



Akademisk medarbejder Lene Sylvest Keller
Lægemiddelovervågning og Medicinsk Udstyr
Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

22. marts 2017

Herceptin® (Trastuzumab): Påmindelse vedrørende vigtigheden af kardiologisk overvågning under og efter behandling med trastuzumab for at reducere hyppigheden og alvorligheden af venstre ventrikel dysfunktion og kongestiv hjerterinsufficiens.

Til sundhedspersonale

F. Hoffmann-La Roche vil i samarbejde med det Europæiske Lægemiddelagentur og Lægemiddelstyrelsen fremhæve vigtigheden af informationen omkring kardiologisk overvågning i Herceptin®(trastuzumab) produktresuméet.

Resume:

Formålet med dette brev er at fremhæve vigtigheden af informationen omkring kardiologisk overvågning, samt behandlingsforslaget i Herceptin®(trastuzumab) produktresuméet for at sikre en passende håndtering af venstre ventrikel dysfunktion og kongestiv hjerterinsufficiens.

Hovedbudskabet til ordinerende onkologer og gynækologiske onkologer er fremhævet nedenfor:

- Kardiologisk overvågning gentages hver 3. måned under trastuzumab behandlingen og udføres på sammen måde som ved *baselinescreening*.
- Følg venligst seponeringsanvisningen beskrevet i Herceptin®(trastuzumab) produktresuméet i afsnit 4.2 Dosering og indgivelsesmåde. Dette gælder også tilfælde hvor venstre ventrikel ejektionsfraktion (LVEF) falder ≥ 10 procent point fra *baseline* OG til under 50 %. Trastuzumab behandlingen bør afbrydes og LVEF skal revurderes indenfor ca. 3 uger.

- Trastuzumab og antracykliner bør ikke anvendes i kombination ved metastatisk brystkræft eller adjuverende behandling af brystkræft. Se afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen i Herceptin[®](trastuzumab) produktresuméet.
- Fortsæt kardiologiske vurderinger hver 6. måned efter behandlingsophør indtil 24 måneder efter sidste administration af trastuzumab. Yderligere monitorering anbefales til patienter, som får kemoterapi indeholdende antracyklin, og bør foregå årligt op til 5 år efter sidste administration af trastuzumab eller længere hvis der observeres kontinuerligt fald i LVEF.
- Symptomatisk hjersteinsufficiens opstået under behandling med trastuzumab, bør behandles med standardbehandling af kongestiv hjersteinsufficiens. De fleste patienter, som udviklede kongestiv hjersteinsufficiens eller asymptomatisk kardiell dysfunktion i de pivotale studier, opnåede en forbedring med standardbehandling af kongestiv hjersteinsufficiens bestående af en ACE-hæmmer eller angiotensin II receptor-antagonist og en beta-blokker.
- LVEF er fortsat den anbefalede metode til kardiologisk overvågning. Blandt patienter, der er i specifik risiko for kongestiv hjersteinsufficiens, kan biomarkører underbygge, men ikke erstatte LVEF vurderet ved ekkokardiografi eller MUGA-scanning.
- Ordinerende læger bør over for læger ansvarlige for opfølgningen af en trastuzumab-behandlet patient, fremhæve vigtigheden af at fortsætte regelmæssig kardiologisk overvågning, som beskrevet i Herceptin[®](trastuzumab) produktresuméet.

Baggrund for påmindelse om kardiologisk overvågning

Selvom der ikke er nogen ændringer i den kardiologiske risikoprofil ved behandling med trastuzumab, har undersøgelser vist, at kardiologisk overvågning nedsætter hyppigheden og alvorligheden af venstre ventrikel dysfunktion og kongestiv hjersteinsufficiens blandt patienter behandlet med trastuzumab.

Den kardiologiske risikoprofil ved trastuzumab-behandling adskiller sig fra kemoterapi, såsom antracykliner, taxaner, osv. og har vist at være reversibel hos nogle patienter ved seponering af trastuzumab behandlingen. Dette understreger vigtigheden af kardiologisk overvågning af LVEF hos patienter i og efter behandling med trastuzumab.

Yderligere information

Terapeutiske indikationer

I henhold til den gældende Herceptin[®](trastuzumab) produktresumé, bør Herceptin kun benyttes til behandling af patienter med metastatisk eller tidlig brystkræft samt metastatisk ventrikelkræft, som enten har tumorer med overekspression af HER2 eller amplifikation af HER2-genet bestemt ved en præcis og valideret analyse.

Indberetning af formodede bivirkninger

Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger for Herceptin[®] til:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Hjemmeside: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

Yderligere information om bivirkninger rapporteres til:

Roche a/s
Att. Drug Safety
Industriholmen 59
2650 Hvidovre
Tlf: 36 39 99 99
Fax: 36 39 99 30
E-mail: denmark.drug_safety@roche.com

Kontaktinformation for Roche a/s

For yderligere information eller spørgsmål vedrørende anvendelsen af Herceptin[®], venligst kontakt:

Roche a/s
Att. Medical Information
Tlf: 36 39 99 99
E-mail: denmark.medinfo@roche.com

Detaljeret information om Herceptin[®] kan findes på:

Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

Med venlig hilsen

Roche a/s



Trine Voigt
Medicinsk direktør

Annex: Produktresumé for Herceptin[®](trastuzumab) 150 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning og for Herceptin 600 mg injektionsvæske, opløsning i hætteglas. Se venligst teksten markeret med gul.

PRODUKTRÆSUMÉ

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 (ovarie fra kinesisk hamster) og oprenset ved affinitets- og ionbyttingskromatografi 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 frysetøret pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Brystkraft

Metastatisk brystkraft

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

- som enkelstofbehandling 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 brystkraft, der ikke tidligere er blevet behandlet med trastuzumab.

Tidlig brystkraft

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

- 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 brystkraft, 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-positiv metastatisk adenocarcinom i ventrikel 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 indgivelsesmåde

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 Kadcyla (trastuzumabemtansin).

Dosering

Metastatisk brystkraft

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 vedligeholdelsedosis 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 veltoleret, blev paclitaxel eller docetaxel administreret umiddelbart efter administrationen af de efterfølgende Herceptin-doser.

Administration i kombination med en aromatasehæmmer

I det pivotale studie (B016216) 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 vedligeholdelsedosis 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 vedligeholdelsedosis 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 recidiverer 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 ejektionsfraktion (LVEF) falder ≥ 10 uddrivningsfraktionspoint (EF-point) fra baseline-ejektionsfraktionen 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 hjertesufficiens, 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 vedligeholdelsedosis (ugentligt doseringsregime: 2 mg/kg, 3-ugers doseringsregime: 6 mg/kg) administreres så hurtigt som muligt. Vent ikke indtil den næste planlagte serie. Efterfølgende vedligeholdelsedoser 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 vedligeholdelsedoser 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 nøddudstyr 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 veloleret, 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

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler bør handelsnavnet af det administrerede præparat tydeligt registreres (eller angives) i patientjournalen.

Testning for HER2 skal udføres på et speciallaboratorium, som kan sikre tilfredstillende 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 hjerteinsufficiens (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 hjerteinsufficiens, 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 gentages hver sjette 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 risikobenefit 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*. Hjertefunktionen 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 på ≥ 10 ejectionsfraktions (EF)-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 hjerteinsufficiens, 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 hjerteinsufficiens opstået under behandling med Herceptin bør behandles med standardbehandling af kongestiv hjerteinsufficiens.

De fleste patienter, som udviklede kongestiv hjerteinsufficiens eller asymptomatisk kardiel dysfunktion i de pivotale studier, opnåede en bedring med standardbehandling af kongestiv hjerteinsufficiens 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 antracycliner bør ikke anvendes i kombination hos patienter med metastatisk brystkræft. Patienter med metastatisk brystkræft, som tidligere har fået antracycliner, er også i risikogrupper for kardiel dysfunktion ved Herceptin-behandling, selvom risikoen er lavere end ved samtidig brug af Herceptin og antracycliner.

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 antracyclin-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 myokardinfarkt, angina pectoris, der krævede medicinsk behandling, tidligere eller eksisterende kongestiv hjerteinsufficiens (NYHA II-IV), LVEF < 55 %, anden kardiomyopati, hjertearrytmi, 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 perikardieffusion. Behandling kan derfor ikke anbefales hos disse patienter.

Adjuverende behandling

Herceptin og antracycliner 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 antracyclin-baseret kemoterapi sammenlignet med administration af et ikke-antracyclin-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 antracyclinbehandling, på op til 2,37 %, sammenlignet med ca. 1 % i de to komparatorarme (antracyclin plus cyclophosphamid efterfulgt af taxan; taxan, carboplatin og Herceptin).

Risikofaktorer for en kardiel 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 kardiel dysfunktion hos patienter, der fik Herceptin efter afsluttet adjuverende kemoterapi, var associeret med en højere kumulativ antracyclin-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 antracycliner hos kemoterapi-naive patienter og kun i regimer med lave antracyclindoser 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-antracyklin 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. Herceptin blev administreret samtidig med neoadjuverende kemoterapi, som indeholdt 3-4 serier af et antracyklin (kumulativ doxorubicin-dosis 180 mg/m² eller epirubicin-dosis 300 mg/m²). Hyppigheden af symptomatisk kardiell dysfunktion var lav i Herceptin-armene (op til 1,7 %).

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/antiarytmikum 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 undersøgende 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 lungedem og respiratorisk distress syndrom, pneumoni, pleuraeffusion, åndedrætsbesvær, akut lungedem 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 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 cisplatinets 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 cisplatinets farmakokinetik ikke blev påvirket af samtidig anvendelse af capecitabin eller capecitabin plus Herceptin.

Farmakokinetiske data fra studie H4613g/GOO1305 hos patienter med metastatisk eller lokalt avanceret inoperabel HER2-positiv cancer tydede på, at trastuzumab ikke påvirkede carboplatinets 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 dalverdi 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/GOO1305 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 fosteret. Der blev observeret, at trastuzumab trænger 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 fosteret.

Efter markedsføringen er der blevet rapporteret tilfælde af føtal nyrevækstsnedsætelse 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 diegivende cynomolgusaber med doser, der er op til 25 gange højere end den humane ugentlige vedligeholdelsesdosis på 2 mg/kg intravenøst formuleret Herceptin har vist, at trastuzumab udskilles i mælken. 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 human 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 påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, som oplever infusionsrelaterede symptomer (se pkt. 4.4), skal dog 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 $< 1/100$), sjældn ($\geq 1/10.000$ 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.

Tabel 1. Bivirkninger rapporteret med intravenøst 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
	Herpes zoster	Almindelig
	Influenza	Almindelig
	Sinuitis	Almindelig
	Hudinfektion	Almindelig
	Rhinitis	Almindelig
	Øvre luftvejsinfektion	Almindelig
	Urinvejsinfektion	Almindelig
	Erysipelas	Almindelig
	Cellulitis	Almindelig
	Pharyngitis	Almindelig
	Sepsis	Ikke almindelig
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Progression af malign neoplasma	Ikke kendt
	Neoplasma progression	Ikke kendt
	Blod og lymfesystem	
	Febril neutropeni	Meget almindelig
	Anæmi	Meget almindelig
	Neutropeni	Meget almindelig
	Nedsat antal hvide blodlegemer/leukopeni	Meget almindelig
	Trombocytopeni	Meget almindelig
	Hypoprotrombinæmi	Ikke kendt
	Overfølsomhed	Almindelig
Immunsystemet	*Anafylaktisk reaktion	Ikke kendt
	*Anafylaktisk shock	Ikke kendt
Metabolisme og ernæring	Vægttab	Meget almindelig
	Anoreksi	Meget almindelig
	Hyperkaliæmi	Ikke kendt
Psykiske forstyrrelser	Søvnløshed	Meget almindelig
	Angst	Almindelig
	Depression	Almindelig
Nervesystemet	Anormale tanker	Almindelig
	*Tremor	Meget almindelig
	Svimmelhed	Meget almindelig
	Hovedpine	Meget almindelig
	Paræstesi	Meget almindelig
	Smagsforstyrrelser	Meget almindelig
	Perifer neuropati	Almindelig
	Hypertoni	Almindelig
	Døsighed	Almindelig
	Ataksi	Almindelig
	Pareser	Sjælden
	Hjernerødem	Ikke kendt
	Konjunktivitis	Meget almindelig
Øjne	Øget tåreflåd	Meget almindelig
	Tørre øjne	Almindelig
	Papilødem	Ikke kendt

Systemorganklasse	Bivirkning	Hypypighed
Øre og labyrint	Retinal blødning	Ikke kendt
Hjerte	Døvhed	Ikke almindelig
	Forøget blodtryk	Meget almindelig
	Forøget blodtryk	Meget almindelig
	Uregelmæssig hjerterytme	Meget almindelig
	Hjertebanken	Meget almindelig
	Hjerteflagren	Meget almindelig
	Nedsat ejektionsfraktion *	Meget almindelig
	*Hjerteinsufficiens (kongestiv)	Almindelig (2 %)
	*Supraventrikulær takyarytmi	Almindelig
	Kardiomyopati	Almindelig
	Perikardial effusion	Ikke almindelig
	Kardiogent shock	Ikke kendt
	Pericarditis	Ikke kendt
	Bradykardi	Ikke kendt
	Galopperende rytme til stede	Ikke kendt
Vaskulære sygdomme	Hedetur	Meget almindelig
	*Hypotension	Almindelig
	Vasodilatation	Almindelig
	*Hvæsende vejtrækning	Meget almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	*Dyspnø	Meget almindelig
	Hoste	Meget almindelig
	Epistaxis	Meget almindelig
	Rinoré	Meget almindelig
	*Pneumoni	Almindelig
	Astma	Almindelig
	Lungesygdomme	Almindelig
	*Pleuræffusion	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	Diarré	Meget almindelig
	Opkastning	Meget almindelig
	Kvalme	Meget almindelig
	*Opsvulmede læber	Meget almindelig
	Abdominale smerter	Meget almindelig
	Dyspepsi	Meget almindelig
	Forstoppelse	Meget almindelig
	Stomatitis	Meget almindelig
	Pancreatitis	Almindelig

Systemorganklasse	Bivirkning	Hypypighed
	Hæmorrider	Almindelig
Lever og galdeveje	Mundtørrhed	Almindelig
	Hepatocellulær skade	Almindelig
	Hepatitis	Almindelig
	Ømhed i leveren	Almindelig
	Gulsot	Sjælden
	Leverinsufficiens	Ikke kendt
Hud og subkutane væv	Erytem	Meget almindelig
	Udslæt	Meget almindelig
	*Opsvulmet ansigt	Meget almindelig
	Alopeeci	Meget almindelig
	Neglesygdomme	Meget almindelig
	Palmoplantar erytrodyssæstesi-syndrom	Meget almindelig
	Acne	Almindelig
	Tør hud	Almindelig
	Ekkymose	Almindelig
	Hyperhydrose	Almindelig
	Makulopapuløst udslæt	Almindelig
	Kløbe	Almindelig
	Skøre negle	Almindelig
	Dermatitis	Almindelig
	Urticaria	Ikke almindelig
	Angioødem	Ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	Meget almindelig
	*Muskelsivhed	Meget almindelig
	Myalgi	Meget almindelig
	Artritt	Almindelig
	Rygsmærter	Almindelig
	Knoglesmærter	Almindelig
	Muskelkræmper	Almindelig
	Nakkesmærter	Almindelig
	Ekstremitetsrsmærter	Almindelig
Nyrer og urinveje	Nyresygdomme	Almindelig
	Membranøs glomerulonephritis	Ikke kendt
	Glomerulonefropati	Ikke kendt
	Nyreinsufficiens	Ikke kendt
	Oligohydramnios	Ikke kendt
	Renal hypoplasi	Ikke kendt
	Pulmonal hypoplasi	Ikke kendt
	Brystinflammation/mastitis	Almindelig
Det reproduktive system og marnæ	Asteni	Meget almindelig
	Brystsmærter	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

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
	Perifere ødemer	Meget almindelig
	Utlipashed	Almindelig
	Ødemer	Almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Kontusion	Almindelig

- * Angiver bivirkninger, som er blevet rapporteret i forbindelse med en letal udgang.
- * Angiver bivirkninger, som er rapporteret i stor udstrækning i forbindelse med infusionsrelaterede reaktioner. Specifikke procenter for disse er ikke tilgængelige.
- * Observeret ved kombinationsbehandling efter antracykliner og kombineret med taxaner.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Kardiel dysfunktion

Kongestiv hjerteinsufficiens, NYHA 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-galopryme 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 hjerteinsufficiens) tilsvarende hos patienter, der fik administreret kemoterapi alene (dvs. som ikke fik Herceptin), som hos patienter, der fik Herceptin sekventielt til 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 antracyclin-regime begrænset (se pkt. 4.4).

Når Herceptin blev administreret efter afslutning af adjuverende kemoterapi, blev NYHA-klasse III-IV hjerteinsufficiens 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 hjerteinsufficiens (NYHA 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 hjerteinsufficiens (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 79,3 % 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 antracyclin/cyclophosphamid (27 %), hvilket er signifikant højere end ved antracyclin/cyclophosphamid alene (7-10 %). I et efterfølgende studie med prospektiv monitorering af hjertefunktionen var incidensen af symptomatisk kongestiv hjerteinsufficiens 2,2 % hos patienter, der fik Herceptin og docetaxel, sammenlignet med 0 % hos patienter, der fik docetaxel alene. Størstedelen af de patienter (79 %) der udviklede kardiel dysfunktion i disse studier, oplevede en forbedring på standardbehandling af kongestiv hjerteinsufficiens.

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, udsjæt,

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 hændelser

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, pleuræeffusion, 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.

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 anvendt subkutan formulering i hætteglas og én anvendt 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] eller s.c. [serie 5-8]) eller havde tidligere fået 5-8). Patienterne var enten naive 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 bivirkningsrate (alle grader) før skiftet (serie 1-4) og efter skiftet (serie 5-8) henholdsvis 53,8 % *versus* 56,4 %. For behandlingsrate (alle grader) før skiftet (serie 1-4) og efter skiftet (serie 5-8) henholdsvis 53,8 % *versus* 56,4 %. For behandlingsrate (alle grader) før skiftet (serie 1-4) og efter skiftet (serie 5-8) henholdsvis 53,8 % *versus* 56,4 %. For behandlingsrate (alle grader) før skiftet (serie 1-4) og efter skiftet (serie 5-8) henholdsvis 53,8 % *versus* 56,4 %. For behandlingsrate (alle grader) før skiftet (serie 1-4) og efter skiftet (serie 5-8) henholdsvis 53,8 % *versus* 56,4 %. For behandlingsrate (alle grader) før skiftet (serie 1-4) og efter skiftet (serie 5-8) henholdsvis 53,8 % *versus* 56,4 %.

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:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering i humane kliniske studier. I de kliniske studier er der ikke givet enkelt doser 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 veltoleret.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01XC03

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-positivtetsrater 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-afhængig 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 tumorer med overekspression af HER2. Trastuzumab er desuden en potent mediator af antistofafhængig cellemediert cytotoxicitet (ADCC). Det er vist *in vitro*, at trastuzumab-mediert 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 flourescens *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 testprocedurene.

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 præcis 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-positive, defineret som HER2-positive 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:

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 antracyclinbaseret 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 antracyclinbaseret 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 antracyclin, er ikke blevet undersøgt. Herceptin plus docetaxel var dog virkningsfuld hos patienterne, uanset om de tidligere havde fået adjuverende antracyclin 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 fiksaiv. 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 Herceptin ¹	Kombinationsterapi		
		Herceptin plus paclitaxel ²	Herceptin plus docetaxel ³	Docetaxel ³
Response rate (95 % konfidensinterval)	N=172 18 % (13-25)	N=68 49 % (36-61)	N=77 17 % (9-27)	N=94 34 % (25-45)
Median responsvarighed (måned) (95 % konfidensinterval)	9,1 (5,6-10,3)	8,3 (7,3-8,8)	4,6 (3,7-7,4)	5,7 (4,6-7,6)
Median TTP (måned) (95 % konfidensinterval)	3,2 (2,6-3,5)	7,1 (6,2-12,0)	3,0 (2,0-4,4)	6,1 (5,4-7,2)
Median overlevelse (måned) (95 % konfidensinterval)	16,4 (12,3-ne)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	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	Herceptin ²	Herceptin plus paclitaxel ³	Herceptin plus docetaxel ⁴
	N=105	N=72	N=32	N=110
Response rate	24 %	27 %	59 %	73 %
(95 % konfidensinterval)	(15-35)	(14-43)	(41-76)	(63-81)
Median responsvarighed (måneder)	10,1	7,9	10,5	13,4
(interval)	(2,8-35,6)	(2,1-18,8)	(1,8-21)	(2,1-55,1)
Median TTP (måneder)	3,4	7,7	12,2	13,6
(95 % konfidensinterval)	(2,8-4,1)	(4,2-8,3)	(6,2-ne)	(11-16)
Median overlevelse (måneder)	Ne	Ne	ne	47,3
(95 % konfidensinterval)				(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 *versus* 1-års Herceptin-behandling udført. Patienterne, der blev tildelt Herceptin, 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.
- BCRG 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 BCRG 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	
Hazard ratio <i>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	
Hazard ratio <i>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	
Hazard ratio <i>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	
Hazard ratio <i>versus</i> observation	0,75		0,76	

*Co-primære endepunkter 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 interne 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.
- intravenøs paclitaxel – 175 mg/m² som kontinuerlig intravenøs-infusion, administreret hver 3. uge i 4 serier (dag 1 i hver serie).

Effekteresultaterne 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 effekteresultater 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)	Hazard ratio versus AC→P (95 % konfidens- interval) p-værdi
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 genbetræfter en analyse af sygdomsfri overlevelse størelsen 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 overlevelsesraten 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 versus AC→P	Hazard ratio versus AC→P (95 % konfidensinterval)
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 gavnlige 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 armene skiftede til at få Herceptin. Den sygdomsfrie overlevelsesrate blev efter 8 år estimeret til at være 77,2 % (95 % konfidensinterval: 75,4- 79,1) i AC→PH armen, en absolut gavnlige 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.

Effekteresultaterne 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 effektanalyser af AC→D versus AC→DH fra BCIRG 006-studiet

Parameter	AC→D (n=1.073)	AC→DH (n=1.074)	Hazard ratio versus 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 effektanalyser af AC→D versus DCarBH fra BCIRG 006-studiet

Parameter	AC→D (n=1.073)	DCarBH (n=1.074)	Hazard ratio versus 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 Kamofsky 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 datasættet fra den samlede analyse fra studierne NSABP B-31/NCCTG N9831* og BCIRG 006, hvor sygdomsfri overlevelse og symptomatiske kardielle bivirkninger 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 MOI6432, 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 MOI6432 blev Herceptin (8 mg/kg sjældnests 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,
- CMF på dag 1 og 8 hver 4. uge i 3 serier, som blev efterfulgt af:

som efter operation blev efterfulgt af:

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

Effektresultaterne i studie MOI6432 er sammenfattet i tabel 12. Den mediane opfølgningstid i
Herceptin-armen var 3,8 år.

Tabel 12. Effektresultater fra MOI6432

Parameter	Kemo + Herceptin (n=115)	Kemo alene (n=116)	
Hændelsesfri overlevelse			<i>Hazard</i> ratio (95 % konfidens- interval) p=0,0275
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</i> ratio (95 % konfidens- interval) p=0,0555
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 aksillknuder

En absolut gavnlig 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.

Kemoterapi 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)
- 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.

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 og 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 kovariansers 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)

Effekteresultaterne fra studie BO18255 er sammenfattet i tabel 13:

Tabel 13. Effekteresultater 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* (1,22-2,38)	0,0017
Responvarsighed, Median måneder	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	<0,0001

FP+H: Fluoropyrimidin/cisplatin + Herceptin

FP: Fluoropyrimidin/cisplatin

a Sandsynlighedsratio

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 gastroesophageale 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 gennemsnitlige 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 gennemsnitlige 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)].

Immunogenicitet

903 brystkræftpatienter behandlet med Herceptin alene eller i kombination med kemoterapi er blevet evalueret for antistofproduktion. Der blev opdaget humane anti-trastuzumab antistoffer hos én patient, som ikke havde allergiske manifestationer.

Der er ikke tilgængelige immunogenicitetsdata for Herceptin i ventrikelkræft.

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).

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 _{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 _{min,ss} til C _{max,ss} (l/dag)	t _{1/2} -interval fra C _{min,ss} til C _{max,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 Prækliniske 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
polysorbit 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

4 år

Efter rekonstituering med vand til injektionsvæsker er den rekonstituerede opløsning fysisk og kemisk stabil i 48 timer ved 2 °C – 8 °C. Overskydende rekonstitueret opløsning skal smides væk.

Herceptin-opløsninger til infusion er fysisk og kemisk stabile i polyvinylchlorid-, polyethylen- eller polypropylenposser, som indeholder natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, i 24 timer ved temperaturer, som ikke overstiger 30 °C.

Set fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede opløsning og infusionsopløsningen med Herceptin anvendes med det samme. Produktet er ikke beregnet til at opbevares efter rekonstituering og fortynding, medmindre dette har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er opbevaringsbetingelserne og opbevaringsbetingelserne inden i brugtagen brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

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

Der skal anvendes passende aseptisk teknik. Indholdet af hvert Herceptin hætteglas rekonstitueres med 7,2 ml steril vand til injektionsvæsker (følger ikke med). Brug af andre rekonstitueringsopløsninger bør undgås. Resultatet er en 7,4 ml opløsning til enkelt dosisbrug, 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 omrystning 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 rekonstituering:

- 1) Anvend en steril sprøjte og injicer langsomt 7,2 ml vand til injektionsvæsker i hætteglasset, som indeholder det frysede Herceptin, idet strålen rettes mod det frysede 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.

Beregn det nødvendige volumen af opløsningen:

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

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

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

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

Træk den beregnede volumenmængde af opløsningen ud af hætteglasset 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. Når infusionsvæsken først er fremstillet skal den anvendes med det samme. Hvis den er fortyndet aseptisk kan den opbevares i 24 timer (må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C).

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

Herceptin er kun til enkelt dosisbrug, idet lægemidlet ikke indeholder konserveringsmidler. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENUMMER

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. august 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

10. marts 2017

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

PRODUKTTRESUMÉ

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 (ovarie fra kinesisk hamster) og oprenset ved affinitets- og ionbytningsskromatografi herunder specifikke virale inaktiverings- og oprensingsprocedurer.

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

Brystkraft

Metastatisk brystkraft

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

- 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 brystkraft, der ikke tidligere er blevet behandlet med trastuzumab.

Tidlig brystkraft

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

- 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 brystkraft, 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 ikke Kadcyla (trastuzumabemtansin).

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 brystkraft. 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 brystkraft bør behandles med Herceptin, indtil sygdommen progredierer. Patienter med tidlig brystkraft bør behandles med Herceptin i 1 år, eller indtil sygdommen recidiverer afhængigt af, hvad der forekommer først; forlængelse af behandling af tidlig brystkraft 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 knoglermarven, 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) falder ≥ 10 uddrivningsfraktionspoint (EF-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 hjerteinsufficiens, 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. Intervaller 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 seks timer efter den første injektion og i to timer 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 it.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

For at forbedre sporbareheden af biologiske lægemidler bør handelsnavnet af det administrerede præparat tydeligt registreres (eller angives) i patientjournalen.

Testning for HER2 skal udføres på et speciallaboratorium, som kan sikre tilfredsstillende validering af testprocedurene (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 hjerteinsufficiens (*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 koronar arteriel sygdom, kongestiv hjerteinsufficiens, LVEF < 55 %, ældre patienter.

Alle kandidater, som er i behandling med Herceptin, men specielt de som tidligere har fået antracycliner og cyclophosphamid, 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 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 risikobenefit vurdering før det beslutes, om der skal behandles med Herceptin.

Trastuzumab kan fortsat være i cirkulationen i 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 *baseline*-screening. Hjertefunktionen 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. Hvis der opstår et fald i LVEF på ≥ 10 ejektionsfraktions (EF)-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 hjerteinsufficiens, 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 hjerteinsufficiens opstår under behandling med Herceptin, bør det behandles med standardbehandling af kongestiv hjerteinsufficiens. De fleste patienter, som oplevede kongestiv hjerteinsufficiens eller asymptomatisk kardiel dysfunktion i de pivotalle studier, opnåede en bedring med en standardbehandling af kongestiv hjerteinsufficiens 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 antracycliner bør ikke anvendes i kombination samtidigt hos patienter med metastatisk brystkræft.

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

Tidlig brystkræft

Hos patienter med tidlig brystkræft bør de kardiologiske vurderinger, som er udført ved *udgangsværdien*, genlæses hver 3. måned under behandlingen og hver 6. måned efter behandlingsophør indtil 24 måneder efter sidste administration af Herceptin. Yderligere monitoring 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 kontinuert 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 hjerteinsufficiens (NYHA II-IV), LVEF < 55 %, anden kardiomyopati, hjertearytmi, der kræver medicinsk behandling, klinisk signifikant hjerteclapsygdom, dårligt kontrolleret hypertension (hvis hypertensionen var kontrolleret på almindelig medicinsk behandling, kunne patienten få præparatet) og hæmodynamisk effektiv perikardieffusion. Behandling kan derfor ikke anbefales hos disse patienter.

Adjuverende behandling

Herceptin og antracyklin 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 skiftevis 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 kontinuert 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 inkluderer 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 antracyklin 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-antracyklin 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 studier. Herceptin blev administreret samtidig med neoadjuverende kemoterapi, som indeholdt 3-4 serier af et antracyklin (kumulativ doxorubicindosis 180 mg/m² eller epirubicindosis 300 mg/m²). Hyppigheden af symptomatisk kardiell dysfunktion var lav i Herceptin-armene (op til 1,7 %).

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, hvesende 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 6 timer efter første injektion og i 10 timer efter efterfølgende injektioner. Disse symptomer kan behandles med et analgetikum/antipyretikum såsom meperidin eller paracetamol eller et antihistamin såsom diphenhydramin. Alvorlige reaktioner fra intravenøs 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 udvises 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.

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-doxorubicin, 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 biologiske 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 H4613/G001305 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 M016982) til kvinder med HER2-positiv metastatisk brystkræft, indikerer, at individuelt 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 antracycliner plus cyclophosphamid eller paclitaxel (studie H0648g), tydede på, at doxorubicin og paclitaxel ikke påvirkede trastuzumabs farmakokinetik.

Farmakokinetiske data fra studie H4613/G001305 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 fosteret. Der blev observeret, at trastuzumab trænge 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 fosteret.

Efter markedsføringen er der blevet rapporteret tilfælde af føtal nyrevækstsnedsenhelse 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 diegivende cynomolgusaber med doser, der er op til 25 gange højere end den humane ugentlige vedligeholdelsesdosis på 2 mg/kg intravenøst formuleret Herceptin har vist, at trastuzumab udskilles i mælken. 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 human 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 påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, som oplever administrationsrelaterede symptomer (se pkt. 4.4), skal dog rådes til ikke at køre bil og betjene maskiner, før symptomerne er aftaget.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Kardiel dysfunktion, administrationsrelaterede reaktioner, hematotoksicitet (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.
 - 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.

Tabel 1: Uønskede bivirkninger rapporteret med intravenøs Herceptin-monoterapi 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
	Herpes zoster	Almindelig
	Influenza	Almindelig
	Sinuitis	Almindelig
	Hudinfektion	Almindelig
	Rhinitis	Almindelig
	Øvre luftvejsinfektion	Almindelig
	Urinvejsinfektion	Almindelig

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
	Erysipelas	Almindelig
	Cellulitis	Almindelig
	Pharyngitis	Almindelig
	Sepsis	Ikke almindelig
	Progression af malign neoplasma	Ikke kendt
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polyper)	Neoplasma progression	Ikke kendt
	Febril neutropenia	Meget almindelig
	Anæmi	Meget almindelig
	Neutropeni	Meget almindelig
	Nedsat antal hvide blodlegemer/Leukopeni	Meget almindelig
	Trombocytopeni	Meget almindelig
	Hypoprotrombinæmi	Ikke kendt
Immunsystemet	Overfølsomhed	Almindelig
	*Anafylaktisk reaktion	Ikke kendt
	*Anafylaktisk shock	Ikke kendt
	Vægttab	Meget almindelig
	Anoreksi	Meget almindelig
Metabolisme og ernæring	Hyperkalciæmi	Ikke kendt
	Søvnløshed	Meget almindelig
	Angst	Almindelig
	Depression	Almindelig
	Abnorme tanker	Almindelig
Psykiske forstyrrelser	*Tremor	Meget almindelig
	Svimmelhed	Meget almindelig
	Hovedpine	Meget almindelig
	Paræstesi	Meget almindelig
	Smagsforstyrrelser	Meget almindelig
Nervsystemet	Perifer neuropati	Almindelig
	Hypertoni	Almindelig
	Døsighed	Almindelig
	Ataksi	Almindelig
	Pareser	Sjælden
Øjne	Hjernetød	Ikke kendt
	Konjunktivitis	Meget almindelig
	Øget tåreflåd	Meget almindelig
	Tørrø øjne	Almindelig
	Papilødem	Ikke kendt
Øre og labirynth	Retinal blødning	Ikke kendt
	Døvhed	Ikke almindelig
	*Lavt blodtryk	Meget almindelig
	*Forhøjet blodtryk	Meget almindelig
	*Uregelmæssig hjerteslag	Meget almindelig
Hjerte	*Hjertebanken	Meget almindelig
	*Hjerteflagren	Meget almindelig
	Nedsat ejektionsfraktion*	Meget almindelig
	*Hjertensufficiens (kongestiv)	Almindelig
	*Supraventrikulær takyarymi	Almindelig
	Kardiomyopati	Almindelig
	Perikardial effusion	Ikke almindelig
	Kardiogen shock	Ikke kendt
	Pericarditis	Ikke kendt
	Bradykardi	Ikke kendt

Systemorganklasse	Bivirkning	Hypipghed
Vaskulære sygdomme	Galloperende rytme til stede	Ikke kendt
	Hædiure	Meget almindelig
	*Hypotension	Almindelig
	Vasodilatation	Almindelig
Luftrøjs, thorax og mediastinum	*Hvæsende vejrtrækning	Meget almindelig
	*Dyspnø	Meget almindelig
	Hoste	Meget almindelig
	Epistaxis	Meget almindelig
	Rhinoré	Meget almindelig
	*Pneumoni	Almindelig
	Astma	Almindelig
	Lungesyndrom	Almindelig
	*Pleuræffusion	Almindelig
	Pneumonitis	Sjælden
	*Pulmonal fibrose	Ikke kendt
	*Åndedrætsbesvær	Ikke kendt
	*Respirationsinsufficiens	Ikke kendt
	*Lungeinfiltation	Ikke kendt
	*Akut lungeødem	Ikke kendt
	*Akut respiratorisk distress syndrom	Ikke kendt
	*Bronkospasmer	Ikke kendt
	*Hypoksi	Ikke kendt
Mave-tarm-kanalen	*Nedsat iltmætning	Ikke kendt
	Laryngeal ødem	Ikke kendt
	Ortopnø	Ikke kendt
	Lungeødem	Ikke kendt
	Interstitiel lungesyndrom	Ikke kendt
	Diarré	Meget almindelig
	Opkastning	Meget almindelig
	Kvalme	Meget almindelig
	*Opsvulmede læber	Meget almindelig
	Abdominale smerter	Meget almindelig
	Dyspepsi	Meget almindelig
	Forstoppelse	Meget almindelig
	Stomatitis	Meget almindelig
	Pancreatitis	Almindelig
	Hemorrider	Almindelig
	Mundtørhed	Almindelig
	Hepatocellulær skade	Almindelig
Lever og galdeveje	Hepatitis	Almindelig
	Ømhed i leveren	Almindelig
	Gulsot	Sjælden
	Leverinsufficiens	Ikke kendt
Hud og subkutane væv	Erytem	Meget almindelig
	Udslet	Meget almindelig
	*Opsvulmet ansigt	Meget almindelig
	Alopeeci	Meget almindelig
	Neglesyndrom	Meget almindelig
	Palmo-plantar erytrodysestesi-syndrom	Meget almindelig
	Acne	Almindelig
	Tør hud	Almindelig
	Ekkymose	Almindelig
	Hyperhydratation	Almindelig

Systemorganklasse	Bivirkning	Hypipghed
	Makulopapuløst udslæt	Almindelig
	Kløbe	Almindelig
	Skøre negle	Almindelig
	Dermatitis	Almindelig
	Urticaria	Ikke almindelig
	Angioødem	Ikke kendt
	Artralgi	Meget almindelig
	Muskelstivhed	Meget almindelig
	Myalgi	Meget almindelig
	Arthritis	Almindelig
	Rygsmærter	Almindelig
	Knoglesmerter	Almindelig
	Muskelkræmper	Almindelig
	Nakkesmerter	Almindelig
	Smerte i ekstremiteter	Almindelig
	Nyresygdomme	Almindelig
	Membranøs glomerulonephritis	Ikke kendt
	Glomerulonefropati	Ikke kendt
	Nyreinsufficiens	Ikke kendt
	Oligohydramnios	Ikke kendt
Graviditet, puerperium og den perinatale periode	Renal hypoplasi	Ikke kendt
	Pulmonal hypoplasi	Ikke kendt
Det reproduktive system og mammae	Bystinflammation/mastitis	Almindelig

Systemorganklasse	Bivirkning	Hypipghed
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Astheni	Meget almindelig
	Byrystmerter	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
	Utilbashed	Almindelig
	Ødemer	Almindelig
	Kontusion	Almindelig
	Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Almindelig
	* Angiver bivirkninger, som er blevet rapporteret i forbindelse med en letal udgang.	
	* Angiver bivirkninger, som er rapporteret i stor udstrækning i forbindelse med administrationsrelaterede reaktioner. Specifikke procenter for disse er ikke tilgængelige.	
	* Observeret ved kombinationsbehandling efter antracycliner og kombineret med taxaner.	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Kardiel dysfunktion

Kongestiv hjerteinsufficiens (NYHA 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 ejektionsfraktion hos patienter behandlet med Herceptin (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 intravenøs 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. 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 og udslet ved injektionsstedet.

Infektioner

Hyppigheden af svære infektioner (NCI CTCAE grad ≥ 3) var 5,0 % versus 7,1 % i henholdsvis armen med intravenøs 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 intravenøs 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 pyelonefrit 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

Ved neoadjuverende-adjuverende behandling udviklede 7,1 % af patienterne behandlet med intravenøs formuleret Herceptin og 14,6 % af patienterne behandlet med Herceptin subkutan formulering antistoffer mod trastuzumab (uafhængig af tilstedeværelse af antistof ved *baseline*). 16,3 % af patienterne behandlet med Herceptin subkutan formulering udviklede antistoffer mod hjælpestoffet hyaluronidase (HfPH20).

Den kliniske relevans af disse antistoffer er ikke kendt. Farmakokinetikken, virkning (bestemt ved patologisk fuldstændigt respons) og sikkerhed af intravenøs formuleret Herceptin og Herceptin subkutan formulering forekom dog ikke til at være negativt påvirket af disse antistoffer.

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] → s.c. [serie 5-8] eller s.c. [serie 1-4] → i.v. [serie

I tre pivotale kliniske studier med tidlig brystkræft, hvor intravenøs Herceptin i kombination med kemoterapi blev givet adjuverende, var incidensen af grad 3 og 4 kardiell dysfunktion (især symptomatisk kongestiv hjerteinsufficiens) sammenlignelig med patienter, som fik administreret kemoterapi alene (dvs. de modtog ikke Herceptin), og med patienter, som fik administreret Herceptin sekventielt med 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 antracyclin-regime begrænset (se pkt. 4.4).

Når Herceptin blev administreret efter afslutning af adjuverende kemoterapi, blev NYHA-klasse III-IV hjerteinsufficiens 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 hjerteinsufficiens (NYHA 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 hjerteinsufficiens (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.

Reversibiliteten 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 intravenøs 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 antracyclin/cyclophosphamid (27 %), hvilket er signifikant højere end ved antracyclin/cyclophosphamid alene (7-10 %). I et efterfølgende studie med prospektiv monitorering af hjertefunktionen var incidensen af symptomatisk kongestiv hjerteinsufficiens 2,2 % hos patienter, der fik Herceptin og docetaxel, sammenlignet med 0 % hos patienter, der fik docetaxel alene. Størstedelen af de patienter (79 %), der udviklede kardiell dysfunktion i disse studier, oplevede en forbedring på standardbehandling af kongestiv hjerteinsufficiens.

Administrationsrelaterede reaktioner/overfølsomhed

Der er set administrationsrelaterede reaktioner/overfølsomhedsreaktioner såsom kulderystelser og/eller feber, dyspnø, hypotension, hvæsende vejrtrækning, bronkospasmer, takykardi, nedsat iltmætning, åndedrætsbesvær, udslet, 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 anafylaktoid 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 forøget, når trastuzumab administreres med docetaxel efter antracyclinbehandling.

Pulmonale hændelser

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).

5-8). Patienterne var enten naive 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:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Enkelt-doser 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: L01XC03

Herceptin subkutan formulering indeholder rekombinant human 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 human 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 sygdomsfr 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 cellemediert cytotoxicitet (ADCC). Det er vist *in vitro*, at trastuzumab-medierte 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 testprocedurene.

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	Farvingsmønstre	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 antracyclinbaseret 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 antracyclinbaseret 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 antracyclin, er ikke blevet undersøgt. Herceptin plus docetaxel var dog virkningsfuld hos patienterne, uanset om de tidligere havde fået adjuverende antracyclin eller ej.

Den testmetode for overekspresion 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 fiksnings. 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+ overekspresion. Data tyder på, at den gavnlige effekt var højere hos patienter med højere HER2-overekspresion (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

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

Tabel 3: Effektsresultater fra studier med monoterapi og kombinationsterapi

Parameter	Monoterapi Herceptin ¹	Kombinationsterapi		
		Herceptin ¹ plus paclitaxel ²	Herceptin ¹ plus docetaxel ³	Docetaxel ³
Response rate (95 % konfidensinterval)	N=172 18 % (13-25)	N=68 49 % (36-61)	N=77 17 % (9-27)	N=94 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)	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)	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)	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-positiv, hormon-receptor-positiv (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

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

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

Parameter	Monoterapi		Kombinationsterapi	
	Herceptin ¹	Herceptin ¹	Herceptin ¹ plus paclitaxel ³	Herceptin ¹ plus docetaxel ⁴
Response rate (95 % konfidensinterval)	N=105 24 % (15-35)	N=72 27 % (14-43)	N=32 59 % (41-76)	N=110 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, primært, 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 *versus* 1-års Herceptin-behandling udført. Patienterne, der blev tildelt Herceptin, fik en initial støddosis på 8 mg/kg efterfulgt af 6 mg/kg hver 3. uge i enten et eller to år.
 - Studiemetode 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 kernergrad 2-3 eller alder < 35 år).

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

Tabel 5: Effektsultater fra BO16348-studiet

Parameter	Median opfølgning 12 måneder*		Median opfølgning 8 års**	
	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 versus observation	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio versus 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 versus observation	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio versus 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 versus observation	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio versus 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 versus observation	0,24		0,0005	
Hazard ratio versus 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.

Effektsultaterne fra den interime effektanalyse krydsede protokolens 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 overlevelseseffekt 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 overlevelseseffekt 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.

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 overlevelseshastigheden 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 versus AC→P	Hazard ratio versus AC→P (95 % konfidensinterval)
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 gunstig 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 armene 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 armene, en absolut gunstig effekt på 11,8 % sammenlignet med AC→P armene.

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 tilsiget 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.

Effektskemaerne 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.

Doxorubicin og cyclophosphamid blev administreret samtidigt 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 kontinuierlig intravenøs infusion, administreret hver uge i 12 uger.
- intravenøs paclitaxel – 175 mg/m² som kontinuierlig intravenøs infusion, administreret hver 3. uge i 4 serier (dag 1 i hver serie).

eller

Effektskemaerne 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-armene.

Tabel 6: Resumé af effektskemaer 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)	Hazard ratio versus AC→P (95 % konfidens- interval) p-værdi
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 ratio* kan overføres til en absolut gunstig effekt udtrykt i en 3-års sygdomsfri 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 gunstige 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.

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

Parameter	AC→D (n=1.073)	AC→DH (n=1.074)	Hazard ratio versus 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 effektanalyse af AC→D versus DCarbH fra BCIRG 006-studiet

Parameter	AC→D (n=1.073)	DCarbH (n=1.074)	Hazard ratio versus 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 (Hercetpin)-armen og 4,6 procentpoint (85,5 % versus 80,9 %) til fordel for DCarbH (Hercetpin)-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 (versus AC→P) (NSABP B31 og NCCTG N9831)*	AC→DH (versus AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (versus 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 Hercetpin, 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 Hercetpin og neoadjuverende kemoterapi inkluderende både et antracyclin og et taxan, efterfulgt af adjuverende Hercetpin 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 Hercetpin 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).

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

Tabel 11: Effektsresultater fra MO16432

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

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

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 blev udført for at demonstrere non-inferioritet af Herceptin subkutan formulering *versus* intravenøs formuleret Herceptin baseret på co-primære farmakokinetiske- og virkningsendepunkter. I alt 595 patienter med HER2-positiv operabel eller lokalt avanceret brystkræft, inklusive inflammatorisk brystkræft, modtog 8 serier af enten intravenøs formuleret Herceptin eller Herceptin subkutan formulering samtidigt med kemoterapi (4 serier docetaxel, 75 mg/m² intravenøs infusion, efterfulgt af 4 serier af FEC (15-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 intravenøs 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 intravenøs 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. Dette viser, at Herceptin subkutan formulering er non-inferiør sammenlignet med intravenøs formuleret Herceptin. Angående det co-primære farmakokinetiske endepunkt henvises der til pkt. 5.2. Angående den sammenlignelige sikkerhedsprofil se pkt. 4.8.

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 intravenøs (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_{avg}, før dosis i serie 8, viste non-inferioritet af Herceptin subkutan sammenlignet med den intravenøse Herceptin dosis, der var tilpasset kropsvægt.

Gennemsnittet af C_{avg} 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 intravenøs Herceptin (57,8 mikrogram/ml). I den adjuverende behandlingsfase på tidspunktet før dosis i 13. serie var gennemsnitsværdierne af C_{avg} 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_{avg} 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 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 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 kompartiment 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 dag⁻¹. Lineær clearance var 0,111 l/dag og det centrale kompartiment volumen (V_c) var 2,91 l. Michaelis-Menten parameter værdierne var 11,9 mg/dag og 33,9 mikrogram/ml for henholdsvis V_{max} og K_m. Kropsvægt og serum alanin aminotransferase (SGPT/ALT) viste en statistisk 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 Herceptin subkutan 600 mg 3-ugers doseringsregime hos patienter med tidlig brystkræft er vist i tabel 12 nedenfor.

Tabel 12: 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 Prækliniske sikkerhedsdata

Intravenøs formulering

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 vedværende 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.

Subkutan formulering

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 belyse ændring i administrationsvejen og anvendelsen af det nye hjelpestof rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20) ikke påvirkede Herceptins sikkerhedsprofil. Herceptin subkutan formulering var lokalt og systemisk veloleret.

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20)

L-histidin

L-histidinhydrochloridmonohydrat

α,α-trehalosedihydrat

L-methionin

Polyсорбат 20

Vand til injektionssvæsker

6.2 Uforlideligheder

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

6.3 Opbevaringstid

21 måneder.

Når lægemidlet er overført fra hætteglasset til sprøjten er det fysisk og kemisk stabilt i 48 timer ved 2-8 °C og herefter i 6 timer 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

Er 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 enkelt-dosisbrug.

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 Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENUMMER (-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. august 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

10. marts 2017

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

