning af samtidig administration af Herceptin og neoadjuverende kemoterapi inkluderende både et antracyclin og et taxan, efterfulgt af adjuverende Herceptin til en total behandlingsvarighed på 1 år. Studiet rekrutterede patienter med nyligt diagnosticeret lokalt avanceret (stadium III) eller inflammatorisk tidlig brystkræft. Patienter med HER2+ tumorer blev randomiseret til at få enten neoadjuverende kemoterapi samtidig med neoadjuverende-adjuverende Herceptin eller neoadjuverende kemoterapi alene.

I studie MO16432 blev Herceptin (8 mg/kg støddosis efterfulgt af 6 mg/kg vedligeholdelsesdosis hver 3. uge) administreret samtidig med 10 serier af neoadjuverende kemoterapi

på følgende måde:

- Doxorubicin 60 mg/m² og paclitaxel 150 mg/m² administreret hver 3. uge i 3 serier,

som blev efterfulgt af:

- Paclitaxel 175 mg/m², administreret hver 3. uge i 4 serier,

som blev efterfulgt af:

- CMF på dag 1 og 8 hver 4. uge i 3 serier,

som efter operation blev efterfulgt af:

- Yderligere serier af adjuverende Herceptin (indtil 1 års behandling var fuldført).

Effektresultaterne i studie MO16432 er sammenfattet i tabel 11. Den mediane opfølgningstid i Herceptin-armen var 3,8 år.

Tabel 11: Effektresultater fra MO16432

Parameter	Kemo + Herceptin (n=115)	Kemo alene (n=116)	
Hændelsesfri overlevelse			<i>Hazard ratio</i> (95 % konfidens- interval)
Antal patienter med en hændelse	46	59	0,65 (0,44-0,96) p=0,0275
Komplet patologisk response* (95 % konfidensinterval)	40 % (31,0-49,6)	20,7 % (13,7-29,2)	p=0,0014
Samlet overlevelse			<i>Hazard ratio</i> (95 % konfidens- interval)
Antal patienter med en hændelse	22	33	0,59 (0,35-1,02) p=0,0555

* defineret som fravær af hvilken som helst invasiv kræft både i bryst og aksilknuder

En absolut gavnlig effekt på 13 procentpoint til fordel for Herceptin-armen blev estimeret, udtrykt i 3-års hændelsesfri overlevelse (65 % *versus* 52 %).

Subkutan formulering

BO22227-studiet var designet til at demonstrere non-inferioritet af behandling med Herceptin subkutan formulering *versus* intravenøst formuleret Herceptin baseret på co-primære farmakokinetiske- og virkningsendepunkter (henholdsvis C_{trough} af trastuzumab før dosis i serie 8 og patologisk fuldstændigt respons-hyppigheder ved definitiv operation). I alt 595 patienter med HER2-positiv operabel eller lokalt avanceret brystkræft, inklusive inflammatorisk brystkræft, modtog 8 serier af enten intravenøst formuleret Herceptin eller Herceptin subkutan formulering samtidigt med kemoterapi (4 serier docetaxel, 75 mg/m² intravenøs infusion, efterfulgt af 4 serier af FEC ([5-fluorouracil, 500 mg/m²; epirubicin, 75 mg/m²; cyclophosphamid, 500 mg/m² hver enkelt som intravenøs bolus eller infusion]), efterfulgt af operation og fortsat behandling i yderligere 10 serier til i alt et års behandling med enten intravenøst formuleret Herceptin eller Herceptin subkutan formulering efter den originale randomisering.

Analysen af det co-primære virkningsendepunkt, patologisk fuldstændigt respons, defineret som fravær af invasive neoplastiske celler i brystet, resulterede i hyppigheder på 40,7 % (95 % konfidensinterval: 34,7–46,9 %) i armen med intravenøst formuleret Herceptin og 45,4 % (95 %

konfidensinterval: 39,2-51,7 %) i armen med Herceptin subkutan formulering. Der var en forskel på 4,7 procentpoint til fordel for armen med Herceptin subkutan formulering. Den nedre grænse for ensidigt 97,5 % konfidensinterval for forskel i patologisk fuldstændigt respons-hyppigheder var -4,0, hvilket viser Herceptin subkutans non-inferioritet for de co-primære endepunkter.

Tabel 12: Resumé af patologisk fuldstændigt respons

	Herceptin intravenøst (N = 263)	Herceptin subkutan (N = 260)
Patologisk fuldstændigt respons (fravær af invasive neoplastiske celler i brystet)	107 (40,7 %)	118 (45,4 %)
Ikke-responderende	156 (59,3 %)	142 (54,6 %)
Eksakt 95 % konfidensinterval for patologisk fuldstændigt respons-hyppighed*	(34,7-46,9)	(39,2-51,7)
Forskel i patologisk fuldstændigt respons (subkutan- minus intravenøsarm)	4,70	
Nedre grænse for ensidigt 97,5 % konfidensinterval for forskel i patologisk fuldstændigt respons**	-4,0	

*Konfidensinterval for en-test-binomial beregnet efter Pearson-Clopper-metoden.

** Til denne beregning er der anvendt korrektion for kontinuitet efter Anderson og Hauck (1986).

Analyser med længere median opfølgningstid udover 40 måneder supporterede non-inferioritet virkning af Herceptin subkutan sammenlignet med Herceptin intravenøs med sammenlignelige resultater af både hændelsesfri overlevelse og samlet overlevelse (3 års hændelsesfri overlevelseshyppigheder på 73 % i Herceptin intravenøs-armen og 76 % i Herceptin subkutan-armen, og 3 års samlet overlevelseshyppigheder på 90 % i Herceptin intravenøs-armen og 92 % i Herceptin subkutan-armen).

Angående non-inferioritet af det co-primære farmakokinetiske endepunkt, steady-state trastuzumab C_{trough} -værdi ved slutningen af behandlingen ved serie 7, henvises til pkt. 5.2 Farmakokinetiske egenskaber. Angående den sammenlignelige sikkerhedsprofil se pkt. 4.8.

Den endelige analyse ved en median opfølgningstid på mere end 70 måneder viste lignende hændelsesfri overlevelse og samlet overlevelse mellem de patienter, der fik Herceptin intravenøst, og de, der fik Herceptin subkutan. 6 års hændelsesfri overlevelse var 65 % i begge arme (ITT population: *hazard ratio* = 0,98 [95 % konfidensinterval: 0,74-1,29]) og den samlede overlevelseshyppigheder var 84 % i begge arme (ITT population: *hazard ratio* = 0,94 [95 % konfidensinterval: 0,61-1,45]).

MO28048-studiet undersøgte sikkerhed og tolerance af Herceptin subkutan formulering som adjuverende behandling hos HER2-positive patienter med tidlig brystkræft. Patienterne blev enten inkluderet i en Herceptin subkutan i hætteglas-kohorte (N = 1868 patienter, inklusive 20 patienter, der modtog neoadjuverende behandling) eller i en Herceptin subkutan i injektionssystem-kohorte (N = 710 patienter, inklusive 21 patienter, der modtog neoadjuverende behandling). Studiet resulterede ikke i nye sikkerhedssignaler. Resultaterne var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for Herceptin intravenøs og Herceptin subkutan formuleringer. Derudover var behandling af adjuverende tidlig brystkræft med Herceptin subkutan fast dosis hos patienter med lav kropsvægt ikke associeret med øget sikkerhedsrisiko og bivirkninger herunder alvorlige bivirkninger sammenlignet med patienter med højere kropsvægt. De endelige resultater af studie BO22227 ved en median opfølgningstid på mere end 70 måneder var også i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for intravenøst Herceptin og subkutan Herceptin, og ingen nye sikkerhedssignaler blev observeret.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med Herceptin hos alle undergrupper af den pædiatriske population ved brystkræft (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken af en dosis på 600 mg trastuzumab administreret subkutan hver tredje uge og af trastuzumab administreret intravenøst (8 mg/kg støddosis, 6 mg/kg vedligeholdelsesdosis hver tredje uge) blev sammenlignet i fase-III-studiet BO22227. De farmakokinetiske resultater for det sammensatte primære endepunkt, C_{trough} før dosis i serie 8, viste non-inferioritet af Herceptin subkutan sammenlignet med den intravenøse Herceptin dosis, der var tilpasset kropsvægt.

Gennemsnittet af C_{trough} i den neoadjuverende behandlingsfase på tidspunktet før dosis i 8. serie var højere i studiets arm med Herceptin subkutan (78,7 mikrogram/ml) end armen med intravenøst Herceptin (57,8 mikrogram/ml). I den adjuverende behandlingsfase på tidspunktet før dosis i 13. serie var gennemsnitsværdierne af C_{trough} henholdsvis 90,4 mikrogram/ml og 62,1 mikrogram/ml. Baseret på de observerede data i studie BO22227 var *steady-state* opnået ved serie 8 med den intravenøse formulering. Med Herceptin subkutan formulering var koncentrationerne omtrent på *steady state* efter serie 7 (før dosis ved serie 8) med en lille stigning i koncentrationen ($< 15\%$) indtil serie 13. Den gennemsnitlige C_{trough} var 90,7 mikrogram/ml lige inden administration af serie 18 subkutan dosis, hvilket er sammenligneligt med samme værdi inden serie 13, hvilket indikerer, at der ikke er yderligere stigning efter serie 13.

Den mediane T_{max} efter subkutan administration var omkring 3 dage med stor interindividuel variabilitet (interval: 1-14 dage). Gennemsnittet af C_{max} var som forventet lavere ved Herceptin subkutan formulering (149 mikrogram/ml) end i den intravenøse arm (værdi ved infusionsafslutning: 221 mikrogram/ml).

Gennemsnittet af $AUC_{0-21 \text{ dage}}$ efter dosis ved serie 7 var ca. 10 % højere ved Herceptin subkutan formulering sammenlignet med den intravenøse Herceptin-formulering, gennemsnittet af AUC -værdierne var henholdsvis 2268 mikrogram/ml-dag og 2056 mikrogram/ml-dag. $AUC_{0-21 \text{ dage}}$ efterfulgt af dosis ved serie 12 var ca. 20 % højere ved Herceptin subkutan formulering end den intravenøse Herceptin dosis med gennemsnits AUC -værdier på henholdsvis 2610 mikrogram/ml-dag og 2179 mikrogram/ml-dag. På grund af signifikant indflydelse af kropsvægt på trastuzumabs clearance og anvendelsen af en fast dosis af den subkutane administration var forskellen i eksponering mellem subkutan og intravenøs administration afhængig af kropsvægt. Hos patienter med en kropsvægt < 51 kg var trastuzumabs gennemsnitlige *steady-state* AUC omkring 80 % højere efter subkutan behandling sammenlignet med efter intravenøs behandling. I gruppen med højest kropsvægt (> 90 kg) var AUC 20 % lavere efter subkutan behandling sammenlignet med efter intravenøs behandling.

En populationsfarmakokinetisk model med parallel lineær og ikke-lineær elimination fra det centrale kompartment blev konstrueret ved brug af samlede farmakokinetiske data fra Herceptin subkutan og Herceptin i.v. fra fase III-studiet BO22227 for at beskrive de observerede farmakokinetiske koncentrationer observeret efter administration af Herceptin subkutan og Herceptin i.v. hos patienter med tidlig brystkræft. Biotilgængeligheden af trastuzumab givet som subkutan formulering blev estimeret til 77,1 % og første-ordensabsorptionshastighedskonstanten blev estimeret til $0,4 \text{ dag}^{-1}$. Lineær clearance var $0,111 \text{ l/dag}$ og det centrale kompartment volumen (V_c) var $2,91 \text{ l}$. Michaelis-Menten parameter værdierne var $11,9 \text{ mg/dag}$ og $33,9 \text{ mikrogram/ml}$ for henholdsvis V_{max} og K_m . Kropsvægt og serum alanin aminotransferase (SGPT/ALAT) viste en statistik signifikant indflydelse på farmakokinetikken, dog viste simulationer, at dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter med tidlig brystkræft. De populations-forudsagte farmakokinetiske eksponeringsværdier (median med 5-95 percentiler) for Herceptins subkutane doseringsregimer hos patienter med tidlig brystkræft er vist i tabel 13 nedenfor.

Tabel 13: Populations-forudsagte farmakokinetiske eksponeringsværdier (median med 5-95 percentiler) for Herceptin subkutan 600 mg 3-ugers doseringsregime hos patienter med tidlig brystkræft

Primær tumor type og doseringsregimen	Serie	N	C _{min} (mikrogram/ml)	C _{max} (mikrogram/ml)	AUC _{0-21 dage} (mikrogram.dag/ml)
Tidlig brystkræft 600 mg Herceptin subkutan 3-ugers doseringsregime	Serie 1	297	28,2 (14,8-40,9)	79,3 (56,1-109)	1.065 (718-1.504)
	Serie 7 (steady state)	297	75,0 (351-123)	149 (86,1-214)	2.337 (1.258-3.478)

Trastuzumab udvaskning

Udvaskningsperioden for trastuzumab blev vurderet efter subkutan administration ved hjælp af den populationsfarmakokinetiske model. Resultaterne af disse simuleringer indikerer, at mindst 95 % af patienterne vil nå koncentrationer <1 mikrogram/ml (ca. 3 % af den populationsforudsagte C_{min,ss}, eller omkring 97 % udvaskning) i løbet af 7 måneder.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Herceptin intravenøst

Der var ikke tegn på akut eller multipel dosis-relateret toksicitet i studier på op til 6 måneder og heller ikke tegn på reproduktionstoksicitet i studier vedrørende teratologi, fertilitet hos hunner eller sen gestationstoksicitet hhv. placentaoverførsel. Herceptin er ikke genotoksisk. Et studie med trehalose, et hovedhjelpestof for formuleringen, afslørede ingen toksicitet.

Der er ikke foretaget langtidsstudier på dyr for at fastslå Herceptins carcinogene potentiale eller bestemme dets virkning på fertilitet hos hanner.

Herceptin subkutan

Der er udført et enkelt-dosis studie i kaniner og et 13-ugers toksicitetsstudie efter gentagne doser i cynomolgus aber. Kaninstudiet blev udført for specifikt at undersøge toleranceaspekter lokalt. 13-ugers studiet blev udført for at bekræfte at ændring i administrationsvejen og anvendelsen af det nye hjelpestof rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20) ikke påvirkede Herceptins sikkerhedsprofil. Herceptin subkutan formulering var lokalt og systemisk veltolereret.

I den humane krop findes hyaluronidase i de fleste væv. Non-kliniske data for rekombinant human hyaluronidase viser ingen særlige risici for mennesker baseret på konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser herunder farmakologiske sikkerhedsendepunkter. Reproduktive toksikologistudier med rHuPH20 viste embryo-føtal-toksicitet i mus ved høj systemisk eksponering, men viste ikke teratogent potentiale.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20)

L-histidin

L-histidinhydrochloridmonohydrat

α,α-trehalosedihydrat

L-methionin

Polysorbat 20

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Herceptin subkutan formulering er en opløsning, der er klar til brug og skal ikke blandes eller fortyndes med andre lægemidler.

Der er ikke observeret uforligelighed mellem Herceptin subkutan formulering og polypropylen- eller polykarbonatmaterialet i sprøjter eller rustfrit stål i overførsels- og injektionskanyler og polyethylen-Luer-propper.

6.3 Opbevaringstid

21 måneder.

Når lægemidlet er overført fra hætteglasset til sprøjten er det fysisk og kemisk stabilt i 28 dage ved 2-8 °C og i 6 timer (samlet tid i hætteglasset og sprøjten) ved stuetemperatur (max 30 °C) i diffust dagslys.

Da Herceptin ikke indeholder et antimikrobielt konserveringsmiddel bør lægemidlet fra et mikrobiologisk synspunkt anvendes med det samme.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke fryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre pakning for at beskytte mod lys.

Når Herceptin subkutan formulering tages ud af køleskabet, skal lægemidlet administreres inden for 6 timer og bør ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3 og 6.6.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Et 6 ml klart type I hætteglas med butylgummiprop lamineret med en fluor-resin film indeholder 5 ml opløsning (600 mg trastuzumab).

Hver pakning indeholder ét hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Herceptin skal inspiceres visuelt for at sikre, at der ikke er partikler eller misfarvning før administration.

Herceptin er kun til enkeltdosisbrug.

Da Herceptin ikke indeholder et antimikrobielt konserveringsmiddel bør lægemidlet fra et mikrobiologisk synspunkt anvendes med det samme. Hvis lægemidlet ikke anvendes med det samme skal tilberedningen finde sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser. Efter overførsel af opløsningen til sprøjten anbefales det, at udskifte nålen, der blev brugt til overførslen med en lukningshætte til sprøjten for at undgå udtørring af opløsningen i nålen og for ikke at kompromittere lægemidlets kvalitet. Den subkutane kanyle skal sættes på sprøjten umiddelbart inden administration efterfulgt af volumenjustering til 5 ml.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/145/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. august 2000
Dato for seneste fornyelse: 28. juli 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

Roche Diagnostics GmbH
Pharma Biotech Penzberg
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Tyskland

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

Roche Singapore Technical Operations Pte. Ltd.
10 Tuas Bay Link
637394 Singapore
Singapore

Lonza Biologics Tuas Pte Ltd
35 Tuas South Ave. 6
637377 Singapore
Singapore

Lonza Portsmouth
101 International Dr.
Portsmouth, NH 03801
USA

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

- En opdateret RMP skal fremsendes:
- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Herceptin 150 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
trastuzumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hætteglasset indeholder 150 mg trastuzumab. Efter rekonstituering indeholder 1 ml koncentrat 21 mg trastuzumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

L-histidinhydrochlorid monohydrat, L-histidin, polysorbat 20, α,α -trehalosedihydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Kun til intravenøs anvendelse efter rekonstituering og fortynding
Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C)

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/145/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget for krav om blindskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ

Herceptin 150 mg pulver til koncentrat
trastuzumab
Kun til intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Herceptin 600 mg injektionsvæske, opløsning i hætteglas
trastuzumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 600 mg trastuzumab/5 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20)
L-histidin
L-histidinhydrochloridmonohydrat
 α,α -trehalosedihydrat
L-methionin
Polysorbat 20
Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C)
Opbevar hætteglasset i den ydre pakning for at beskytte mod lys
Må ikke fryses

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/145/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Etiket til hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Herceptin 600 mg injektionsvæske, opløsning i hætteglas
trastuzumab
Kun til subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

600 mg/5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Herceptin 150 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning trastuzumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får medicinen, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Herceptin
3. Sådan får du Herceptin
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Herceptin indeholder det aktive stof trastuzumab, som er et monoklonalt antistof. Monoklonale antistoffer binder til specifikke proteiner eller antigener. Trastuzumab er designet til at binde selektivt til et antigen kaldet human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2). HER2 findes i store mængder på overfladen af nogle kræftceller, hvor det stimulerer deres vækst. Når Herceptin bindes til HER2 stopper det væksten af sådanne celler, hvilket resulterer i, at de dør.

Din læge kan ordinere Herceptin til behandling af bryst- og mavekræft, hvis:

- Du har tidlig brystkræft med høje koncentrationer af et protein, som kaldes HER2.
- Du har metastatisk brystkræft (brystkræft, som har spredt sig ud over den oprindelige tumor) med høje koncentrationer af HER2. Herceptin kan ordineres i kombination med kemoterapi-lægemidlerne paclitaxel og docetaxel som første behandling for metastatisk brystkræft, eller det kan ordineres alene, hvis andre behandlinger har vist sig ikke at virke. Det anvendes også i kombination med medicin, som kaldes aromatasehæmmere til patienter med høje koncentrationer af HER2 samt hormonreceptor-positiv metastatisk brystkræft (brystkræft der er følsom over for tilstedeværelsen af kvindelige kønshormoner).
- Du har metastatisk mavekræft med høje koncentrationer af HER2, når det er i kombination med de andre kræftlægemidler, capecitabin eller 5-fluoruracil og cisplatin.

2. Det skal du vide, før du får Herceptin

Du må ikke få Herceptin, hvis:

- du er allergisk over for trastuzumab, murine proteiner (fra mus) eller et af de øvrige indholdsstoffer i Herceptin (angivet i punkt 6).
- du har alvorlige problemer med at trække vejret på grund af din cancer eller hvis du har behov for behandling med ilt.

Advarsler og forsigtighedsregler

Din læge vil nøje overvåge din behandling.

Kontrol af hjertet

Behandling med Herceptin alene eller sammen med et taxan kan påvirke hjertet, især hvis du tidligere har fået antracykliner (taxaner og antracykliner er to andre slags lægemidler, der anvendes til at behandle kræft). Påvirkningerne kan være moderate til svære og kan forårsage død. Derfor skal din hjertefunktion kontrolleres før, under (hver tredje måned) og efter behandlingen med Herceptin (op til fem år). Hvis du udvikler tegn på hjertesvigt (dårlig pumpefunktion af hjertet), kan din hjertefunktion blive undersøgt oftere (hver 6. til 8. uge). Det kan være nødvendigt at du får behandling for hjertesvigt, eller at du stopper behandlingen med Herceptin.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du får Herceptin, hvis:

- du har haft hjertesvigt, koronararteriesygdom, hjerteklapsygdom (hjertemislyd) eller forhøjet blodtryk, eller hvis du tager eller har taget medicin mod forhøjet blodtryk.
- du nogensinde har fået eller på nuværende tidspunkt får medicin kaldet doxorubicin eller epirubicin (medicin til at behandle kræft). Disse lægemidler (og ethvert andet antracyklin) kan skade hjertet og øge risikoen for hjerteproblemer sammen med Herceptin.
- du har åndenød, særligt hvis du i øjeblikket får et taxan. Herceptin kan forårsage vejtrækningsproblemer, specielt når det gives første gang. Dette kan blive alvorligt, hvis du allerede har åndenød. I meget sjældne tilfælde er det sket, at patienter, som havde alvorlige vejtrækningsproblemer inden behandlingsstart døde, da de fik Herceptin.
- du nogensinde har fået andre kræftbehandlinger.

Hvis du får Herceptin sammen med andre lægemidler til at behandle kræft, såsom paclitaxel, docetaxel, en aromatasehæmmer, capecitabin, 5-fluoruracil eller cisplatin, skal du også læse indlægssedlerne for disse lægemidler.

Børn og unge

Herceptin anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Herceptin

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har tagt andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Det kan tage op til 7 måneder at udskille Herceptin fra organismen. Du bør derfor fortælle din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, at du har fået Herceptin, hvis du begynder at anvende enhver form for nyt lægemiddel indenfor 7 måneder efter ophør med Herceptin-behandlingen.

Graviditet

- Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet til råds, før du får dette lægemiddel.
- Du skal bruge effektiv prævention under behandlingen med Herceptin og i mindst 7 måneder efter, at behandlingen er stoppet.
- Lægen vil rådgive dig om risiko og fordele ved at tage Herceptin under graviditet. I sjældne tilfælde er der hos gravide kvinder, der får Herceptin, blevet observeret en nedsat mængde fostervand (den væske, der omgiver barnet i livmoderen). Denne tilstand kan være skadelig for dit foster og er blevet forbundet med ufuldstændig udvikling af lungerne, hvilket kan resultere i fosterdød.

Amning

Du må ikke amme dit barn under behandling med Herceptin og i de første 7 måneder efter, du har fået den sidste dosis Herceptin, da Herceptin kan overføres til dit barn gennem mælken.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, inden du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Herceptin kan påvirke din evne til at køre bil, motorcykel, cykle eller betjene maskiner. Hvis du under behandlingen får symptomer såsom svimmelhed, søvnighed, kulderystelser eller feber, må du ikke køre bil, motorcykel, cykle eller betjene maskiner før, symptomerne er forsvundet.

3. Sådan får du Herceptin

Inden din behandling påbegyndes, vil lægen bestemme mængden af HER2 i din tumor. Kun patienter med store mængder HER2 vil blive behandlet med Herceptin. Herceptin må kun gives af en læge eller sygeplejerske. Din læge vil ordinere en dosis og en behandlingsmåde, som passer til **dig**. Herceptin-dosis afhænger af din legemsvægt.

Herceptin findes i to typer (formuleringer):

- én, der gives som en infusion i en vene (intravenøs infusion)
- den anden gives som en indsprøjtning under huden (subkutan injektion)

Det er vigtigt at kontrollere præparatets etiket for at sikre, at der gives den korrekte formulering i henhold til ordinationen. Herceptin intravenøs formulering er ikke beregnet til subkutan brug og må kun gives som en intravenøs infusion.

Din læge kan vælge at ændre din Herceptin-behandling fra intravenøs til subkutan behandling (eller omvendt), hvis det er hensigtsmæssigt for dig.

Herceptin intravenøs formulering gives som en intravenøs infusion (drop) direkte ind i dine blodårer. Den første dosis af din behandling gives over 90 minutter, og du vil blive observeret af sundhedspersonale, mens den indgives, i tilfælde af at du får nogle bivirkninger. Hvis den første dosis tåles godt, kan de efterfølgende doser gives over 30 minutter (se punkt 2 under "Advarsler og forsigtighedsregler"). Antallet af infusioner, som du får, vil afhænge af, hvordan du reagerer på behandlingen. Din læge vil diskutere det med dig.

For at undgå fejlmedicinering er det også vigtigt at kontrollere hætteglassets etiket for at sikre, at det præparat, som klargøres og gives, er Herceptin (trastuzumab) og ikke et andet lægemiddel, der indeholder trastuzumab (eksempelvis trastuzumabemtansin eller trastuzumab deruxtecan).

Ved tidlig brystkræft, metastatisk brystkræft og metastatisk mavekræft gives Herceptin hver 3. uge. Herceptin kan også gives én gang om ugen ved metastatisk brystkræft.

Hvis du holder op med at få Herceptin

Stop ikke med at få dette lægemiddel uden at tale med din læge først. Alle doser skal tages på det rigtige tidspunkt hver uge eller hver tredje uge (afhængigt af dit doseringsskema). Dette får lægemidlet til at virke bedst muligt.

Det kan tage op til 7 måneder at udskille Herceptin fra kroppen. Derfor kan din læge beslutte at fortsætte med at undersøge din hjertefunktion, efter din behandling er stoppet.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nogle af bivirkningerne kan være alvorlige og føre til hospitalsindlæggelse.

Under en Herceptin-infusion kan der forekomme kulderystelser, feber og andre influenzalignende symptomer. De er meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter). Andre symptomer som har forbindelse med infusionen er: Utilpashedsfølelse (kvalme), opkastning, smerter, forøget muskelspænding og rystelser, hovedpine, svimmelhed, besvær med at trække vejret, forhøjet eller for lavt blodtryk, forstyrrelser i hjerterytmen (hjerterbanken, flakkende hjerte eller uregelmæssig hjerterytme), hævelse i ansigtet og læberne, udslæt og træthedsfølelse. Nogle af disse symptomer kan være alvorlige, og nogle patienter er døde (se punkt 2 under punktet ” Advarsler og forsigtighedsregler”).

Disse reaktioner indtræffer hovedsageligt i forbindelse med første intravenøse infusion i din blodåre (drop) og i løbet af de første få timer efter, infusionen er påbegyndt. De er for det meste forbigående. Du vil blive observeret af en læge eller sygeplejerske under infusionen og i mindst 6 timer efter påbegyndelse af den første infusion og i 2 timer efter påbegyndelse af de efterfølgende infusioner. Hvis du får en reaktion, vil de nedsætte infusionshastigheden eller stoppe infusionen og muligvis give dig behandling, der modvirker bivirkningerne. Infusionen kan fortsættes, når symptomerne er blevet formindsket.

Lejlighedsvis kan symptomerne indtræffe senere end 6 timer efter, infusionen er påbegyndt. Hvis det sker for dig, skal du øjeblikkeligt kontakte en læge. Nogle gange kan symptomerne mindskes og senere igen blive værre.

Alvorlige bivirkninger

Andre bivirkninger kan indtræffe på ethvert tidspunkt under behandlingen med Herceptin, og som ikke kun er relateret til en infusion. **Fortæl øjeblikkeligt din læge eller sygeplejerske, hvis du oplever en af følgende bivirkninger:**

- Hjerterproblemer kan nogle gange forekomme under behandlingen og lejlighedsvis efter, at behandlingen er stoppet, og kan være alvorlige. De inkluderer svækkelse af hjertemusklen, der muligvis kan føre til hjertesvigt, betændelse i hinden omkring hjertet og forstyrrelser i hjerterytmen. Dette kan medføre symptomer som åndenød (herunder åndenød om natten), hoste, væskeretention (hævelser) i ben eller arme, og hjerterbanken (hjerterflagren eller uregelmæssig hjerterytme) (se punkt 2 ”Kontrol af hjertet”).

Lægen vil kontrollere dit hjerte regelmæssigt under og efter behandlingen, men du skal øjeblikkeligt fortælle lægen, hvis du får nogle af ovenstående symptomer.

- Tumorlyse syndrom (en gruppe af metaboliske komplikationer, der sker efter behandling mod kræft, som er karakteriseret ved høje blodværdier af kalium og fosfat og lave blodværdier af kalcium). Symptomerne kan være nyreproblemer (svaghed, åndenød, træthed og forvirring), hjerterproblemer (hjerterflagren eller en hurtigere eller langsommere hjerterytme), krampeanfald, opkast eller diarré, og prikkende fornemmelse i munden, på hænderne eller fødderne.

Hvis du får nogle af ovenstående symptomer, når behandlingen med Herceptin er stoppet, skal du kontakte din læge og fortælle, at du tidligere er blevet behandlet med Herceptin.

Meget almindelige bivirkninger af Herceptin: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter

- infektioner
- diarré
- forstoppelse
- halsbrand (dyspepsi)
- træthed
- hududslæt,
- brystsmerter,
- mavesmerter,

- ledsmerter,
- lavt antal røde blodceller og hvide blodceller (som hjælper med at bekæmpe infektion) nogle gange med feber
- muskelsmerter
- øjenbetændelse
- øjnene løber i vand
- næseblod
- løbende næse
- hårtab
- rysten
- hedeture
- svimmelhed
- sygdom i neglene
- vægttab
- appetitløshed
- søvnløshed
- smagsforstyrrelser
- lavt antal blodplader
- blå mærker
- følelsesløshed eller stikken og prikken i fingre og tæer, som i nogle tilfælde kan brede sig til resten af lemmerne.
- rødme, hævelse eller sår i munden og/eller halsen
- smerter, hævelse, rødme eller snurren i hænder og/eller fødder
- åndenød
- hovedpine
- hoste
- opkastning
- kvalme

Almindelige bivirkninger af Herceptin: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter

- | | |
|---|-----------------------------------|
| • allergiske reaktioner | • mund- og hudtørhed |
| • halsinfektioner | • tørre øjne |
| • infektion i blæren og huden | • sveden |
| • betændelse i brystet | • svagheds- og utilpashedsfølelse |
| • betændelse af leveren | • angst |
| • nyresygdomme | • depression |
| • øget muskeltonus eller muskelspænding (hypertoni) | • astma |
| • smerter i armene og/eller benene | • lungeinfektion |
| • kløende udslæt | • lungesygdomme |
| • søvnighed (døsighed) | • rygsmerter |
| • hæmorider | • nakkesmerter |
| • kløen | • knoglesmerter |
| | • acne |
| | • kramper i benene |

Ikke almindelige bivirkninger af Herceptin: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter

- døvhed
- ujævnt udslæt
- hiven efter vejret
- betændelse eller arvæv i lungerne

Sjældne bivirkninger af Herceptin: kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter

- gulsot
- anafylaktisk reaktion

Andre bivirkninger som er blevet rapporteret ved brug af Herceptin: hyppighed kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data

- unormal eller dårligere blodstørkning
- høje kaliumkoncentrationer
- hævelse eller blødning bagest i øjnene
- shock
- abnorm hjerterytme
- åndedrætsbesvær
- åndedrætssvigt
- akut væskeansamling i lungerne
- akut forsnævring af luftvejene
- abnormt lave iltkoncentrationer i blodet
- problemer med at trække vejret i liggende position
- leverskade
- hævelse af ansigt, læber og hals
- nyresvigt
- unormalt lidt fostervand omkring barnet i livmoderen
- utilstrækkelig udvikling af fostrets lunger i livmoderen
- unormal udvikling af fostrets nyrer i livmoderen

Nogle af de bivirkninger, som du oplever, kan skyldes din underliggende kræftsygdom. Hvis du får Herceptin i kombination med kemoterapi, kan nogle af bivirkningerne skyldes kemoterapien.

Tal med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \[Appendiks V\]\(#\)](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Herceptin vil blive opbevaret af sundhedspersonale på hospitalet eller i klinikken.

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på den ydre pakning og på etiketten på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Det uåbnede hætteglas skal opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
- Den rekonstituerede opløsning må ikke fryses.
- Infusionsopløsninger skal anvendes umiddelbart efter fortynding. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiderne og opbevaringsbetingelserne inden ibrugtagningen brugerens ansvar og vil normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

- Brug ikke Herceptin hvis du bemærker nogle partikler eller misfarvning inden brug.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Herceptin indeholder:

- Aktivt stof: trastuzumab. Hvert hætteglas indeholder 150 mg trastuzumab, som skal opløses i 7,2 ml vand til injektionsvæsker. 1 ml af denne opløsning indeholder ca. 21 mg trastuzumab.
- Øvrige indholdsstoffer: L-histidinhydrochlorid monohydrat, L-histidin, α,α -trehalosedihydrat og polysorbat 20.

Udseende og pakningsstørrelser

Herceptin er et pulver til koncentrat til intravenøs infusionsvæske, opløsning, som bliver leveret i et hætteglas med en gummiprop, og indeholder 150 mg trastuzumab. Pulveret består af små hvide til svagt gule kugler. Hver pakning indeholder 1 hætteglas med pulver.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 67 039831

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

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 (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale

Herceptin i.v. leveres i sterile, konserveringsfrie, ikke-pyrogene hætteglas til engangsbrug.

Opbevar altid dette lægemiddel i den lukkede originalpakning i køleskab ved 2 °C – 8 °C.

For at undgå fejlmedicinering er det vigtigt at kontrollere hætteglassets etiket for at sikre, at det præparat, som klargøres og gives, er Herceptin (trastuzumab) og ikke et andet lægemiddel, der indeholder trastuzumab (eksempelvis trastuzumabemtansin eller trastuzumab deruxtecan).

Der skal anvendes passende aseptisk teknik til rekonstituering og fortynding. Der skal udvises forsigtighed for at sikre steriliteten af den klargjorte opløsning. Aseptisk teknik skal observeres, da lægemidlet ikke indeholder antimikrobielt konserveringsmiddel eller bakteriestatiske midler.

Et hætteglas Herceptin aseptisk rekonstitueret med sterilt vand til injektionsvæsker (følger ikke med) er kemisk og fysisk stabilt i 48 timer efter rekonstitueringen ved 2 °C – 8 °C, og det må ikke nedfryses.

Efter aseptisk fortynding i polyvinylchlorid-, polyethylen- eller polypropylenposer, som indeholder natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, er fysisk og kemisk stabilitet af Herceptin blevet påvist i op til 30 dage ved 2 °C – 8 °C og 24 timer ved temperaturer, som ikke overstiger 30 °C.

Set fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede opløsning og infusionsvæsken med Herceptin anvendes med det samme. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiderne og opbevaringsbetingelserne inden ibrugtagen brugerens ansvar og vil normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C – 8 °C, medmindre rekonstituering og fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

Aseptisk klargørelse, håndtering og opbevaring:

Aseptisk håndtering skal sikres ved klargørelse af infusionen. Klargørelse skal:

- Udføres under aseptiske betingelser af trænet personale i henhold til god klinisk praksis, især i forhold til aseptisk klargørelse af parenterale produkter.
- Udføres i et laminært flow eller biologisk sikkerhedsskab ved brug af standard forholdsregler til sikker håndtering af intravenøse midler.
- Efterfølges af tilstrækkelig opbevaring af den klargjorte intravenøse infusionsvæske, opløsning, for at sikre vedligeholdelse af de aseptiske betingelser.

Indeholdet af hvert Herceptin hætteglas rekonstitueres med 7,2 ml vand til injektionsvæsker (følger ikke med). Brug af andre rekonstitueringsopløsninger bør undgås. Resultatet er 7,4 ml opløsning til enkeltdosisbrug, som indeholder ca. 21 mg/ml trastuzumab. Et volumenoverskud på 4 % sikrer, at den angivne dosis på 150 mg kan trækkes op af hvert hætteglas.

Herceptin skal behandles med forsigtighed under rekonstitueringen. Stærk skumdannelse under rekonstitueringen eller omrysten af det rekonstituerede Herceptin kan medføre problemer med hensyn til den mængde Herceptin, der kan trækkes op af hætteglasset.

Instruktioner for aseptisk rekonstituering:

- 1) Anvend en steril sprøjte og injicer langsomt 7,2 ml vand til injektionsvæsker i hætteglasset, som indeholder det frysetørrede Herceptin, idet strålen rettes mod det frysetørrede kompakte pulver.
- 2) Sving hætteglasset forsigtigt for at understøtte rekonstitueringen. **HÆTTEGLASSET MÅ IKKE OMRYSTES!**

Let skumdannelse ved rekonstitueringen er ikke ualmindelig. Lad hætteglasset stå i ro i ca. 5 minutter. Det rekonstituerede Herceptin resulterer i en farveløs til svagt gul, klar opløsning, som hovedsagelig skal være fri for synlige partikler.

Instruktioner for aseptisk fortynding af den rekonstituerede opløsning:

Beregn det nødvendige volumen af opløsningen:

- baseret på en støddosis på 4 mg trastuzumab/kg legemsvægt eller en efterfølgende ugentlig dosis på 2 mg trastuzumab/kg legemsvægt:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Legemsvægt (kg)} \times \text{dosis (4 mg/kg som støddosis eller 2 mg/kg til vedligeholdelse)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentration af rekonstitueret opløsning)}}$$

- baseret på en støddosis på 8 mg trastuzumab/kg legemsvægt eller en efterfølgende dosis hver 3. uge på 6 mg trastuzumab/kg legemsvægt:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Legemsvægt (kg)} \times \text{dosis (8 mg/kg som støddosis eller 6 mg/kg til vedligeholdelse)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentration af rekonstitueret opløsning)}}$$

Træk den beregnede volumenmængde af opløsningen ud af hætteglasset ved hjælp af en steril kanyler og sprøjte og tilsæt den til en polyvinylchlorid-, polyethylen- eller polypropylen-infusionspose indeholdende 250 ml 0,9 % natriumchloridopløsning. Der må ikke anvendes glucoseopløsninger. Vend forsigtigt posen op og ned for at blande opløsningen og for at undgå skumdannelse. Parenterale opløsninger bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administrationen.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Herceptin 600 mg injektionsvæske, opløsning i hætteglas trastuzumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Herceptin
3. Sådan får du Herceptin
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Herceptin indeholder det aktive stof trastuzumab, som er et monoklonalt antistof. Monoklonale antistoffer binder til specifikke proteiner eller antigener. Trastuzumab er designet til at binde selektivt til et antigen kaldet human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2). HER2 findes i store mængder på overfladen af nogle kræftceller, hvor det stimulerer deres vækst. Når Herceptin bindes til HER2 stopper det væksten af sådanne celler, hvilket resulterer i, at de dør.

Din læge kan ordinere Herceptin til behandling af brystkræft, hvis:

- Du har tidlig brystkræft med høje koncentrationer af et protein, som kaldes HER2.
- Du har metastatisk brystkræft (brystkræft, som har spredt sig ud over den oprindelige tumor) med høje koncentrationer af HER2. Herceptin kan ordineres i kombination med kemoterapi-lægemidlerne paclitaxel og docetaxel som første behandling for metastatisk brystkræft, eller det kan ordineres alene, hvis andre behandlinger har vist sig ikke at virke. Det anvendes også i kombination med medicin, som kaldes aromatasehæmmere til patienter med høje koncentrationer af HER2 samt hormonreceptor-positiv metastatisk brystkræft (brystkræft der er følsom over for tilstedeværelsen af kvindelige kønshormoner).

2. Det skal du vide, før du begynder at få Herceptin

Du må ikke få Herceptin, hvis:

- du er allergisk over for trastuzumab (det aktive indholdsstof i Herceptin), murine proteiner (fra mus) eller et af de øvrige indholdsstoffer i Herceptin (angivet i punkt 6).
- du har alvorlige problemer med at trække vejret på grund af din kræft eller hvis du har behov for behandling med ilt.

Advarsler og forsigtighedsregler

Din læge vil nøje overvåge din behandling.

Kontrol af hjertet

Behandling med Herceptin alene eller sammen med et taxan kan påvirke hjertet, især hvis du tidligere har fået antracykliner (taxaner og antracykliner er to andre slags lægemidler, der anvendes til at behandle kræft). Påvirkningerne kan være moderate til svære og kan forårsage død. Derfor skal din hjertefunktion kontrolleres før, under (hver tredje måned) og efter behandlingen med Herceptin (op til to til fem år). Hvis du udvikler tegn på hjertesvigt (dårlig pumpefunktion af hjertet), kan din hjertefunktion blive undersøgt oftere (hver 6. til 8. uge). Det kan være nødvendigt at du får behandling for hjertesvigt, eller at du stopper behandlingen med Herceptin.

Fortæl din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du får Herceptin, hvis:

- du har haft hjertesvigt, koronararteriesygdom, hjerteklapsygdom (hjertemislyd) eller forhøjet blodtryk, eller hvis du tager eller har taget medicin mod forhøjet blodtryk.
- du nogensinde har fået eller på nuværende tidspunkt får medicin kaldet doxorubicin eller epirubicin (medicin til at behandle kræft). Disse lægemidler (og ethvert andet antracyklin) kan skade hjertet og øge risikoen for hjerteproblemer sammen med Herceptin.
- du har åndenød, særligt hvis du i øjeblikket tager et taxan. Herceptin kan forårsage vejtrækningsproblemer, specielt når det gives første gang. Dette kan blive alvorligt, hvis du allerede har åndenød. I meget sjældne tilfælde er det sket, at patienter, som havde alvorlige vejtrækningsproblemer inden behandlingsstart, døde, da de fik Herceptin.
- du nogensinde har fået andre kræftbehandlinger.

Hvis du får Herceptin sammen med andet medicin, der behandler kræft, såsom paclitaxel, docetaxel, en aromatasehæmmer, carboplatin eller cisplatin, skal du også læse indlægssedlerne for disse lægemidler.

Børn og unge

Herceptin anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Herceptin

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har tagt andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det kan tage op til 7 måneder at udskille Herceptin fra organismen. Du bør derfor fortælle din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, at du har fået Herceptin, hvis du begynder at anvende enhver form for nyt lægemiddel inden for 7 måneder efter ophør med Herceptin-behandlingen.

Graviditet

- Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet til råds, før du får dette lægemiddel.
- Du skal bruge effektiv prævention under behandlingen med Herceptin og i mindst 7 måneder efter, at behandlingen er stoppet.

Lægen vil rådgive dig om risiko og fordele ved at tage Herceptin under graviditet. I sjældne tilfælde er der hos gravide kvinder, der får Herceptin, blevet observeret en nedsat mængde fostervand (den væske, der omgiver barnet i livmoderen). Denne tilstand kan være skadelig for dit foster og er blevet forbundet med, at lungerne ikke er fuldstændigt udviklede, hvilket kan resultere i fosterdød.

Amning

Du må ikke amme dit barn under behandling med Herceptin og i de første 7 måneder efter, du har fået den sidste dosis Herceptin, da Herceptin kan overføres til dit barn gennem modermælken.

Spørg din læge, apotek eller sundhedspersonale til råds, inden du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Herceptin kan påvirke din evne til at køre bil, cykle og betjene maskiner. Hvis du under behandlingen får symptomer såsom svimmelhed, søvnighed, kulderystelser eller feber, må du ikke køre bil, motorcykel, cykle eller betjene maskiner før, symptomerne er forsvundet.

Natrium

Herceptin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan får du Herceptin

Inden din behandling påbegyndes, vil lægen bestemme mængden af HER2 i din tumor. Kun patienter med store mængder HER2 vil blive behandlet med Herceptin. Herceptin må kun gives af en læge eller sygeplejerske.

Herceptin findes i to typer (formuleringer):

- én, der gives som en infusion i en vene (intravenøs infusion)
- den anden gives som en indsprøjtning under huden (subkutan injektion)

Det er vigtigt at kontrollere præparatets etiket for at sikre, at der gives den korrekte formulering i henhold til ordinationen. Herceptin subkutan fast-dosis formulering er ikke beregnet til intravenøs brug og må kun gives som en subkutan injektion.

Din læge kan vælge at ændre din Herceptin-behandling fra intravenøs til subkutan behandling (eller omvendt), hvis der er hensigtsmæssigt for dig.

For at undgå fejlmedicinering er det også vigtigt at kontrollere hætteglassets etiket for at sikre, at det præparat, som klargøres og gives, er Herceptin (trastuzumab) og ikke et andet lægemiddel, der indeholder trastuzumab (eksempelvis trastuzumabemtansin eller trastuzumab deruxtecan). Den anbefalede dosis er 600 mg. Herceptin gives som en subkutan injektion (under huden) i løbet af 2-5 minutter hver tredje uge.

Injektionsstedet skal skiftevis være venstre og højre lår. Nye injektioner skal gives mindst 2,5 cm fra et gammelt injektionssted. Injektioner må aldrig gives på områder, hvor huden er rød, har blå mærker, er følsom eller hård.

Der skal anvendes et andet injektionssted, hvis der i løbet af behandlingsforløbet med Herceptin bruges et andet lægemiddel, som gives subkutant.

Herceptin må ikke blandes eller fortyndes med andre produkter.

Hvis du holder op med at få Herceptin

Stop ikke med at få dette lægemiddel uden at tale med din læge først. Alle doser skal tages på det rigtige tidspunkt hver tredje uge. Dette får lægemidlet til at virke bedst muligt.

Det kan tage op til 7 måneder at udskille Herceptin fra kroppen. Derfor kan din læge beslutte at fortsætte med at undersøge din hjertefunktion, efter din behandling er stoppet.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nogle af disse bivirkninger kan være alvorlige og kan medføre hospitalsindlæggelse.

Under behandling med Herceptin kan der forekomme kulderystelser, feber og andre influenzalignende symptomer. Disse er meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter). Andre symptomer er: Utilpashedsfølelse (kvalme), opkastning, smerter, forøget muskelspænding og rystelser,

hovedpine, svimmelhed, besvær med at trække vejret, forhøjet eller for lavt blodtryk, forstyrrelser i hjerterytmen (hjerteranken, flakkende hjerter eller uregelmæssig hjerterytme), hævelse i ansigtet og læberne, udslæt og træthedsfølelse. Nogle af disse symptomer kan være alvorlige, og nogle patienter er døde (se punktet Advarsler og forsigtighedsregler).

Din læge eller sygeplejerske vil holde øje med bivirkninger under administrationen og i mindst 30 minutter efter påbegyndelse af den første administration og i 15 minutter efter efterfølgende administrationer.

Alvorlige bivirkninger

Andre bivirkninger kan indtræffe på ethvert tidspunkt under behandlingen med Herceptin, og som ikke kun er relateret til en infusion. **Fortæl øjeblikkeligt din læge eller sygeplejerske, hvis du oplever en af følgende bivirkninger:**

- Hjerterproblemer kan nogle gange forekomme under behandlingen og lejlighedsvis efter, at behandlingen er stoppet, og kan være alvorlige. De inkluderer svækkelse af hjertemusklen, der muligvis kan føre til hjertesvigt, betændelse i hinden omkring hjertet og forstyrrelser i hjerterytmen. Dette kan medføre symptomer som åndenød (herunder åndenød om natten), hoste, væskeretention (hævelser) i ben eller arme, og hjerteranken (hjerterflagren eller uregelmæssig hjerterytme) (se punkt 2 ”Kontrol af hjertet”).

Lægen vil kontrollere dit hjerte regelmæssigt under og efter behandlingen, men du skal øjeblikkeligt fortælle lægen, hvis du får nogle af ovenstående symptomer.

- Tumorlyse syndrom (en gruppe af metaboliske komplikationer, der sker efter behandling mod kræft, som er karakteriseret ved høje blodværdier af kalium og fosfat og lave blodværdier af kalcium). Symptomerne kan være nyreproblemer (svaghed, åndenød, træthed og forvirring), hjerterproblemer (hjerterflagren eller en hurtigere eller langsommere hjerterytme), krampeanfald, opkast eller diarré, og prikkende fornemmelse i munden, på hænderne eller fødderne.

Hvis du får nogle af ovenstående symptomer, når behandlingen med Herceptin er stoppet, skal du kontakte din læge og fortælle, at du tidligere er blevet behandlet med Herceptin.

Herceptin findes i to typer (formuleringer):

- én, der gives som en infusion i en vene over en periode på 30 til 90 minutter
- den anden gives som indsprøjtning under huden over 2-5 minutter.

I det kliniske studie, hvor disse to formuleringer blev sammenlignet, opstod der oftere infektioner og bivirkninger, der påvirkede hjertet og medførte indlæggelse ved den formulering, der blev givet under huden. Der var også flere lokale reaktioner ved injektionsstedet og flere blodtrykstigninger. Andre bivirkninger var sammenlignelige.

Meget almindelige bivirkninger af Herceptin: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter

- infektioner
- diarré
- forstoppelse
- halsbrand (dyspepsi)
- træthed
- hududslæt
- brystmerter
- mavesmerter
- ledsmerter
- lavt antal af røde blodlegemer og hvide blodlegemer (dem der bekæmper infektion), nogle gange med feber
- muskelsmerter
- øjenbetændelse

- øjnene løber i vand
- næseblod
- løbende næse
- hårtab
- rysten
- hedeture
- svimmelhed
- sygdom i neglene
- vægttab
- appetitløshed
- søvnløshed
- smagsforstyrrelser
- lavt antal blodplader
- blå mærker
- følelsesløshed eller stikken og prikken i fingre og tær
- rødme, hævelse eller sår i munden og/eller halsen
- smerter, hævelse, rødme eller snurren i hænder og/eller fødder, som i nogle tilfælde kan brede sig til resten af lemmerne.
- åndenød
- hovedpine
- hoste
- opkastning
- kvalme

Almindelige bivirkninger af Herceptin: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter

- | | |
|---|-----------------------------------|
| • allergiske reaktioner | • mund- og hudtørhed |
| • infektioner i halsen | • tørre øjne |
| • infektion i blæren og huden | • sveden |
| • betændelse i brystet | • svagheds- og utilpashedsfølelse |
| • betændelse af leveren | • angst |
| • nyresygdomme | • depression |
| • øget muskeltonus eller muskelspænding (hypertoni) | • astma |
| • smerter i armene og/eller benene | • lungeinfektioner |
| • kløende udslæt | • lungesygdomme |
| • søvnighed (døsighed) | • rygsmerter |
| • hæmorider | • nakkesmerter |
| • kløen | • knoglesmerter |
| | • acne |
| | • kramper i benene |

Ikke almindelige bivirkninger af Herceptin: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter

- døvhed
- ujævnt udslæt
- hiven efter vejret
- betændelse eller arvæv i lungerne

Sjældne bivirkninger af Herceptin: kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter

- gulsot
- anafylaktisk reaktion

Andre bivirkninger som er blevet rapporteret ved brug af Herceptin: hyppighed kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data

- unormal eller dårligere blodstørkning
- høje kaliumkoncentrationer
- hævelse eller blødning bagest i øjnene
- shock
- abnorm hjerterytme
- åndedrætsbesvær
- åndedrætssvigt
- akut væskeansamling i lungerne
- akut forsnævring af luftvejene
- abnormt lave iltkoncentrationer i blodet
- problemer med at trække vejret i liggende position
- leverskade
- hævelse af ansigt, læber og hals
- nyresvigt
- unormalt lidt forstervand omkring barnet i livmoderen
- utilstrækkelig udvikling af fostrets lunger i livmoderen
- unormal udvikling af fostrets nyrer i livmoderen

Nogle af de bivirkninger, som du oplever, kan skyldes din brystkræft. Hvis du får Herceptin i kombination med kemoterapi, kan nogle af bivirkningerne skyldes kemoterapien.

Tal med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og på etiketten på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevar hætteglasset i den ydre pakning for at beskytte mod lys.

Må ikke fryses.

Efter åbning af hætteglasset bør opløsningen bruges med det samme.

Brug ikke lægemidlet, hvis du opdager partikler eller misfarvning før administration.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Herceptin indeholder:

- Aktivt stof: Trastuzumab. Et hætteglas på 5 ml indeholder 600 mg trastuzumab.
- Øvrige indholdsstoffer: Rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20), L-histidin, L-histidinhydrochloridmonohydrat, α, α -trehalosedihydrat, L-methionin, polysorbat 20, vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

Herceptin er en injektionsvæske, opløsning der leveres i et hætteglas af glas med en butylgummiprop og indeholder 5 ml (600 mg) trastuzumab. Opløsningen er klar til opaliserende og farveløs til gullig.

Hver pakning indeholder et hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.