

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Herceptin 150 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass inneholder 150 mg trastuzumab, et humanisert IgG1 monoklonalt antistoff produsert av mammalsk (kinesisk hamster ovarie) celle-suspensjonskultur og renses ved affinitet og ionutvekslingskromatografi, inkludert spesifikk viral inaktivering og renseprosedyrer.

Ferdig tilberedt Herceptin oppløsning inneholder 21 mg/ml trastuzumab.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt til svakt gulfarget frysetørket pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Brystkreft

Metastatisk brystkreft

Herceptin er indisert til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv metastatisk brystkreft.

- som monoterapi i behandling av pasienter som har fått minst to kjemoterapiregimer mot metastasert sykdom. Tidligere kjemoterapi må ha omfattet minst et antracyklinderivat og et taksan, med mindre slik behandling er uegnet. Hormonreseptorpositive pasienter må også ha vist negativ respons på hormonterapi, med mindre slik behandling er uegnet.
- i kombinasjon med paklitaksel til behandling av pasienter som ikke har fått kjemoterapi mot metastatisk sykdom og når antracyklinbehandling er uegnet.
- i kombinasjon med docetaksel til behandling av pasienter som ikke har fått kjemoterapi mot metastatisk sykdom.
- i kombinasjon med en aromatasehemmer for behandling av postmenopausale pasienter med hormonreseptorpositiv metastatisk brystkreft som tidligere ikke er behandlet med trastuzumab.

Brystkreft i tidlig stadium

Herceptin er indisert til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv brystkreft i tidlig stadium:

- etter kirurgi, kjemoterapi (neoadjuvant eller adjuvant) og stråleterapi (hvis aktuelt) (se pkt. 5.1).
- etter adjuvant kjemoterapi med doksorubicin og cyklofosfamid, i kombinasjon med paklitaksel eller docetaksel.
- i kombinasjon med adjuvant kjemoterapi som består av docetaksel og karboplatin.

- i kombinasjon med neoadjuvant kjemoterapi etterfulgt av adjuvant Herceptin-behandling, for lokalavansert (inkludert inflammatorisk) sykdom eller tumor > 2 cm i diameter (se pkt. 4.4 og 5.1).

Herceptin skal kun brukes hos pasienter med metastatisk eller tidlig brystkreft der tumor enten har HER2-overuttrykk eller HER2-genamplifisering, bestemt med en nøyaktig og validert målemetode (se pkt. 4.4 og 5.1).

Metastatisk ventrikkelkreft

Herceptin i kombinasjon med kapecitabin eller 5-fluorouracil og cisplatin er indisert til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv metastatisk adenokarsinom i ventrikkelen eller den gastrosofageale overgangen, som tidligere ikke har fått behandling for sin metastatiske sykdom.

Herceptin skal kun brukes hos pasienter med metastatisk ventrikkelkreft der tumor har HER2-overuttrykk, definert som IHC2+ og med et bekreftende SISH eller FISH-resultat, eller med et IHC 3+ resultat. Nøyaktige og validerte analysemetoder skal benyttes (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

HER2-testing er obligatorisk før behandling starter (se pkt. 4.4 og 5.1). Herceptin-behandling bør bare igangsettes av lege med erfaring fra behandling med cytotoksisk kjemoterapi (se pkt. 4.4), og bør kun administreres av helsepersonell.

Det er viktig å kontrollere produktmerkingen for å sikre at riktig formulering (intravenøs eller subkutan fast dose) administreres til pasienten, slik det er foreskrevet. Herceptin intravenøs formulering er ikke beregnet til subkutan administrasjon og skal kun administreres via en intravenøs infusjon.

Bytte av behandling mellom Herceptin intravenøs og Herceptin subkutan formulering og omvendt, ved et doseringsregime hver tredje uke, ble undersøkt i studie MO22982 (se pkt. 4.8).

For å unngå medisineringsfeil er det viktig å sjekke etiketten på hetteglasset for å sikre at legemidlet som tilberedes og administreres er Herceptin (trastuzumab), og ikke et annet legemiddel som inneholder trastuzumab (f.eks trastuzumabemtansin eller trastuzumabderukstekan).

Dosering

Metastatisk brystkreft

Dosering hver tredje uke

Anbefalt startdose er 8 mg/kg kroppsvekt. Anbefalt vedlikeholdsdose ved hver tredje uke er 6 mg/kg kroppsvekt, med start tre uker etter startdosen.

Ukentlig dosering

Anbefalt startdose av Herceptin er 4 mg/kg kroppsvekt. Anbefalt ukentlig vedlikeholdsdose med Herceptin er 2 mg/kg kroppsvekt, med start én uke etter startdosen.

Administrasjon ved kombinasjon med paklitaksel eller docetaksel

I de pivotale studiene (H0648g, M77001) ble paklitaksel eller docetaksel administrert dagen etter første dose Herceptin (for dosering, se preparatomtale (SPC) for paklitaksel eller docetaksel) og umiddelbart etter påfølgende Herceptin-doser, dersom foregående Herceptin-dose ble godt tolerert.

Administrasjon ved kombinasjon med en aromatasehemmer

I den pivotale studien (BO16216) ble Herceptin og anastrozol administrert på dag 1. Det var ingen restriksjoner på tidspunkt for administrasjon av Herceptin og anastrozol i forhold til hverandre (se preparatomtalen (SPC) for anastrozol eller andre aromatasehemmere for informasjon om dosering).

Brystkreft i tidlig stadium

Dosering hver tredje uke og hver uke

Ved dosering hver tredje uke er anbefalt startdose av Herceptin 8 mg/kg kroppsvekt. Anbefalt vedlikeholdsdose med Herceptin gitt hver tredje uke er 6 mg/kg kroppsvekt, med start tre uker etter startdosen.

Ved ukentlig dosering (startdose på 4 mg/kg etterfulgt av 2 mg/kg hver uke) i kombinasjon med paklitaksel, etter doksorubicin og cyklofosfamid kjemoterapi.

Se pkt. 5.1 for dosering av kjemoterapikombinasjoner.

Metastatisk ventrikkeltkreft

Dosering hver tredje uke

Anbefalt startdose er 8 mg/kg kroppsvekt. Anbefalt vedlikeholdsdose gitt hver tredje uke er 6 mg/kg kroppsvekt, med start tre uker etter startdosen.

Brystkreft og ventrikkeltkreft

Behandlingsvarighet

Pasienter med metastatisk brystkreft eller metastatisk ventrikkeltkreft bør behandles med Herceptin til sykdomsprogresjon. Pasienter med brystkreft i tidlig stadium bør behandles med Herceptin i 1 år eller til sykdomsresidiv, alt etter hva som inntreffer først. Forlenget behandling ut over ett år ved brystkreft i tidlig stadium anbefales ikke (se pkt. 5.1).

Dosereduksjon

Ingen dosereduksjon av Herceptin ble gjort i de kliniske studiene. Pasienter kan fortsette med behandling i perioder med reversibel, kjemoterapi-indusert myelosuppresjon, men bør nøye følges opp med hensyn på komplikasjoner som følge av nøytropeni denne tiden. Se SPC for paklitaksel, docetaksel eller aromatasehemmere for informasjon om dosereduksjon eller -utsettelser.

Hvis prosenten av venstre ventrikkelt ejeksjonsfraksjon (LVEF) faller ≥ 10 punkter fra utgangsnivået OG kommer under 50 %, bør behandlingen holdes tilbake og en ny LVEF måling foretas innen ca. 3 uker. Seponering av Herceptin-behandlingen skal vurderes dersom LVEF ikke er forbedret, eller LVEF er ytterligere redusert, eller symptomatisk kongestiv hjertesvikt (CHF) er utviklet, hvis ikke nytteverdien for den enkelte pasient er vurdert til å veie opp for risikoen. Alle slike pasienter bør henvises til kardiolog og følges opp.

Utsatte doser

Hvis pasienten har avstått fra en Herceptin-dose i én uke eller mindre, administreres den vanlige vedlikeholdsdosen (ukentlig regime: 2 mg/kg; hver tredje ukes regime: 6 mg/kg) så fort som mulig. Ikke vent til neste planlagte kur. Senere vedlikeholdsdoser administreres 7 dager eller 21 dager senere i henhold til henholdsvis ukentlig eller hver tredje ukes skjema.

Hvis pasienten har avstått fra en Herceptin-dose i mer enn én uke, administreres en ny startdose av Herceptin over ca. 90 minutter (ukentlig regime: 4 mg/kg; hver tredje ukes regime: 8 mg/kg) så tidlig som mulig. Senere vedlikeholdsdoser av Herceptin (henholdsvis, ukentlig regime: 2 mg/kg; hver tredje ukes regime: 6 mg/kg) administreres 7 dager eller 21 dager senere i henhold til henholdsvis ukentlig eller hver tredje ukes skjema.

Spesielle populasjoner

Særskilte farmakokinetiske studier hos eldre eller hos personer med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er ikke utført. En farmakokinetisk populasjonsanalyse har vist at alder og nedsatt nyrefunksjon ikke påvirker eliminasjonen av trastuzumab.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Herceptin i den pediatriske populasjonen.

Administrasjonsmåte

Herceptin startdose skal administreres som en intravenøs infusjon over 90 minutter. Dosen skal ikke administreres som intravenøs støtdose eller bolus. Herceptin intravenøs infusjon skal administreres av helsepersonell som er forberedt på å håndtere anafylaksi og nødhjelpsutstyr skal være tilgjengelig. Pasienter skal observeres i minst seks timer etter start av første infusjon og i to timer etter senere infusjoner, for symptomer som feber og frysninger eller andre infusjonsrelaterte symptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). Opphold eller nedsatt infusjonshastighet kan hjelpe med å kontrollere slike symptomer. Infusjonen kan fortsette når symptomene avtar.

Dersom startdosen var godt tolerert, kan de etterfølgende infusjonene administreres som en 30-minutters infusjon.

For instruksjoner om rekonstituering av Herceptin intravenøs formulering før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor trastuzumab, murine proteiner eller overfor noen av de andre hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig hvile-dyspné på grunn av komplikasjoner ved alvorlig fremskredet sykdom, eller ved behov for oksygentilskudd.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Testing av HER2 må utføres ved spesiallaboratorium som kan vise til adekvat validering av testprosedyrene (se pkt. 5.1).

Det er på det nåværende tidspunkt ingen data fra kliniske studier på re-behandling hos pasienter som tidligere er eksponert for Herceptin ved adjuvant behandling.

Nedsatt hjertefunksjon

Generelle hensyn

Pasienter behandlet med Herceptin har en større risiko for å utvikle kongestiv hjertesvikt (CHF) (New York Heart Association [NYHA] klasse II-IV) eller asymptomatisk nedsatt hjertefunksjon. Disse hendelsene er observert hos pasienter behandlet med Herceptin alene eller i kombinasjon med paklitaksel eller docetaksel, særlig etter behandling med antracyklinholdig (doksorubicin eller epirubicin) kjemoterapi. Disse hendelsene kan være moderate til alvorlige og har blitt forbundet med dødsfall (se pkt. 4.8). Det bør i tillegg utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med økt hjerterisiko, f.eks. hypertensjon, dokumentert koronarsykdom, CHF, LVEF på < 55 % og høy alder.

Før behandling med Herceptin bør anamnese og hjertefunksjon hos alle pasienter kartlegges ved hjelp av fysisk undersøkelse, elektrokardiogram (EKG), ekkokardiogram og/eller «multigated acquisition» (MUGA) -scan eller magnetisk resonanstomografi. Overvåkning kan bidra til å identifisere pasienter som utvikler hjerteproblemer. Vurdering av hjertet, som utført ved utgangspunktet, bør gjentas hver tredje måned under behandling og hver sjette måned etter avsluttet behandling inntil 24 måneder etter siste administrering av Herceptin.

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser av alle tilgjengelige data (se pkt. 5.2), kan trastuzumab forbli i sirkulasjon i opptil 7 måneder etter avsluttet Herceptin-behandling. Pasienter som får antracykliner etter avsluttet Herceptin-behandling kan muligens ha en økt risiko for nedsatt hjertefunksjon. Hvis mulig bør leger unngå antracyklin-basert behandling i opptil 7 måneder etter avsluttet Herceptin-behandling. Dersom antracykliner blir brukt, skal pasientens hjertefunksjon overvåkes nøye.

Rutinemessig kardiologisk oppfølging bør vurderes hos pasienter hvor kardiovaskulære forhold påvises ved baseline screening. Hjertefunksjonen bør overvåkes under behandlingen for alle pasienter (f.eks. hver 12. uke). Overvåkning kan bidra til å identifisere pasienter som utvikler hjerteproblemer. Pasienter som utvikler asymptomatisk hjertesvikt kan ha nytte av hyppigere kontroller (f.eks. hver 6. – 8. uke). Dersom funksjonen i venstre ventrikel fortsatt avtar, men ennå uten å gi symptomer, samtidig som ingen klinisk effekt av Herceptin-behandlingen kan observeres, bør legen vurdere å seponere Herceptin-behandlingen.

Sikkerheten ved fortsatt eller gjenopptatt bruk av Herceptin hos pasienter som har hatt nedsatt hjertefunksjon er ikke undersøkt prospektivt. Hvis LVEF prosentvis faller ≥ 10 punkter fra utgangsnivået OG kommer under 50 %, bør behandlingen holdes tilbake og en ny LVEF måling foretas innen ca 3 uker. Seponering av Herceptin-behandlingen skal vurderes dersom LVEF ikke er forbedret, eller LVEF er ytterligere redusert, eller symptomatisk kongestiv hjertesvikt (CHF) er utviklet, hvis ikke nytteverdien for den enkelte pasient er vurdert til å veie opp for risikoen. Alle slike pasienter bør henvises til kardiolog og følges opp.

Hvis symptomatisk hjertesvikt utvikles under Herceptin-behandling, bør det behandles med standard medisiner for CHF.

De fleste pasienter som utviklet CHF eller asymptomatisk nedsatt hjertefunksjon i de pivotale studiene, ble bedre ved standard CHF-behandling, bestående av en angiotensin-konverterende enzymhemmer (ACE-hemmer) eller angiotensin-reseptorblokker (ARB) og en betablokker. De fleste pasientene med hjertesymptomer og bevis for en klinisk nytte av Herceptin-behandling, fortsatte behandlingen med Herceptin uten ytterligere kliniske hertehendelser.

Metastatisk brystkreft

Herceptin og antracykliner bør ikke gis samtidig i kombinasjon ved metastatisk brystkreft.

Pasienter med metastatisk brystkreft som tidligere har fått antracykliner har også økt risiko for nedsatt hjertefunksjon med Herceptin-behandling, selv om risikoen er lavere enn ved samtidig behandling med Herceptin og antracykliner.

Brystkreft i tidlig stadium

Pasienter med brystkreft i tidlig stadium bør følges opp med hjertemålinger, som ved baseline, hver 3. måned under behandling og hver 6. måned etter avsluttet behandling i inntil 24 måneder fra siste administrasjon med Herceptin. For pasienter som får antracyklinholdig kjemoterapi anbefales ytterligere monitorering, som bør gjøres årlig inntil 5 år etter siste administrasjon av Herceptin, eller lenger dersom man observerer en fortsatt synkende venstre ventrikel ejeksjonsfraksjon (LVEF).

Pasienter med tidligere hjerteinfarkt, angina pectoris som krever medisinsk behandling, tidligere eller eksisterende CHF (NYHA klasse II –IV), LVEF på $< 55\%$, annen kardiomyopati, hjertearrytmi som

krever medisinsk behandling, klinisk signifikant kardiovaskulær sykdom, dårlig kontrollert hypertensjon (hypertensjon kontrollert ved passende standard medisinsk behandling), og hemodynamisk effektiv perikardial effusjon var ekskludert fra adjuvante og neoadjuvante pivotale studier med Herceptin ved brystkreft i tidlig stadium og derfor kan ikke behandling anbefales til slike pasienter.

Adjuvant behandling

Herceptin og antracykliner bør ikke gis samtidig i kombinasjon ved adjuvant behandling.

Hos pasienter med brystkreft i tidlig stadium ble det observert høyere forekomst av symptomatiske og asymptomatiske hjertehendelser når Herceptin ble gitt etter antracyklinholdig kjemoterapi, sammenlignet med Herceptin gitt i kombinasjon med et ikke-antracyklin regime bestående av docetaxel og karboplatin, økningen var tydeligere når Herceptin ble gitt i kombinasjon med taksaner enn når det ble gitt etter taksaner. Uavhengig av hvilke regime som ble benyttet, oppstod de fleste symptomatiske hjertehendelsene innen de første 18 månedene. I en av de 3 registreringsstudiene med en median oppfølgingstid på 5,5 år (BCIRG006), ble det observert en kontinuerlig kumulativ økt forekomst av symptomatiske hjertehendelser eller venstre ventrikkle ejeksjonsfraksjon (LVEF) hendelser, hos pasienter som ble gitt Herceptin sammen med taksaner etter antracyklin-behandling, på opp til 2,37 % sammenlignet med ca. 1 % i de to kontrollarmene (antracyklin pluss cyklofosamid etterfulgt av taksan og taksan, karboplatin og Herceptin).

Risikofaktorer for en hjertehendelse identifisert i fire store adjuvante studier inkluderte høy alder (> 50 år), lav LVEF (< 55 %) ved utgangsnivået, før eller etter oppstart av paklitaxel-behandling, nedgang i LVEF med 10-15 punkter, og tidligere eller samtidig bruk av anti-hypertensive legemidler. Hos pasienter som fikk Herceptin etter kompletterende adjuvant kjemoterapi, var risiko for hjerteproblemer forbundet med en høyere kumulativ dose av antracykliner gitt før oppstart av Herceptin og en kroppsmasseindeks (KMI) > 25 kg/m².

Neoadjuvant-adjuvant behandling

Hos pasienter med brystkreft i tidlig stadium, egnet for neoadjuvant-adjuvant behandling, bør Herceptin kun brukes samtidig med antracykliner til kjemoterapi-naive pasienter og kun ved lavdose antracyklinregimer, dvs. maksimum kumulative doser av doksorubicin 180 mg/m² eller epirubicin 360 mg/m².

Hvis pasienter har blitt behandlet samtidig med en full kur med lav-dose antracykliner og Herceptin neoadjuvant, bør ingen ytterligere cytotoksisk kjemoterapi gis etter kirurgi. I andre situasjoner, er avgjørelsen om behovet for ytterligere cytotoksisk kjemoterapi bestemt ut i fra individuelle faktorer.

Erfaring med samtidig administrering av trastuzumab med lavdose antracyklinregimer er for tiden begrenset til to studier (MO16432 og BO22227).

I den pivotale studien MO16432, ble Herceptin administrert samtidig med neoadjuvant kjemoterapi bestående av tre sykluser med doksorubicin (kumulativedose 180 mg/m²). Forekomsten av symptomatiske hjerteproblemer var 1,7 % i Herceptin-armen.

Den pivotale studien BO22227 var designet for å demonstrere non-inferioritet av behandlingen med Herceptin subkutan formulering versus Herceptin intravenøs formulering basert på den ko-primære farmakokinetikken og effektendepunkter (ved henholdsvis trastuzumab C_{trough} ved predose syklus 8 og pCR frekvens ved definitiv kirurgi) (se preparatomtalen (SPC) til Herceptin subkutan formulering pkt. 5.1). I den pivotale studien BO22227, ble Herceptin administrert samtidig med neoadjuvant kjemoterapi, som bestod av fire sykluser med epirubicin (kumulativ dose 300 mg/m²). Ved median oppfølging som oversteg 70 måneder var forekomsten av hjertesvikt/CHF 0,3 % i behandlingsarmen med Herceptin intravenøst.

Klinisk erfaring er begrenset for pasienter eldre enn 65 år.

Infusjonsrelaterte reaksjoner og hypersensitivitet

Alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner ved infusjon av Herceptin som inkluderer dyspné, hypotensjon, hvesende pust, hypertensjon, bronkospasme, supraventrikulær takyarytmi, redusert oksygenmetning, anafylaksi, pustevansker, urtikaria og angioødem har blitt rapportert (se pkt. 4.8). Pre-medisinering kan benyttes for å redusere risikoen for disse reaksjonene. De fleste av disse hendelsene oppstår i løpet av eller innen 2,5 time etter oppstart av første infusjon. Dersom en infusjonsreaksjon oppstår, skal infusjonen opphøre eller infusjonshastigheten reduseres og pasienten skal overvåkes inntil alle observerte symptomer avtar (se pkt. 4.2). Disse symptomene kan behandles med analgetika/antipyretika slik som meperidin eller paracetamol, eller et antihistamin som difenhydramid. De fleste pasientene erfarer avtagende symptomer og mottar senere infusjoner med Herceptin. Alvorlige bivirkninger har med godt resultat blitt behandlet med støttebehandling som oksygen, beta-agonister og kortikosteroider. I sjeldne tilfeller har disse reaksjonene blitt assosiert med et klinisk forløp med dødelig utgang. Pasienter som opplever hvile-dyspné, på grunn av komplikasjoner ved langt fremskreden kreft og andre samtidige sykdommer, kan ha en økt risiko for en fatal infusjonsreaksjon. Disse pasientene skal derfor ikke behandles med Herceptin (se pkt. 4.3).

Initiell bedring etterfulgt av klinisk forverring, og forsinkede reaksjoner med rask klinisk forverring er også rapportert. Dødsfall har inntruffet i løpet av timer og opptil en uke etter infusjon. I svært sjeldne tilfeller har pasienter erfart infusjonsrelatert symptomer og symptomer i lungene, som har oppstått mer enn seks timer etter start av Herceptininfusjonen. Pasienter bør opplyses om muligheten for at symptomer kan oppstå på et senere tidspunkt og de bør informeres om å kontakte sin lege dersom slike symptomer oppstår.

Lungekomplikasjoner

Alvorlige lungekomplikasjoner er rapportert ved bruk av Herceptin etter at preparatet er blitt markedsført (se pkt. 4.8). Disse hendelsene har enkelte ganger gitt dødelig utgang. I tillegg er det rapportert tilfeller av interstitiell lungesykdom inkludert lungeinfiltrater, akutt lungesviktsyndrom, pneumoni, pneumonitt, pleural effusjon, pustevansker, akutt lungeødem og respiratorisk insuffisiens. Risikofaktorer forbundet med interstitiell lungesykdom inkluderer tidligere eller samtidig behandling med andre antineoplastiske behandlinger som er kjent for å være forbundet med det, slik som taksaner, gemcitabin, vinorelbin og strålebehandling. Disse hendelsene kan oppstå som del av en infusjonsrelatert reaksjon, eller ved senere inntreden. Pasienter med hvile-dyspné på grunn av komplikasjoner ved langt fremskreden kreft og andre samtidige sykdommer, kan ha økt risiko for lungekomplikasjoner. Disse pasientene skal derfor ikke behandles med Herceptin (se pkt. 4.3). Forsiktighet bør utvises ved pneumonitt, særlig hos pasienter som samtidig behandles med taksaner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle legemiddelinteraksjonsstudier er blitt utført. Klinisk signifikante interaksjoner mellom Herceptin og samtidig administrerte legemidler i kliniske studier er ikke observert.

Effekt av trastuzumab på farmakokinetikken for andre antineoplastiske midler

Farmakokinetiske data fra studiene BO15935 og M77004 hos kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreft tydet på at eksponering for paklitaksel og doksorubicin (og deres hovedmetabolitter 6- α hydroksyl-paklitaksel, POH, og doksorubicinol, DOL) ikke ble endret i nærvær av trastuzumab (8 mg/kg eller 4 mg/kg i.v. startdose etterfulgt av henholdsvis 6 mg/kg i.v. hver tredje uke eller 2 mg/kg i.v. en gang ukentlig). Trastuzumab kan imidlertid heve den samlede eksponeringen av en doksorubicin metabolitt, (7-deoksy-13 dihydro-doksorubicinon, D7D). Bioaktiviteten av D7D og den kliniske effekten av økt eksponering for denne metabolitten var uklar.

Data fra studie JP16003, en en-armet studie med Herceptin (4 mg/kg i.v. startdose og 2 mg/kg i.v. ukentlig) og docetaksel (60 mg/m² i.v.) til japanske kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreft, tydet på at samtidig administrering av Herceptin ikke har noen effekt på farmakokinetikken til

docetaxel gitt som enkeltdose. Studie JP19959 var en substudie av BO18255 (ToGA), utført med mannlige og kvinnelige japanske pasienter med fremskreden ventrikkeltkreft, for å undersøke farmakokinetikken til kapecitabin og cisplatin når disse ble brukt med eller uten Herceptin. Resultatene av denne substudien antydte at eksponeringen for de bioaktive metabolittene (f.eks. 5-FU) av kapecitabin ikke ble påvirket av samtidig bruk av cisplatin eller ved samtidig bruk av cisplatin pluss Herceptin. Imidlertid viste kapecitabin selv høyere konsentrasjoner og en lengre halveringstid i kombinasjon med Herceptin. Dataene antydte også at farmakokinetikken til cisplatin ikke ble påvirket av samtidig bruk av kapecitabin eller ved samtidig bruk av kapecitabin pluss Herceptin.

Farmakokinetiske data fra studie H4613g/GO01305 hos pasienter med metastatisk eller lokalavansert inoperabel HER2-positiv kreft antydte at trastuzumab ikke hadde noen innvirkning på farmakokinetikken til karboplatin.

Effekt av antineoplastiske legemidler på farmakokinetikken til trastuzumab

Ved sammenligning av simulerte serum trastuzumabkonsentrasjoner etter Herceptin monoterapi (4 mg/kg startdose, 2 mg/kg i.v. en gang ukentlig) og observerte serumkonsentrasjoner i japanske kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreft (studie JP16003) ble det ikke funnet holdepunkt for en farmakokinetisk effekt på trastuzumab ved samtidig administrering av docetaxel.

Sammenligning av farmakokinetiske resultater fra to fase II-studier (BO15935 og M77004) og en fase III-studie (H0648g) der pasientene ble behandlet samtidig med Herceptin og paklitaxel og to fase II studier der Herceptin ble administrert som monoterapi (W016229 og MO16982) hos kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreft, indikerer at individuelle og gjennomsnittlige minimumskonsentrasjoner (trough-konsentrasjoner) av trastuzumab i serum varierte innenfor og på tvers av studier, men det var ingen klar effekt ved samtidig administrering av paklitaxel på farmakokinetikken til trastuzumab. Trastuzumab farmakokinetiske data fra studie M77004 hvor kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreft samtidig ble behandlet med Herceptin, paklitaxel og doksorubicin ble sammenliknet med trastuzumab farmakokinetiske data i studier der Herceptin ble administrert som monoterapi (H0649g) eller i kombinasjon med antracyclin pluss cyclofosfamid eller paklitaxel (studie H0648g). Sammenlikningen indikerte at det ikke var noen effekt av doksorubicin og paklitaxel på farmakokinetikken til trastuzumab.

Farmakokinetiske data fra studie H4613g/GO01305 antydte at karboplatin ikke påvirket farmakokinetikken til trastuzumab.

Samtidig administrering av anastrozol ser ikke ut til å påvirke farmakokinetikken til trastuzumab.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner skal anbefales å bruke sikker prevensjon under behandling med Herceptin og i 7 måneder etter at behandlingen er avsluttet (se pkt. 5.2).

Graviditet

Reproduksjonsstudier er utført på Cynomolgus-aper med doser opptil 25 ganger ukentlig human vedlikeholdsdose på 2 mg/kg Herceptin intravenøs formulering. Nedsatt fertilitet eller fosterskade ble ikke observert. Overføring av trastuzumab via placenta ble observert under tidlig (dag 20-50 av drektigheten) og sen (dag 120-150 av drektigheten) fosterutviklingsperiode. Det er ikke kjent om Herceptin kan påvirke reproduksjonsevnen. Da resultater fra reproduksjonsstudier på dyr ikke direkte kan overføres til menneske, skal Herceptin ikke brukes under graviditet med mindre potensiell fordel for moren overgår potensiell risiko for fosteret.

Etter markedsføring er tilfeller av hemmet nyrevekst og/eller svekket nyrefunksjon hos fosteret forbundet med oligohydramnios, noen forbundet med fatal lungehypoplasi hos fosteret, rapportert hos gravide kvinner som får Herceptin. Kvinner som blir gravide skal informeres om muligheten for fosterskader. Hvis en gravid kvinne behandles med Herceptin, eller hvis en pasient blir gravid ved

bruk av Herceptin eller innen 7 måneder etter den siste dosen med Herceptin, bør det gjøres under tett oppfølging av et tverrfaglig team.

Amming

En studie utført på Cynomolgus-aper med doser opptil 25 ganger ukentlig human vedlikeholdsdose på 2 mg/kg Herceptin intravenøs formulering fra dag 120 til 150 av drektigheten, viser at trastuzumab utskilles i melk etter fødselen. Eksponeringen for trastuzumab i livmoren og forekomsten av trastuzumab i serum hos apeungene ble ikke funnet å forårsake noen bivirkninger på apeungenes vekst eller utvikling fra fødselen og til en måneds alder. Det er ikke kjent om trastuzumab utskilles i morsmelk hos mennesker. Da humant IgG utskilles i morsmelk, og potensialet for skade på spedbarnet er ukjent, skal amming unngås ved behandling med Herceptin og i 7 måneder etter siste dose.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige fertilitetsdata.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Herceptin har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.8). Svimmelhet og søvnighet kan forekomme under behandling med Herceptin (se pkt. 4.8). Pasienter som utvikler infusjonsrelaterte symptomer (se pkt. 4.4) bør frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner inntil symptomene avtar.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av bivirkningsprofilen

Blant de mest alvorlige og/eller vanlige bivirkningene rapportert ved bruk av Herceptin (intravenøs og subkutan formulering) per i dag er nedsatt hjertefunksjon, infusjonsrelaterte reaksjoner, hematotoksisitet (spesielt nøytropeni), infeksjoner og pulmonære hendelser.

Bivirkningstabell

I dette avsnittet er følgende frekvenskategorier benyttet: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

I tabell 1 finnes bivirkninger som har blitt rapportert i forbindelse med bruk av intravenøs Herceptin alene eller i kombinasjon med kjemoterapi i pivotale kliniske studier og etter markedsføring.

Alle oppgitte frekvenstermer er basert på den høyeste prosentandelen sett i pivotale kliniske studier. I tillegg er frekvenstermer rapportert etter markedsføring inkludert i tabell 1.

Tabell 1: Bivirkninger rapportert med intravenøs Herceptin som monoterapi eller i kombinasjon med kjemoterapi i pivotale kliniske studier (n = 8386) og etter markedsføring

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon	Svært vanlige
	Nasofaryngitt	Svært vanlige
	Nøytropen sepsis	Vanlige
	Cystitt	Vanlige
	Influenza	Vanlige
	Sinusitt	Vanlige
	Hudinfeksjon	Vanlige
	Rhinitt	Vanlige
	Øvre luftveisinfeksjon	Vanlige
	Urinveisinfeksjon	Vanlige
	Faryngitt	Vanlige
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Ondartet neoplasma progresjon	Ikke kjent
	Neoplasma progresjon	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Febril nøytropeni	Svært vanlige
	Anemi	Svært vanlige
	Nøytropeni	Svært vanlige
	Redusert antall hvite blodceller/leukopeni	Svært vanlige
	Trombocytopeni	Svært vanlige
	Hypoprotrombinemi	Ikke kjent
	Immun trombocytopeni	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet	Vanlige
	⁺ Anafylaktisk reaksjon	Sjeldne
	⁺ Anafylaktisk sjokk	Sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vektreduksjon/vekttap	Svært vanlige
	Anoreksi	Svært vanlige
	Tumorlysesyndrom	Ikke kjent
	Hyperkalemi	Ikke kjent
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet	Svært vanlige
	Angst	Vanlige
	Depresjon	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	¹ Tremor	Svært vanlige
	Svimmelhet	Svært vanlig
	Hodepine	Svært vanlige
	Parestesi	Svært vanlige
	Dysgeusi	Svært vanlige
	Perifer nevropati	Vanlige
	Hypertoni	Vanlige
	Somnolens	Vanlige
Øyesykdommer	Konjunktivitt	Svært vanlige
	Økt tåreflom	Svært vanlige
	Tørre øyne	Vanlige
	Papilleødem	Ikke kjent
	Netthinneblødning	Ikke kjent
Sykdommer i øre og labyrint	Døvhets	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	¹ Redusert blodtrykk	Svært vanlige
	¹ Økt blodtrykk	Svært vanlige
	¹ Uregelmessige hjerterytme	Svært vanlige
	¹ Hjerteflutter	Svært vanlige
	Nedsatt ejeksjonfraksjon*	Svært vanlige
	⁺ Hjertesvikt (kongestiv)	Vanlige

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
	⁺ Supraventrikulær takyarytmi	Vanlige
	Kardiomyopati	Vanlige
	¹ Palpitasjon	Vanlige
	Perikardial effusjon	Mindre vanlige
	Kardiogent sjokk	Ikke kjent
	Galopptrytme	Ikke kjent
Karsykdommer	Hetetokter	Svært vanlige
	⁺ ¹ Hypotensjon	Vanlige
	Vasodilatasjon	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	⁺ Dyspné	Svært vanlige
	Hoste	Svært vanlige
	Neseblødning	Svært vanlige
	Rennende nese	Svært vanlige
	⁺ Pneumoni	Vanlige
	Astma	Vanlige
	Lungesykdom	Vanlige
	⁺ Pleural effusjon	Vanlige
	⁺ ¹ Tung pust (“wheezing”)	Mindre vanlige
	Pneumonitt	Mindre vanlige
	⁺ Lungefibrose	Ikke kjent
	⁺ Respiratorisk lidelse	Ikke kjent
	⁺ Respirasjonssvikt	Ikke kjent
	⁺ Lungeinfiltrasjon	Ikke kjent
	⁺ Akutt lungeødem	Ikke kjent
	⁺ Akutt lungesviktsyndrom (ARDS)	Ikke kjent
	⁺ Bronkospasme	Ikke kjent
	⁺ Hypoksi	Ikke kjent
	⁺ Nedsatt oksygenmetning	Ikke kjent
	Laryngealt ødem	Ikke kjent
	Ortopne	Ikke kjent
	Lungeødem	Ikke kjent
	Interstitiell lungesykdom	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige
	Oppkast	Svært vanlige
	Kvalme	Svært vanlige
	¹ Hovne lepper	Svært vanlige
	Abdominal smerte	Svært vanlige
	Dyspepsi	Svært vanlige
	Forstoppelse	Svært vanlige
	Stomatitt	Svært vanlige
	Hemorroider	Vanlige
	Munntørrhet	Vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Hepatocellulær skade	Vanlige
	Hepatitt	Vanlige
	Redusert leverfunksjon	Vanlige
	Gulsott	Sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	Erytem	Svært vanlige
	Utslett	Svært vanlige
	¹ Hevelse i ansiktet	Svært vanlige
	Håravfall	Svært vanlige
	Neglforstyrrelser	Svært vanlige
	Palmar-plantar erytrodysestesi syndrom	Svært vanlige
	Akne	Vanlige
	Tørr hud	Vanlige

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
	Ekkymose	Vanlige
	Økt svetteproduksjon	Vanlige
	Makulopapulært utslett	Vanlige
	Kløe	Vanlige
	Onykoklase	Vanlige
	Dermatitt	Vanlige
	Elveblest	Mindre vanlige
	Angioødem	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Leddsmerter	Svært vanlige
	¹ Ømme muskler	Svært vanlige
	Myalgi	Svært vanlige
	Artritt	Vanlige
	Ryggsmerter	Vanlige
	Skjelettsmerter	Vanlige
	Muskelspasmer	Vanlige
	Nakkesmerter	Vanlige
	Smerter i ekstremitetene	Vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Nyresykdom	Vanlige
	Membranøs glomerulonefritt	Ikke kjent
	Glomerulonefropati	ikke kjent
	Nyresvikt	Ikke kjent
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser	Redusert mengde amnionvæske	Ikke kjent
	Renal hypoplasi	Ikke kjent
	Pulmonær hypoplasi	Ikke kjent
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Brystbetennelse/mastitt	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni	Svært vanlige
	Brystsmerter	Svært vanlige
	Frysninger	Svært vanlige
	Kronisk utmattelse (fatigue)	Svært vanlige
	Influensalignende symptomer	Svært vanlige
	Infusjonsrelaterte reaksjoner	Svært vanlige
	Smerter	Svært vanlige
	Feber	Svært vanlige
	Slimhinnebetennelse	Svært vanlige
	Perifert ødem	Svært vanlige
	Uvelhet	Vanlige
	Ødem	Vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Kontusjon	Vanlige

⁺ Betegner bivirkninger som har blitt rapportert i tilknytning til dødelig utfall.

¹ Betegner bivirkninger som hovedsaklig er rapportert i tilknytning til infusjonsrelaterte reaksjoner. Spesifikk prosentandel for disse finnes ikke.

*Observert med kombinasjonsbehandling etter antracykliner og kombinert med taksaner.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nedsatt hjertefunksjon

Kongestiv hjertesvikt (NYHA klasse II – IV) er en vanlig bivirkning assosiert ved bruk av Herceptin og har blitt assosiert med dødelig utfall (se pkt. 4.4). Tegn og symptomer på hjertesvikt slik som dyspnè, ortopné, hoste, lungeødem, S3 galopp eller nedsatt ejeksjonfraksjon er blitt observert hos pasienter behandlet med Herceptin (se pkt. 4.4).

I 3 pivotale kliniske studier med adjuvant Herceptin gitt i kombinasjon med kjemoterapi, var forekomsten av nedsatt hjertefunksjon (spesielt symptomatisk kongestiv hjertesvikt - CHF) grad 3/4 lik hos pasienter som fikk kjemoterapi alene (dvs. ikke fikk Herceptin) og hos pasienter som fikk Herceptin gitt etter et taksan (0,3 – 0,4 %). Frekvensen var høyest hos pasienter som fikk Herceptin i kombinasjon med et taksan (2,0 %). Ved neoadjuvant behandling er erfaringen begrenset med hensyn på samtidig administrering av Herceptin og antracyklinregime i lav dose (se pkt. 4.4).

Når Herceptin ble administrert etter avsluttet adjuvant kjemoterapi ble hjertesvikt, NYHA klasse III-IV observert hos 0,6 % av pasientene i den ett-årige armen, etter en median oppfølgingstid på 12 måneder. I studie BO16348, etter en median oppfølgingstid på 8 år var forekomsten av alvorlig CHF (NYHA klasse III-IV) etter 1 år i Herceptin-behandlingsarmen på 0,8 %, og raten av mild symptomatisk og asymptomatisk venstre ventrikkels dysfunksjon var 4,6 %.

Reversibiliteten av alvorlig CHF (definert som en sekvens av minst to etterfølgende LVEF verdier $\geq$ 50 % etter hendelsen) var tydelig for 71,4 % av pasientene behandlet med Herceptin. Reversibiliteten av mild symptomatisk og asymptomatisk venstre ventrikkels dysfunksjon ble demonstrert for 79,5 % av pasientene. Omtrent 17 % av hendelsene relatert til hjertedysfunksjon oppstod etter avsluttet behandling med Herceptin.

I de pivotale studiene ved metastaserende sykdom med Herceptin intravenøs formulering varierte forekomsten av nedsatt hjertefunksjon mellom 9 % og 12 % da det ble gitt sammen med paklitaksel, sammenlignet med 1 % - 4 % med paklitaksel alene. Ved monoterapi var frekvensen på 6 % - 9 %. Den høyeste frekvensen av nedsatt hjertefunksjon ble sett hos pasienter som ble behandlet samtidig med Herceptin og antracyklin/cyklofosfamid (27 %), og var signifikant høyere enn for antracyklin/cyklofosfamid (7 % -10 %) alene. I en påfølgende studie med prospektiv oppfølging av hjertefunksjon, var forekomsten av symptomatisk kongestiv hjertesvikt på 2,2 % hos pasienter som fikk Herceptin og docetaksel sammenlignet med 0 % hos pasienter som fikk docetaksel alene. De fleste pasientene (79 %) som utviklet nedsatt hjertefunksjon i disse studiene opplevde en forbedring ved medisinsk standardbehandling mot symptomatisk kongestiv hjertesvikt.

Infusjonsrelaterte reaksjoner, allergi-lignende reaksjoner og hypersensitivitet

Det er estimert at ca. 40 % av pasientene som er behandlet med Herceptin vil oppleve en form for infusjonsrelatert reaksjon. Likevel er de fleste infusjonsrelaterte reaksjoner milde til moderate i intensitet (NCI-CTC graderingssystem) og pleier å oppstå tidlig i behandlingen, f.eks. i løpet av første, andre og tredje infusjon og avtar i hyppighet i de påfølgende infusjonene. Reaksjonene inkluderer frysninger, feber, dyspné, hypotensjon, tung pust ("wheezing"), takykardi, redusert oksygenmetning, respiratorisk lidelse, utslett, kvalme, oppkast og hodepine (se pkt. 4.4). Frekvensen av infusjonsrelaterte reaksjoner av alle typer varierte mellom studiene avhengig av indikasjon, metodikk for datainnsamlingen og om trastuzumab ble gitt samtidig med kjemoterapi eller som monoterapi.

Alvorlige anafylaktiske reaksjoner som krever umiddelbar intervensjon kan oppstå, vanligvis i løpet av enten den første eller andre infusjonen med Herceptin (se pkt. 4.4), og har blitt assosiert med dødelig utfall.

Anafylaktiske reaksjoner har blitt observert i isolerte tilfeller.

Hematotoksisitet

Forekomst av febril nøytropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni og nøytropeni er svært vanlig. Hyppigheten av hypoprotrombinemi er ikke kjent. Risikoen for nøytropeni kan være noe økt når trastuzumab administreres i kombinasjon med docetaksel etter antracyklinbehandling.

Lungetoksisitet

Alvorlige pulmonære bivirkninger forekommer i forbindelse med bruk av Herceptin og har blitt assosiert med et dødelig utfall. Dette inkluderer, men er ikke begrenset til, lunge-infiltrater, akutt lungesviktsyndrom (ARDS), pneumoni, pneumonitt, pleural effusjon, pustevansker, akutt lungeødem og respirasjonssvikt (se pkt. 4.4).

Detaljer vedrørende mål for risikominimering i overensstemmelse med EUs risikohåndteringsplan er presentert under advarsler og forsiktighetsregler (se pkt. 4.4).

Immunogenisitet

I neoadjuvant-adjuvant studien (BO22227) hos kvinner med tidlig brystkreft utviklet 10,1 % (30/296) av pasientene som ble behandlet med Herceptin intravenøst, antistoffer mot trastuzumab, ved median oppfølging som oversteg 70 måneder. Nøytraliserende anti-trastuzumab antistoffer ble påvist i prøver fra 2 av 30 pasienter i behandlingsarmen med Herceptin intravenøst.

Den kliniske relevansen av disse antistoffene er ikke kjent. Tilstedeværelse av anti-trastuzumab-antistoffer hadde ingen innvirkning på farmakokinetikken, effekten (bestemt av pCR [patologisk komplett respons] og hendelsesfri overlevelse [EFS]) og sikkerheten bestemt ved forekomsten av administrasjonsrelaterte reaksjoner av Herceptin intravenøst.

Det finnes ingen data vedrørende immunogenisiteten av Herceptin fra pasienter med ventrikkeltkreft.

Bytte av behandling mellom Herceptin intravenøs og Herceptin subkutan formulering og omvendt

I studien MO22982 ble bytte av behandling mellom Herceptin intravenøs og Herceptin subkutan formulering undersøkt. Den primære hensikten var å evaluere pasienters preferanse for enten den intravenøse eller den subkutane administrasjonsmåten av trastuzumab. I studien ble 2 grupper (én fikk subkutan formulering i hetteglass og én fikk subkutan formulering i administrasjonssystem) undersøkt ved en to-armet overkrysningsstudie der 488 pasienter ble randomisert til en av to forskjellige tre ukers behandlingssekvenser med Herceptin (i.v. [syklus 1-4] → s.c. [syklus 5-8] eller s.c. [syklus 1-4] → i.v. [syklus 5-8]). Pasientene hadde enten aldri fått Herceptin intravenøs behandling (20,3 %) eller hadde tidligere fått intravenøs behandling (79,7 %). For sekvensen i.v. → s.c. (s.c. hetteglass og s.c. formulering i administrasjonssystem, kombinerte kohort), var forekomsten av bivirkninger (alle grader) før bytte (syklus 1-4) og etter bytte (syklus 5-8) på henholdsvis 53,8 % versus 56,4 %. For sekvensen s.c. → i.v. (s.c. hetteglass og s.c. formulering i administrasjonssystem, kombinert kohort) var forekomsten av bivirkninger (alle grader) før og etter bytte på henholdsvis 65,4 % versus 48,7 %. Før bytte av behandling (syklus 1-4) var forekomsten av alvorlige bivirkninger, grad 3 bivirkninger og seponering av behandling grunnet alvorlige bivirkninger lav (< 5 %), og tilsvarende lav etter bytte av behandling (syklus 5-8). Det ble ikke rapportert bivirkninger av grad 4 eller 5.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen erfaring med overdosering i kliniske studier. Enkeltdoser større enn 10 mg/kg, med Herceptin alene, er ikke gitt i kliniske studier. En vedlikeholdsdose på 10 mg/kg hver tredje uke etter en startdose på 8 mg/kg har blitt undersøkt i en klinisk studie hos pasienter med metastaserende ventrikkeltkreft. Doser opp til dette nivået ble godt tolerert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01X C03

Trastuzumab er et rekombinant humanisert IgG1 monoklonalt antistoff mot den humane epidermale vekstfaktor-reseptor 2 (HER2). Økt forekomst av HER2 sees i 20 % – 30 % av tilfellene av primær

brystkreft. Studier av HER2-positivitetsrater ved ventrikkelkreft ved bruk av immunohistokjemi (IHC) og fluorescens *in situ*-hybridisering (FISH) eller kromogen *in situ*-hybridisering (CISH) har vist at det er en bred variasjon i HER2-positivitet som varierer fra 6,8 % til 34,0 % for IHC og 7,1 % til 42,6 % for FISH. Studier indikerer at brystkreftpasienter med tumorer med økt forekomst av HER2 har kortere sykdomsfri overlevelsestid enn pasienter med tumorer uten økt forekomst av HER2. Den ekstracellulære delen av reseptoren (ECD, p105) kan utskilles i blodet og måles i serum.

Virkningsmekanisme

Trastuzumab bindes med høy affinitet og spesifisitet til sub-domenet IV, en juxta-membran region av HER2 sitt ekstracellulære domene. Binding av trastuzumab til HER2 hemmer ligand-uavhengig HER2 signalisering og hindrer den proteolytiske spaltningen av det ekstracellulære domene, en aktiveringsmekanisme for HER2. Som et resultat har trastuzumab, både i *in vitro* forsøk og i dyreforsøk, vist å hemme proliferasjonen av humane tumorceller med økt forekomst av HER2. Dessuten er trastuzumab en potent påvirker av antistoff-avhengige cellemediert cytotoxisitet (ADCC). *In vitro* er trastuzumab-mediert ADCC påvist i høyere grad for kreftceller med økt forekomst av HER2 enn for kreftceller uten økt forekomst av HER2.

Påvisning av HER2-overuttrykk eller HER2-genamplifisering

Påvisning av HER2-overuttrykk eller HER2-genamplifisering ved brystkreft

Herceptin bør kun brukes til behandling av pasienter med tumorer som har økt forekomst av HER2 eller HER2 gen-amplifisering målt med en nøyaktig og validert metode. Økt forekomst av HER2 skal påvises ved hjelp av immuno-histokjemisk (IHC) basert vurdering av fiksert tumorvev (se pkt. 4.4). HER2 gen-amplifisering skal påvises ved hjelp av fluorescens *in situ* hybridisering (FISH) eller kromogen *in situ* hybridisering (CISH) på fikserte vevsprøver fra tumor. Pasienter er egnet for Herceptin-behandling dersom de viser høy HER2 forekomst, beskrevet som immuno-histokjemisk score 3+ eller positivt testresultat for FISH eller CISH.

For å sikre nøyaktige og reproducerbare resultater, må testingen foretas av spesialisert laboratorium med validerte testprosedyrer.

Anbefalt poengsystem for å evaluere IHC resultater er angitt i tabell 2:

Tabell 2: Anbefalt poengsystem for å evaluere IHC farging ved brystkreft

Score	Fargingsmønster	Vurdering av HER2-overuttrykk
0	Ingen farging observert, eller membranfarging er observert i < 10 % av tumorcellene	Negativ
1+	Svak, nesten usynlig membranfarging av > 10 % av tumorcellene. Bare deler av cellemembranene er farget.	Negativ
2+	Svak til moderat fullstendig membranfarging av > 10 % av tumorcellene	Tvetydig
3+	Sterk fullstendig membranfarging av > 10 % av tumorcellene	Positiv

FISH testen er vanligvis positiv hvis forholdet mellom HER2 gen-kopier og kromosom 17 er større enn eller lik 2, eller hvis det er mer enn 4 HER2 genkopier pr tumorcelle hvis kromosom 17 ikke benyttes som kontroll.

CISH testen er vanligvis positiv hvis det er mer enn 5 HER2 gen-kopier pr nukleus i mer enn 50 % av tumorcellene.

Det henvises til pakningsvedleggene for validerte FISH og CISH tester for fullstendig instruksjon om bruk og fortolkning av testresultater. Offisielle anbefalinger kan også foreligge.

For andre målemetoder som kan benyttes for bestemmelse av HER2 protein eller gen-amplifisering, bør analysene kun foretas i laboratorier som utfører validerte metoder i henhold til nyeste viten på området. Slike målemetoder må være klart presise og nøyaktige nok til å kunne påvise økt forekomst av HER2, og må kunne skille på om økt forekomst er moderat (i samsvar med 2+) eller stor (i samsvar med 3+).

Påvisning av økt forekomst av HER2 eller HER2-genamplifisering ved ventrikkelforstørrelse

Kun en nøyaktig og validert målemetode bør brukes til å påvise økt forekomst av HER2 eller HER2-gen-amplifisering. IHC anbefales som første testmetode. Ved tilfeller der status for HER2-gen-amplifisering også er nødvendig, må det brukes en teknikk basert på sølvfarging eller fluorescens *in situ* hybridisering (SISH eller FISH). SISH-teknologi anbefales imidlertid, for å muliggjøre en parallell evaluering av tumorhistologi og - morfologi. For å sikre validering av testprosedyrer samt nøyaktige og reproducerbare resultater må HER2-testing foretas i et laboratorium med medarbeidere som har erfaring med slike tester. Fullstendige instruksjoner for gjennomføring av målemetoden og tolking av resultatene bør hentes fra produktinformasjonen som leveres sammen med HER2-analysene som benyttes.

I ToGA-studien (BO18255) ble pasienter med tumorer som var enten IHC3+- eller FISH-positive definert som HER2-positive. Disse pasientene ble inkludert i studien. De gunstige effektene var, basert på resultatene av den kliniske studien, i stor grad begrenset til pasienter med høyeste nivå av HER2-protein-overekspressjon, definert som immuno-histokjemisk score 3+, eller immuno-histokjemisk score 2+ sammen med positivt FISH testresultat.

I en metode-sammenligningsstudie (studie D008548) ble en høy grad av samsvar (> 95 %) observert for SISH og FISH teknikker for påvisning av HER2 genamplifisering hos pasienter med ventrikkelforstørrelse.

Økt forekomst av HER2 skal påvises ved hjelp av immuno-histokjemisk (IHC) basert vurdering av fiksert tumorvev. HER2-genamplifisering skal påvises ved hjelp av *in situ*-hybridisering, ved bruk av enten SISH eller FISH på fiksert tumorvev.

Anbefalt poengsystem for å evaluere IHC-resultater er angitt i tabell 3:

Tabell 3: Anbefalt poengsystem for å evaluere IHC farging ved ventrikkelforstørrelse

Score	Kirurgiske prøver – fargingsmønster	Biopsiprøver – fargingsmønster	Vurdering av HER2-overuttrykk
0	Ingen reaktivitet eller membranreaktivitet i < 10 % av cellene	Ingen reaktivitet eller membranreaktivitet i noen tumorceller	Negativ
1+	Svak / nesten usynlig membranreaktivitet i ≥ 10 % av cellene, reaktivitet kun i deler av cellemembranene	Tumorcelleklase med svak / nesten usynlig membranreaktivitet, uavhengig av prosentandel fargede tumorceller	Negativ
2+	Svak til moderat komplett, basolateral eller lateral membranreaktivitet i ≥ 10 % av tumorcellene	Tumorcelleklase med svak til moderat, komplett, basolateral eller lateral membranreaktivitet, uavhengig av prosentandel fargede tumorceller	Tvetydig
3+	Sterk komplett, basolateral eller lateral membranreaktivitet i ≥ 10 % av tumorcellene	Tumorcellekluster med en sterk komplett, basolateral eller lateral membranreaktivitet, uavhengig av prosentandel fargede tumorceller	Positiv

Generelt, er SISH- eller FISH -testen vanligvis positiv hvis forholdet mellom HER2-genkopier per tumorcelle og kromosom 17 er større enn eller lik 2.

Klinisk effekt og sikkerhet

Metastatisk brystkreft

Herceptin har blitt brukt i kliniske studier som monoterapi for pasienter med metastatisk brystkreft som har tumorer med overekspresjon av HER2 og som har feilet en eller flere ganger på kjemoterapiregimer for deres metastatiske sykdom (Herceptin alene).

Herceptin har også blitt brukt i kombinasjon med paklitaksel eller docetaksel for behandlingen av pasienter som ikke har mottatt kjemoterapi for deres metastatiske sykdom. Pasienter som tidligere har mottatt antrasyclyn-basert adjuvant kjemoterapi ble behandlet med paklitaksel (175 mg/m² infusjon gitt over 3 timer) med eller uten Herceptin. I registreringsstudien med docetaksel (100 mg/m² infusjon gitt over 1 time) med eller uten Herceptin, hadde 60 % av pasientene mottatt tidligere antracyclin-basert adjuvant kjemoterapi. Pasienter ble behandlet med Herceptin inntil progresjon av sykdommen.

Effekten av Herceptin i kombinasjon med paklitaksel hos pasienter som ikke tidligere hadde mottatt adjuvant antracyclin har ikke blitt studert. Herceptin pluss docetaksel hadde imidlertid effekt hos pasienter enten de hadde mottatt tidligere adjuvant antracyclin eller ikke.

Testmetoden for HER2-overuttrykk som ble brukt til å bestemme om pasientene kunne inkluderes i de pivotale kliniske studiene for Herceptin som monoterapi og Herceptin pluss paklitaksel, var immunohistokjemisk farging av HER2 med de murine monoklonale antistoffene CB11 og 4D5 av fiksert materiale fra bryst-tumorer. Disse vevsprøvene ble fiksert med formalin eller Bouin's fikseringsvæske. Denne utprøvende kliniske studieanalysen ble utført i et sentralt laboratorium og vurdert på en skala fra 0 til 3+. Pasienter klassifisert med farging på skalaen 2+ eller 3+ ble inkludert, mens de med farging på skalaen 0 eller 1+ ble ekskludert. Over 70 % av pasientene som ble inkludert hadde 3+ overuttrykk. Dataene viste at nytten var større for de pasientene som hadde høyere nivå av HER2-overuttrykk (3+).

Hovedtestmetoden for å bestemme HER2-positivitet i den pivotale kliniske studien med docetaksel, med eller uten Herceptin, var immunohistokjemi. En minoritet av pasientene ble testet med fluorescens *in-situ* hybridisering (FISH). I denne studien, hadde 87 % av pasientene sykdom som var IHC3+, og 95 % av pasientene inkludert hadde sykdom som var IHC3+ og/eller FISH-positiv.

Ukentlig dosering ved metastatisk brystkreft

Tabell 4 sammenfatter effektresultatene fra monoterapi og kombinasjonsbehandling:

Tabell 4: Effektresultater fra studier med monoterapi og kombinasjonsbehandling

Parameter	Monoterapi	Kombinasjonsbehandling			
	Herceptin ¹ N=172	Herceptin pluss paklitaksel ² N=68	Paklitaksel ² N=77	Herceptin pluss docetaksel ³ N=92	Docetaksel ³ N=94
Responstrate (95 % KI)	18 % (13-25)	49 % (36-61)	17 % (9-27)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Median varighet av respons (måneder) (95 % KI)	9,1 (5,6-10,3)	8,3 (7,3-8,8)	4,6 (3,7-7,4)	11,7 (9,3-15,0)	5,7 (4,6-7,6)
Median TTP (måneder) 95 % KI	3,2 (2,6-3,5)	7,1 (6,2-12,0)	3,0 (2,0-4,4)	11,7 (9,2-13,5)	6,1 (5,4-7,2)
Median overlevelse (måneder) (95 % KI)	16,4 (12,3-ne)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	31,2 (27,3-40,8)	22,74 (19,1-30,8)

TTP = tid til progresjon “ne” angir at verdien ikke kunne beregnes eller ennå ikke var nådd.

¹ Studie H0649g: Undergruppe av ICH3+ pasienter

² Studie H0648g: Undergruppe av ICH3+ pasienter

³ Studie M77001: Fullstendig analyse (“intent-to-treat”), resultater etter 24 måneder

Kombinasjonsbehandling med Herceptin og anastrozol

Herceptin er blitt undersøkt i kombinasjon med anastrozol som førstelinjebehandling av metastatisk brystkreft hos postmenopausale pasienter med HER2 overekspresjon og som er hormonreseptor positiv (dvs østrogenreseptor (ER) og/eller progesteronreseptor (PR)). Progresjonsfri overlevelse var doblet i Herceptin pluss anastrozolarmen sammenliknet med anastrozol (4,8 måneder kontra 2,4 måneder). Andre parametere hvor forbedring ble sett for kombinasjonen var: totalrespons (16,5 % versus 6,7 %); “clinical benefit rate” (42,7 % versus 27,9 %); tid til progresjon (4,8 måneder versus 2,4 måneder). For tid til respons og responsvarighet kunne det ikke dokumenteres noen forskjell mellom armene. Median total overlevelse ble økt med 4,6 måneder hos pasientene i kombinasjonsarmen. Forskjellen var ikke statistisk signifikant, men mer enn halvparten av pasientene i anastrozolarmen byttet etter sykdomsprogresjon over til et regime hvor Herceptin inngikk.

Dosering hver tredje uke ved metastatisk brystkreft

Effektdataene fra studiene med ikke-komparativ monoterapi og kombinasjonsbehandling er oppsummert i tabell 5:

Tabell 5: Effektrésultater fra studiene med ikke-komparativ monoterapi og kombinasjonsbehandling

Parameter	Monoterapi		Kombinasjonsbehandling	
	Herceptin ¹ N=105	Herceptin ² N=72	Herceptin pluss paklitaksel ³ N=32	Herceptin pluss docetaksel ⁴ N=110
Responsrate (95 % KI)	24 % (15 - 35)	27 % (14 - 43)	59 % (41-76)	73 % (63-81)
Median varighet av respons (månedér) (område)	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 (månedér) (95 % KI)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11-16)
Median overlevelse (månedér) (95 % KI)	ne	ne	ne	47,3 (32-ne)

TTP = tid til progresjon; "ne" indikerer at det ikke kunne estimeres eller ikke enda var nådd

¹ Studie WO16229: startdose på 8 mg/kg, etterfulgt av 6 mg/kg hver 3. uke

² Studie MO16982: startdose på 6 mg/kg ukentlig i 3 uker, etterfulgt av 6 mg/kg hver 3. uke

³ Studie BO15935

⁴ Studie MO16419

Målgorgan for progresjon

Frekvensen av progresjon i lever var signifikant redusert hos pasienter behandlet med kombinasjonen av Herceptin og paklitaksel, sammenlignet med paklitaksel alene (21,8 % versus 45,7 %; $p=0,004$). Flere pasienter behandlet med Herceptin og paklitaksel hadde progresjon i sentralnervesystemet enn de som ble behandlet med paklitaksel alene (12,6 % versus 6,5 %; $p=0,377$).

Brystkreft i tidlig stadium (adjuvant)

Brystkreft i tidlig stadium er definert som primært invasivt karsinom i brystet, uten metastaser. Som adjuvant behandling ble Herceptin undersøkt i 4 store multisenter, randomiserte studier.

- BO16348 studien var designet for å sammenligne ett og to år med Herceptin-behandling hver 3. uke versus observasjon hos pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft etter kirurgi, etablert kjemoterapi og stråleterapi (hvis aktuelt). I tillegg ble det gjort en sammenligning av Herceptin-behandling i to år versus ett år. Pasientene som var randomisert til Herceptin fikk en initial startdose på 8 mg/kg, etterfulgt av 6 mg/kg hver tredje uke i enten ett år eller to år.
- NSABP B-31 og NCCTG N9831 studiene ble analysert samlet, og var designet for å undersøke den kliniske effekten av å kombinere Herceptin-behandling i kombinasjon med paklitaksel etter doksorubicin og cyklofosfamid (AC) kjemoterapi. NCCTG N9831 studien undersøkte også Herceptin gitt sekvensielt, altså etter AC → paklitaksel (P) kjemoterapi hos pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft etter kirurgi.
- BCIRG 006 studien var designet for å undersøke kombinasjonen av Herceptin-behandling med docetaksel, enten etter AC kjemoterapi eller i kombinasjon med docetaksel og karboplatin hos pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft etter kirurgi.

I HERA-studien var brystkreft i tidlig stadium begrenset til operabel, primær, invasiv adenokarsinom i brystet, med positive lymfeknuter i armhulen eller negative lymfeknuter i armhulen med tumorstørrelse på minst 1 cm i diameter.

I samleanalysen av studiene NSABP B-31 og NCCTG N9831, var brystkreft i tidlig stadium begrenset til kvinner med operabel, høy risiko brystkreft definert som HER2-positiv og positive lymfeknuter i armhulen eller HER2 positiv og negative lymfeknuter og høy risiko egenskaper (tumorstørrelse > 1 cm og østrogenreseptor (ER) negativ eller tumorstørrelse > 2 cm, uavhengig av hormonreseptorstatus).

I BCIRG 006 studien var HER2-positiv, brystkreft i tidlig stadium begrenset til enten lymfeknute positive eller lymfeknute negative pasienter med høy risiko (definert som negativ (pN0) lymfeknutestatus, og minst en av følgende faktorer: tumorstørrelse over 2 cm, østrogenreseptor og progesteronreseptor negativ, histologisk og/eller nukleær grad 2-3 eller alder < 35 år).

Effektdataene fra BO16348 studien etter 12 måneder* og 8 år** median oppfølgingstid er oppsummert i tabell 6:

Tabell 6: Effektrésultatér fra BO16348 studien

Parameter	Median oppfølgingstid 12 måneder*		Median oppfølgingstid 8 år**	
	Observasjon N=1693	Herceptin 1 år N = 1693	Observasjon N= 1697***	Herceptin 1 år N = 1702***
Sykdomsfri overlevelse				
- antall pasienter med hendelse	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- antall pasienter uten hendelse	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
P-verdi versus observasjon	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio versus observasjon	0,54		0,76	
Residiv-fri overlevelse				
- antall pasienter med hendelse	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- antall pasienter uten hendelse	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
P-verdi versus observasjon	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio versus observasjon	0,51		0,73	
Avmålt sykdomsfri overlevelse				
- antall pasienter med hendelse	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- antall pasienter uten hendelse	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
P-verdi versus observasjon	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio versus observasjon	0,50		0,76	
Total overlevelse (død)				
- antall pasienter med hendelse	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- antall pasienter uten hendelse	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
P-verdi versus observasjon	0,24		0,0005	
Hazard Ratio versus observasjon	0,75		0,76	

*Ko-primært endepunkt av DFS ved 1 år versus observasjon møtte pre-definert statistisk grense

**Endelig analyse (inkludert crossover for 52 % av pasientene fra observasjonsarmen til Herceptin)

*** Det er et avvik i total utvalgsstørrelse pga. et lite antall pasienter som ble randomisert etter cut-off datoen for 12-måneders median oppfølgingsanalyse

Effektrésultatene fra interim effektanalysen krysset pre-spesifisert statistisk grense i protokollen ved sammenligning av 1 år med Herceptin versus observasjon. Etter en median oppfølgingstid på 12 måneder, var hazard ratio (HR) for sykdomsfri overlevelse (DFS) lik 0,54 (95 % KI 0,44, 0, 67) som overføres til en absolutt nytteverdi i form av 2 års sykdomsfri overlevelse på 7,6 prosentpoeng (85,8 % versus 78,2 %) i favør av Herceptin-gruppen.

En endelig analyse ble utført etter en median oppfølgingstid på 8 år, som viste at 1 års Herceptin-behandling er assosiert med en 24 % risikoreduksjon i forhold til observasjon (HR = 0,76, 95 % KI 0,67, 0,86). Dette overføres til en absolutt nytteverdi i form av 8 års sykdomsfri overlevelse på 6,4 prosentpoeng i favør av 1 års Herceptin-behandling.

I denne endelige analysen, viste forlenget Herceptin-behandling over to år ingen ekstra nytteverdi fremfor behandling i 1 år [DFS HR i "intent to treat" (ITT) populasjonen for to år versus 1 år = 0,99 (95 % KI: 0,87, 1,13), p-verdi = 0,90 og OS HR = 0,98 (0,83, 1,15), p-verdi = 0,78]. Frekvensen av asymptomatisk hjertesvikt økte i den 2-årige behandlingsarmen (8,1 % versus 4,6 % i den 1-årige behandlingsarmen). Flere pasienter opplevde minst én grad 3 eller 4 bivirkning i den 2-årige behandlingsarmen (20,4 %) sammenlignet med den 1-årige behandlingsarmen (16,3 %).

I NSABP B-31 og NCCTG N9831 studiene ble Herceptin administrert i kombinasjon med paklitaksel, etter AC kjemoterapi.

Doksorubicin gitt samtidig med cyklofosfamid ble administrert slik:

- intravenøs bolus doksorubicin, 60 mg/ m², gitt hver tredje uke i 4 sykler.
- intravenøs cyklofosfamid, 600 mg/ m² over 30 minutter, gitt hver tredje uke i 4 sykler.

Paklitaksel, i kombinasjon med Herceptin, ble administrert slik:

- intravenøs paklitaksel - 80 mg/m² som en kontinuerlig intravenøs infusjon, gitt hver uke i 12 uker
- eller
- intravenøs paklitaksel - 175 mg/m² som en kontinuerlig intravenøs infusjon, gitt hver tredje uke i 4 sykler (dag 1 i hver syklus).

Effektresultatene fra samleanalysen av NSABP B-31 og NCCTG 9831 studiene, ved tidspunktet for den endelige analysen av DFS*, er oppsummert i tabell 7. Median oppfølgingstid var 1,8 år for pasienter i AC→P armen og 2,0 år for pasienter i AC→PH armen.

Tabell 7: Sammendrag av effektresultater fra samleanalysen av NCCTG 9831 og NSABP B31studiene ved tidspunktet for den endelige analysen av DFS*

Parameter	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Hazard Ratio vs AC→P (95 % KI) p-verdi
Sykdomsfri overlevelse			
Antall pasienter med hendelse (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) p<0,0001
Utvikling av fjernmetastaser			
Antall pasienter med hendelse	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p<0,0001
Dødsfall:			
Antall pasienter med hendelse	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p=0,014**

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

* Ved median oppfølgingstid på 1,8 år for pasienter i AC →P armen og 2,0 år for pasienter i AC→PH armen

** P-verdi for OS krysset ikke pre-spesifisert statistisk grense for sammenligning av AC →PH versus AC→P

For det primære endepunktet, sykdomsfri overlevelse (DFS), ga tillegg av Herceptin til kjemoterapien paklitaksel en 52 % reduksjon i risiko for tilbakefall av sykdommen. Hazard ratioen fører videre til en absolutt effektforskjell ved 3 års sykdomsfri overlevelse på 11,8 prosentpoeng (87,2 % versus 75,4 %) i favør av AC→PH (Herceptin) armen.

Ved sikkerhetsoppdatering etter 3,5-3,8 års median oppfølgingstid, bekrefter igjen en DFS analyse størrelsesordenen av effekt vist i den endelige analysen av DFS. Til tross for cross-over til Herceptin i kontrollarmen, resulterte tillegg av Herceptin til paklitaksel kjemoterapi i en 52 % redusert risiko for

tilbakefall av sykdom. Tillegg av Herceptin til paklitaksel kjemoterapi resulterte også i en 37 % redusert risiko for død.

Den endelige samleanalysen av OS i NSABP B-31 og NCCTG N9831-studiene ble utført da 707 dødsfall hadde inntruffet (median oppfølging på 8,3 år i AC→PH gruppen). Behandling med AC →PH resulterte i en statistisk signifikant forbedring i OS sammenlignet med AC →P (stratifisert HR = 0,64, 95 % KI [0,55, 0,74], log-rank p-verdi < 0,0001). Etter åtte år ble overlevelse estimert til 86,9 % i AC →PH armen og 79,4 % i AC →P armen, en absolutt fordel på 7,4 % (95 % KI 4,9 %, 10,0 %).

De endelige OS resultatene fra samleanalysen av NSABP B-31 og NCCTG N9831 studiene er oppsummert i tabell 8 nedenfor:

Tabell 8: Endelig analyse av totaloverlevelse fra samleanalysen av NSABP B-31 og NCCTG N9831 studiene

Parameter	AC→P (N = 2032)	AC→PH (N = 2031)	P-verdi versus AC→P	Hazard Ratio versus AC→P (95 % KI)
Dødsfall: Antall pasienter med hendelse (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

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

En analyse av DFS ble også utført samtidig med endelig analyse av OS fra samleanalysen for studiene NSABP B-31 og NCCTG N9831. De oppdaterte DFS analyseresultatene (stratifisert HR = 0,61; 95% KI [0,54, 0,69]) viste en liknende DFS nytteverdi sammenlignet med den endelige primære DFS analysen, til tross for at 24,8% av pasientene i AC→P armen krysset over til å motta Herceptin. Etter 8 år var raten for sykdomsfri overlevelse estimert til å være 77,2 % (95% KI: 75,4, 79,1) i AC→PH armen, en absolutt nytteverdi på 11,8 % sammenlignet med AC→P armen.

I BCIRG 006 studien ble Herceptin administrert enten i kombinasjon med docetaksel, etter AC kjemoterapi (AC→DH), eller i kombinasjon med docetaksel og karboplatin (DCarbH).

Docetaksel ble administrert slik:

- intravenøs docetaksel - 100 mg/m² som en intravenøs infusjon over 1 time, gitt hver tredje uke i 4 sykler (dag 2 av første docetaksel sykklus, så dag 1 for etterfølgende sykler)

eller

- intravenøs docetaksel - 75 mg/m² som en intravenøs infusjon over 1 time, gitt hver tredje uke i 6 sykler (dag 2 ved sykklus 1, så dag 1 i etterfølgende sykler)

som var etterfulgt av:

- karboplatin – dosert etter AUC = 6 mg/ml/minutt, administrert ved intravenøs infusjon over 30-60 minutter, gjentatt hver tredje uke i tilsammen seks sykler.

Herceptin ble administrert ukentlig i kombinasjon med kjemoterapi og deretter hver tredje uke i totalt 52 uker.

Effektresultatene fra BCIRG 006 er oppsummert i tabell 9 og 10. Median oppfølgingstid var 2,9 år i AC→D armen og 3,0 år i hver av AC→DH og DCarbH armene.

Tabell 9: Oversikt over effektanalyser BCIRG 006 AC→D versus AC→DH

Parameter	AC→D (N=1073)	AC→DH (N=1074)	Hazard Ratio vs AC→D (95 % KI) p-verdi
Sykdomsfri overlevelse Antall pasienter med hendelse	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p<0,0001
Utvikling av fjernmetastaser Antall pasienter med hendelse	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p<0,0001
Dødsfall Antall pasienter med hendelse	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p=0,0024

AC→D = doksorubicin pluss cyklofosamid, etterfulgt av docetaxsel; AC→DH = doksorubicin pluss cyklofosamid, etterfulgt av docetaxsel pluss trastuzumab; KI = konfidensintervall

Tabell 10: Oversikt over effektanalyser BCIRG 006 AC→D versus DCarbH

Parameter	AC→D (N=1073)	DCarbH (N=1074)	Hazard Ratio vs AC→D (95 % KI) ^a
Sykdomsfri overlevelse Antall pasienter med hendelse	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p=0,0003
Utvikling av fjernmetastaser Antall pasienter med hendelse	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p=0,0008
Dødsfall Antall pasienter med hendelse	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p=0,0182

AC→D = doksorubicin pluss cyklofosamid, etterfulgt av docetaxsel; DCarbH = docetaxsel, karboplatin og trastuzumab; KI = konfidensintervall

I BCIRG 006 studien viser hazard ratio for det primære endepunktet, sykdomsfri overlevelse, en absolutt effektforskjell ved 3 års sykdomsfri overlevelse, på 5,8 prosentpoeng (86,7 % versus 80,9 %) i favør av AC→DH (Herceptin) armen og 4,6 prosentpoeng (85,5 % versus 80,9 %) i favør av DCarbH (Herceptin) armen, sammenlignet med AC→D.

I BCIRG 006 studien, 213/1075 pasienter i DCarbH (TCH) armen, 221/1074 pasienter i AC→DH (AC→TH) armen, og 217/1073 i AC→D (AC→T) armen, hadde en Karnofsky funksjonsstatus ≤ 90 (enten 80 eller 90). Ingen forskjell i sykdomsfri overlevelse (DFS) ble konstatert i denne undergruppen av pasienter (hazard ratio = 1,16, 95 % KI [0,73, 1,83] for DCarbH (TCH) versus AC→D (AC→T); hazard ratio 0,97, 95 % KI [0,60, 1,55] for AC→DH (AC→TH) versus AC→D).

I tillegg ble en post-hoc forsøksanalyse utført med dataene fra samleanalysen NSABP B-31/NCCTG N9831 og BCIRG006 studiene som sammenfattet sykdomsfri overlevelse og symptomatiske hjertehendelser og oppsummert i tabell 11:

Tabell 11: Resultater fra post-hoc forsøksanalyse utført med dataene fra samleanalysen NSABP B-31/NCCTG N9831* og BCIRG 006 studiene som sammenfattet sykdomsfri overlevelse og symptomatiske hjertehendelser

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 og NCCTG N9831)	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Primære effektanalyser sykdomsfri overlevelse Hazard ratio (95 % KI) p-verdi	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
Langtidsoppfølging effektanalyser** sykdomsfri overlevelse Hazard ratio (95% KI) p-verdi	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=0,0001
Post-hoc forsøksanalyser med sykdomsfri overlevelse og symptomatiske hjertehendelser Langtidsoppfølging** Hazard ratio (95 % KI)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

A: doksorubicin; C: cyklofosamid; P: paklitaksel; D: docetaksel; Carb: karboplatin; H: trastuzumab

KI = konfidensintervall

* Ved tidspunktet for den endelige analysen av DFS. Median oppfølgingstid var på 1,8 år for pasienter i AC →P armen og 2,0 år for pasienter i AC→PH armen

** Median varighet av langtidsoppfølging for samlet analyse av kliniske studier var 8,3 år (område: 0,1 til 12,1) for AC → PH armen og 7,9 år (område: 0,0 til 12,2) for AC → P armen. Median varighet av langtidsoppfølging av BCIRG 006 studien var 10,3 år i både AC → D armen (område: 0,0 til 12,6) og DCarbH armen (område: 0,0 til 13,1), og var 10,4 år (område: 0,0 til 12,7) i AC → DH armen.

Brystkreft i tidlig stadium (neoadjuvant-adjuvant)

Så langt, finnes det ikke tilgjengelige resultater som sammenligner effekten av Herceptin administrert med kjemoterapi i adjuvant behandling med det som er oppnådd i neoadjuvant/adjuvant behandling.

Den randomiserte multisenterstudien MO16432, ble utformet for å undersøke den kliniske effekten av Herceptin administrert samtidig med neoadjuvant kjemoterapi som inkluderte både et antracyklin og et taksan, og etterfulgt av adjuvant Herceptin, opp til en total behandlingsvarighet på ett år. Studien rekrutterte pasienter med nylig diagnostisert lokalavansert (stadium III) eller inflammatorisk brystkreft. Pasienter med HER2+ tumor ble randomisert til å få enten neoadjuvant kjemoterapi samtidig med neoadjuvant-adjuvant Herceptin, eller neoadjuvant kjemoterapi alene.

I MO16432 studien ble Herceptin (8 mg/kg startdose, etterfulgt av 6 mg/kg vedlikeholdsdose hver 3. uke) administrert samtidig med 10 sykluser neoadjuvant kjemoterapi. Denne kjemoterapien var

som følger:

- Doksorubicin 60 mg/m² og paklitaksel 150 mg/m², administrert hver 3. uke i 3 sykluser,

etterfulgt av

- Paklitaksel 175 mg/m² administrert hver 3. uke i 4 sykluser,

etterfulgt av

- CMF på dag 1 og 8 hver 4. uke i 3 sykluser

som etter kirurgi ble etterfulgt av

- tilleggssykluser av adjuvant Herceptin (for å komplettere ett års behandling)

Effekteresultatene fra studie MO16432 er oppsummert i tabell 12. Gjennomsnittlig varighet av oppfølging i Herceptin-armen var 3,8 år.

Tabell 12: Effekteresultater fra MO16432

Parameter	Kjemo + Herceptin (n=115)	Kun kjemo (n=116)	
Hendelsefri overlevelse			Hazard Ratio (95 % KI)
Antall pasienter med hendelse	46	59	0,65 (0,44, 0,96) p=0,0275
Komplett histo-patologisk respons* (95 % KI)	40 % (31,0, 49,6)	20,7 % (13,7, 29,2)	P=0,0014
Totaloverlevelse			Hazard Ratio (95 % KI)
Antall pasienter med hendelse	22	33	0,59 (0,35, 1,02) p=0,0555

* definert som fravær av enhver invasiv kreft både i brystet og i lymfeknuter i armhulen

En absolutt nytteverdi på 13 prosentpoeng i favør av Herceptin-armen var estimert i form av 3-års hendelsefri overlevelseshastighet (65 % versus 52 %).

Metastatisk ventrikkeltkreft

Herceptin er blitt undersøkt i en randomisert, åpen fase III-studie, ToGA (BO18255), i kombinasjon med kjemoterapi versus kjemoterapi alene.

Kjemoterapi ble administrert slik:

- kapecitabin - 1000 mg/m² oralt to ganger daglig i 14 dager hver 3. uke gjennom 6 sykluser (ettermiddag dag 1 til morgen dag 15 i hver syklus)

eller

- intravenøs 5-fluorouracil - 800 mg/m²/dag som kontinuerlig intravenøs infusjon i løpet av 5 dager, gitt hver 3. uke gjennom 6 sykluser (dag 1 til 5 i hver syklus)

Begge ble administrert sammen med:

- cisplatin - 80 mg/m² hver 3. uke gjennom 6 sykluser på dag 1 av hver syklus.

Effektresultatene fra BO18225 studien er oppsummert i tabell 13:

Tabell 13: Effektresultater fra BO18225

Parameter	FP N = 290	FP+H N = 294	HR (95 % KI)	p-verdi
Total overlevelse, median måneder	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Progresjonsfri overlevelse, median måneder	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Tid til sykdomsprogresjon, median måneder	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
Total responsrate, %	34,5 %	47,3 %	1,70 ^a (1,22, 2,38)	0,0017
Varighet av responsen, median måneder	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	< 0,0001

FP+H: Fluoropyrimidin/cisplatin + Herceptin

FP: Fluoropyrimidin/cisplatin

^a Oddsratio

Pasienter som var tidligere ubehandlet for HER2-positiv, inoperabel, lokal, avansert eller residiv og/eller metastatisk adenokarsinom i magen eller den gastroøsofageale overgangen og ikke var mottagelige for kurativ behandling, ble rekruttert til studien. Primært endepunkt var total overlevelse, definert som tid fra dato for randomisering til dato for død av enhver årsak. Ved analysetidspunktet var totalt 349 randomiserte pasienter døde: 182 pasienter (62,8 %) i kontrollarmen og 167 pasienter (56,8 %) i behandlingsarmen. Flesteparten av dødsfallene skyldtes hendelser relatert til den underliggende kreftsykdommen.

Post-hoc subgruppeanalyser indikerte at positiv behandlingseffekt i stor grad er begrenset til måltumorer med høyere nivå av HER2-protein (IHC 2+/FISH+ eller IHC 3+). Median total overlevelse for gruppen med høy ekspresjon av HER2, var 11,8 måneder versus 16 måneder, HR 0,65 (95 % KI 0,51-0,83) og median progresjonsfri overlevelse var 5,5 måneder versus 7,6 måneder, HR 0,64 (95 % KI 0,51-0,79) for henholdsvis FP versus FP+H. For total overlevelse var HR 0,75 (95 % KI 0,51-1,11) i IHC 2+/FISH+ -gruppen og HR var 0,58 (95 % KI 0,41 – 0,81) i IHC 3+/FISH+ -gruppen.

I en undersøkende subgruppe-analyse utført i ToGA- studien (BO18255) var det tilsynelatende ingen fordel for total overlevelse ved tillegg av Herceptin hos pasienter med ECOG PS 2 ved initial [HR 0,96 (95 % KI 0,51-1,79)], ikke målbar [HR 1,78 (95 % KI 0,87-3,66)] og lokal avansert sykdom [HR 1,20 (95 % KI 0,29-4,97)].

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Herceptin i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved bryst- og ventrikkeltkreft (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til trastuzumab ble undersøkt i en populasjonsanalyse på samlede farmakokinetiske data fra totalt 1582 personer, inkludert pasienter med HER2 positiv metastatisk brystkreft (MBC), brystkreft i tidlig stadium (EBC), avansert ventrikkeltkreft (AGC) eller andre krefttyper, og friske frivillige i 18 fase I, II og III studier som fikk Herceptin i.v. En to-kompartiment modell med parallell lineær og ikke-lineær eliminasjon fra det sentrale kompartiment beskrev konsentrasjon-tidsprofilen for trastuzumab. På grunn av ikke-lineær eliminasjon, økte total clearance med redusert konsentrasjon. Derfor kunne ingen fast verdi for halveringstiden av trastuzumab utledes. MBC- og EBC pasienter hadde lignende farmakokinetiske parametre (f.eks clearance (CL), det sentrale kompartimentvolumet (V_c) og populasjonspredikert eksponering ved likevekt (steady-state)

($C_{\min}$, $C_{\max}$ og AUC). Lineær clearance var 0,136 liter/dag for MBC, 0,112 liter/dag for EBC og 0,176 liter/dag for AGC. De ikke-lineære eliminasjons- parameterverdiene var 8,81 mg/dag til for maksimal eliminasjonshastighet ($V_{\max}$) og 8,92 mikrog/milliliter for til Michaelis - Menten konstant (K_m) for MBC-, EBC- og AGC-pasienter. Volumet på det sentrale kompartiment var 2,62 liter for pasienter med MBC og EBC, og 3,63 liter for pasienter med AGC. I den endelige farmakokinetiske populasjonsanalysemodellen, ble kroppsvekt, serum aspartataminotransferase og albumin, i tillegg til type primær tumor, identifisert som statistisk signifikante kovariater som påvirker eksponeringen av trastuzumab. Omfanget av effekten av disse variablene på trastuzumabeksponering antyder imidlertid at det er usannsynlig at disse kovariatene har en klinisk relevant effekt på trastuzumabkonsentrasjoner.

Predikerte farmakokinetiske eksponeringsverdier i populasjonen (median med 5-95 percentiler) og farmakokinetiske parameterverdier ved klinisk relevante konsentrasjoner ($C_{\max}$ og $C_{\min}$) for MBC-, EBC- og AGC-pasienter, behandlet med de godkjente doseringsregimene (ukentlig og hver tredje uke), er vist i tabell 14 (syklus 1), tabell 15 (steady-state) og tabell 16 (PK parametre) nedenfor.

Tabell 14: Populasjonspredikert farmakokinetisk eksponeringsverdi i syklus 1 (median med 5-95 percentiler) for Herceptin i.v. doseringsregimer i MBC, EBC og AGC pasienter

Regime	Primær tumortype	N	$C_{\min}$ (mikrog/ml)	$C_{\max}$ (mikrog/ml)	AUC _{0-21 dager} (mikrog x dag/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg hver 3. uke	MBC	805	28,7 (2,9 – 46,3)	182 (134 - 280)	1376 (728 - 1998)
	EBC	390	30,9 (18,7 – 45,5)	176 (127 - 227)	1390 (1039 - 1895)
	AGC	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 – 225)	1109 (588 – 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg én gang ukentlig	MBC	805	37,4 (8,7 – 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1073 (597 – 1584)
	EBC	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1074 (783 - 1502)

Tabell 15: Populasjonspredikerte farmakokinetiske eksponeringsverdier ved likevekt (med 5-95 percentiler) for Herceptin i.v. doseringsregimer i MBC, EBC og AGC pasienter.

Regime	Primær tumortype	N	$C_{min,ss}$ (mikrog/ml)	$C_{max,ss}$ (mikrog/ml)	$AUC_{ss\ 0-21}$ dager (mikrog x dag/ml)	Tid til likevekt *** (steady-state) (uke)
8 mg/kg + 6 mg/kg hver 3. uke	MBC	805	44,2 (1,8 – 85,4)	179 (123 - 266)	1736 (618 - 2756)	12
	EBC	390	53,8 (28,7 – 85,8)	184 (134 - 247)	1927 (1332 -2771)	15
	AGC	274	32,9 (6,1 – 88,9)	131 (72,5 -251)	1338 (557 - 2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg én gang ukentlig	MBC	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1710 (581 - 2715)	12
	EBC	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1893 (1309 -2734)	14

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

** $C_{max,ss}$ - C_{max} ved likevekt

***tid til 90 % av likevekt

Tabell 16: Populasjonspredikerte farmakokinetiske parameterverdier ved likevekt (steady-state) for Herceptin i.v. doseringsregimer i MBC, EBC og AGC pasienter.

Regime	Primær tumortype	N	Total CL range fra $C_{max,ss}$ til $C_{min,ss}$ (liter/dag)	$t_{1/2}$ range fra $C_{max,ss}$ til $C_{min,ss}$ (dag)
8 mg/kg + 6 mg/kg hver 3. uke	MBC	805	0,183 – 0,302	15,1 – 23,3
	EBC	390	0,158 – 0,253	17,5 – 26,6
	AGC	274	0,189 – 0,337	12,6 – 20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg én gang ukentlig	MBC	805	0,213 – 0,259	17,2 – 20,4
	EBC	390	0,184 – 0,221	19,7 – 23,2

Trastuzumab utvasking

Utvaskingsperioden for trastuzumab ble undersøkt etter intravenøs administrering én gang ukentlig eller hver tredje uke ved bruk av farmakokinetisk populasjonsmodell. Resultatene av disse simuleringene indikerte at minst 95 % av pasientene vil nå konsentrasjoner som er < 1 mikrog/ml (ca. 3% av populasjonen predikerte $C_{min,ss}$, eller ca. 97 % utvasking) innen 7 måneder.

Sirkulerende utskilt HER2 ECD (HER2 extracellular domain)

Utforskende analyser av kovariater med informasjon fra bare en undergruppe av pasienter antyder at pasienter med større utskilt HER2-ECD nivå hadde raskere ikke-lineær clearance (lavere K_m) ($P < 0,001$). Det var en korrelasjon mellom utskilt antigen og ASAT-nivå; deler av virkningen av utskilt antigen på clearance kan ha blitt forklart av ASAT-nivåene.

Baseline-nivå av utskilt HER2-ECD observert hos MGC pasienter var sammenlignbar med de hos MBC og EBC pasienter. Ingen tilsynelatende påvirkning på utskillelse av trastuzumab ble observert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det ble ikke observert funn i studier på akutt toksisitet, eller multidose-relatert toksisitet i studier av opptil 6 måneders varighet. Reproduksjonstoksiske eller teratogene effekter, effekter på fertilitet hos hunner eller toksisitet i sene fosterstadier er heller ikke observert. Herceptin er ikke genotoksisk. En studie med trehalose, et viktig hjelpestoff i legemiddelformuleringen, viste ingen tegn til toksisitet.

Det er ikke utført noen langtidsstudier på dyr for å undersøke Herceptins karsinogene potensiale eller for å bestemme eventuelle effekter på fertilitet hos menn.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

L-histidinhydroklorid monohydrat
L-histidin
 α,α -trehalose dihydrat
polysorbat 20

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes eller fortynnes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

Glukoseoppløsning skal ikke brukes til fortynning, da dette vil forårsake aggregering av proteinet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass
4 år

Aseptisk rekonstituering og fortynning

Etter aseptisk tilberedning med sterilt vann til injeksjonsvæsker er den rekonstituerte oppløsningens kjemiske og fysikalske stabilitet vist i 48 timer ved 2 °C - 8 °C.

Etter aseptisk fortynning i polyvinylklorid-, polyetylen- eller polypropylen-posere med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon er kjemisk og fysikalsk stabilitet av Herceptin vist i opp til 30 dager ved 2 °C - 8 °C, og 24 timer ved temperatur som ikke overstiger 30 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør rekonstituert oppløsning, og Herceptin infusjonsoppløsning, brukes umiddelbart. Dersom oppløsning med Herceptin ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være mer enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C, med mindre rekonstituering og fortynning har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Rekonstituert oppløsning skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser av legemidlet etter åpning, se pkt. 6.3 og 6.6.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass med Herceptin:

Et 15 ml hetteglass i klart glass type I med fluoro-resin-filmlaminert butylgummipropp, inneholdende 150 mg trastuzumab.

Hver pakning inneholder ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Herceptin i.v. kommer som sterile, ikke-pyrogene hetteglass uten konserveringsmiddel til éngangsbruk.

Relevant aseptisk teknikk skal benyttes ved rekonstituering og fortynning. Det må utvises forsiktighet for å sikre steriliteten av tilberedte oppløsninger. Siden legemidlet ikke inneholder antimikrobielle konserveringsmidler eller bakteriostatisk substans må det benyttes aseptisk teknikk.

Aseptisk tilberedning, håndtering og oppbevaring

Aseptisk håndtering må sikres ved tilberedning av infusjonen. Tilberedningen skal:

- utføres under aseptiske forhold av opplært personell i henhold til retningslinjer for god praksis, spesielt med hensyn til aseptisk tilberedning av parenterale legemidler.
- utføres i LAF-benk eller biologisk sikkerhetsskap og ved bruk av standard forholdsregler for sikker håndtering av intravenøse midler.
- etterfølges av egnet oppbevaring av tilberedt oppløsning til intravenøs infusjon, for å sikre at aseptiske forhold opprettholdes.

Hvert hetteglass med Herceptin skal løses opp i 7,2 ml vann til injeksjonsvæsker (dette følger ikke med i pakningen). Bruk av andre oppløsningsmidler må unngås.

Dette gir 7,4 ml oppløsning. Oppløsningen er til engangsbruk. Den inneholder omtrent 21 mg/ml trastuzumab og har pH på ca. 6. Et overskuddsvolum på 4 % sikrer at den angitte dosen på 150 mg kan trekkes ut fra hvert hetteglass.

Herceptin bør håndteres forsiktig ved tilberedningen. Risting kan gi skumdannelser, som kan skape problemer når oppløsningen skal trekkes opp av hetteglasset.

Tilberedt oppløsning må ikke fryses.

Instruksjoner for aseptisk rekonstituering

1) Bruk en steril kanyle. Injiser sakte 7,2 ml vann til injeksjonsvæsker inn i hetteglasset som inneholder lyofilisert Herceptin. Rett strålen direkte mot lyofilisatet.

2) Sving forsiktig på hetteglasset slik at lyofilisatet løses opp. RYST IKKE!

Svak skumdannelse ved oppløsning er ikke uvanlig. La hetteglasset stå i ro i omtrent 5 minutter. Ferdig tilberedt oppløsning av Herceptin gir en fargeløs til blekgul gjennomsiktig oppløsning, uten synlige partikler.

Instruksjoner for aseptisk fortynning av rekonstituert oppløsning

Bestem volumet på oppløsningen som trengs:

- Basert på en startdose på 4 mg trastuzumab/kg kroppsvekt, eller en etterfølgende ukentlig dose på 2 mg trastuzumab/kg kroppsvekt:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Kroppsvekt (kg)} \times \text{dose (4 mg/kg startdose eller 2 mg/kg vedlikeholdsdose)}}{21 \text{ (mg/ml, konsentrasjonen i tilberedt oppløsning)}}$$

- Basert på en startdose på 8 mg trastuzumab/kg kroppsvekt, eller en etterfølgende dose hver 3. uke på 6 mg trastuzumab/kg kroppsvekt:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Kroppsvekt (kg)} \times \text{dose (8 mg/kg startdose eller 6 mg/kg vedlikeholdsdose)}}{21 \text{ (mg/ml, konsentrasjonen i tilberedt oppløsning)}}$$

Det beregnede antall ml trekkes ut av hetteglasset ved bruk av steril kanyler og sprøyte og tilsettes en infusjonspose med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning. Oppløsninger som inneholder glukose må ikke brukes (se pkt. 6.2). For å unngå skumdannelse blandes løsningen ved å vende posen forsiktig.

Parenterale legemidler bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging før bruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Det er ikke observert uforlikeligheter med Herceptin og polyvinylklorid-, polyetylen- eller polypropylen-posere.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/145/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. august 2000

Dato for siste fornyelse: 28. august 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Herceptin 600 mg injeksjonsvæske, oppløsning i hetteglass

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass á 5 ml inneholder 600 mg trastuzumab, et humanisert IgG1 monoklonalt antistoff produsert av mammalsk (kinesisk hamster ovarie) celle-suspensjonskultur og renses ved affinitet og ionutvekslingskromatografi, inkludert spesifikk viral inaktivering og renseprosedyrer.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Klar til svakt opaliserende oppløsning, fargeløs til gulfarget.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Brystkreft

Metastatisk brystkreft

Herceptin er indisert til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv metastatisk brystkreft.

- som monoterapi i behandling av pasienter som har fått minst to kjemoterapieregimer mot metastasert sykdom. Tidligere kjemoterapi må ha omfattet minst et antracyklinderivat og et taksan, med mindre slik behandling er uegnet. Hormonreseptorpositive pasienter må også ha vist negativ respons på hormonerapi, med mindre slik behandling er uegnet.
- i kombinasjon med paklitaksel til behandling av pasienter som ikke har fått kjemoterapi mot metastatisk sykdom og når antracyklinbehandling er uegnet.
- i kombinasjon med docetaksel til behandling av pasienter som ikke har fått kjemoterapi mot metastatisk sykdom.
- i kombinasjon med en aromatasehemmer for behandling av postmenopausale pasienter med hormonreseptorpositiv metastatisk brystkreft som tidligere ikke er behandlet med trastuzumab.

Brystkreft i tidlig stadium

Herceptin er indisert til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv brystkreft i tidlig stadium:

- etter kirurgi, kjemoterapi (neoadjuvant eller adjuvant) og stråleterapi (hvis aktuelt) (se pkt.5.1).
- etter adjuvant kjemoterapi med doksorubicin og cyklofosfamid, i kombinasjon med paklitaksel eller docetaksel.
- i kombinasjon med adjuvant kjemoterapi som består av docetaksel og karboplatin.

- i kombinasjon med neoadjuvant kjemoterapi etterfulgt av adjuvant Herceptin-behandling, for lokalavansert (inkludert inflammatorisk) sykdom eller tumor > 2 cm i diameter (se pkt. 4.4 og 5.1).

Herceptin skal kun brukes hos pasienter med metastatisk eller tidlig brystkreft der tumor enten har HER2-overuttrykk eller HER2-genamplifisering, bestemt med en nøyaktig og validert målemetode (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

HER2-testing er obligatorisk før behandling starter (se pkt. 4.4 og 5.1). Herceptin-behandling bør bare igangsettes av lege med erfaring fra behandling med cytotoxiske kjemoterapi (se pkt. 4.4), og bør kun administreres av helsepersonell.

Det er viktig å kontrollere produktmerkingen for å sikre at riktig formulering (intravenøs eller subkutan fast dose) administreres til pasienten, slik det er foreskrevet. Herceptin subkutan formulering er ikke beregnet til intravenøs administrasjon og skal kun administreres via en subkutan injeksjon.

Bytte av behandling mellom Herceptin intravenøs og Herceptin subkutan formulering og omvendt, ved et doseringsregime hver tredje uke, ble undersøkt i studie MO22982 (se pkt. 4.8).

For å unngå medisineringsfeil er det viktig å sjekke etiketten på hetteglasset for å sikre at legemidlet som tilberedes og administreres er Herceptin (trastuzumab), og ikke et annet legemiddel som inneholder trastuzumab (f.eks trastuzumabemtansin eller trastuzumabderukstekan).

Dosering

Anbefalt dose for Herceptin subkutan formulering er 600 mg uavhengig av pasientens kroppsvekt. Ingen høyere startdose er nødvendig. Dosen skal administreres subkutan over 2-5 minutter hver tredje uke.

I den pivotale studien (BO22227) ble Herceptin subkutan formuleringen administrert i en neoadjuvant/adjuvant setting hos pasienter med brystkreft i tidlig stadium. Det preoperative kjemoterapiregimet besto av docetaxel (75 mg/m²) etterfulgt av FEC (5FU, epirubicin og cyklofosfamid) i en standard dose.

Se pkt. 5.1 for dosering av kjemoterapikombinasjoner.

Behandlingsvarighet

Pasienter med metastatisk brystkreft bør behandles med Herceptin til sykdomsprogresjon. Pasienter med brystkreft i tidlig stadium bør behandles med Herceptin i 1 år eller til sykdomsresidiv, alt etter hva som inntreffer først. Det anbefales ikke å utvide behandling av brystkreft i tidlig stadium ut over ett år (se pkt. 5.1).

Dosereduksjon

Det var ingen dosereduksjon av Herceptin i de kliniske studiene. Pasienter kan fortsette med behandling i perioder med reversibel, kjemoterapi-indusert myelosuppresjon, men bør nøye følges opp med hensyn på komplikasjoner som følge av nøytropeni i denne perioden. Se preparatomtalen (SPC) for paklitaxel, docetaxel eller aromatasehemmere for informasjon om dosereduksjon eller -utsettelse.

Hvis prosenten av venstre ventrikel ejeksjonsfraksjon (LVEF) faller ≥ 10 punkter fra utgangsnivået OG kommer under 50 %, bør behandlingen holdes tilbake og en ny LVEF måling foretas innen ca. 3 uker. Seponering av Herceptin-behandlingen skal vurderes dersom LVEF ikke er forbedret, eller LVEF er ytterligere redusert, eller symptomatisk kongestiv hjertesvikt (CHF) er utviklet, hvis ikke nytteverdien for den enkelte pasient er vurdert til å veie opp for risikoen. Alle slike pasienter bør henvises til kardiolog og følges opp.

Utsatte doser

Hvis pasienten avstår fra en Herceptin-dose med subkutan formulering, anbefales det å administrere neste 600 mg dose (dvs. den tapte dosen) så raskt som mulig. Intervallet mellom etterfølgende administreringer med Herceptin subkutan formulering bør ikke være mindre enn tre uker.

Spesielle populasjoner

Særskilte farmakokinetiske studier hos eldre eller hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er ikke utført. En farmakokinetisk populasjonsanalyse har vist at alder og nedsatt nyrefunksjon ikke påvirker eliminasjonen av trastuzumab.

Pediatrisk populasjon

Det er ingen relevant bruk av Herceptin i den pediatriske populasjonen.

Administrasjonsmåte

600 mg dosen skal administreres som en subkutan injeksjon over 2-5 minutter hver tredje uke. Injeksjonsstedet bør veksle mellom venstre og høyre lår. Nye injeksjonen bør gis minst 2,5 cm fra det gamle stedet og aldri i områder der huden er rød, skadet, øm eller hard. I løpet av behandlingen med Herceptin subkutan formulering bør andre legemidler til subkutan bruk injiseres andre steder. Pasienter skal observeres i 30 minutter etter den første injeksjonen og i 15 minutter etter senere injeksjoner, for tegn eller symptomer på administrasjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.4 og 4.8).

For instruksjoner om bruk og håndtering av Herceptin subkutan formulering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor trastuzumab, murine proteiner, hyaluronidase eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig hvile-dyspné på grunn av komplikasjoner ved alvorlig fremskredet sykdom, eller ved behov for oksygentilskudd.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Testing av HER2 må utføres ved spesiallaboratorium som kan vise til adekvat validering av testprosedyrene (se pkt. 5.1).

Det er på det nåværende tidspunkt ingen data fra kliniske studier på re-behandling hos pasienter som tidligere er eksponert for Herceptin ved adjuvant behandling.

Nedsatt hjertefunksjon

Generelle hensyn

Pasienter behandlet med Herceptin har en større risiko for å utvikle kongestiv hjertesvikt (CHF) (New York Heart Association [NYHA] klasse II-IV) eller asymptomatisk nedsatt hjertefunksjon. Disse hendelsene er observert hos pasienter behandlet med Herceptin alene eller i kombinasjon med paklitaksel eller docetaksel, særlig etter behandling med antracyklinderivat (doksorubicin eller epirubicin). Disse hendelsene kan være moderate til alvorlige og har blitt forbundet med dødsfall (se pkt. 4.8). Det bør i tillegg utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med økt hjerterisiko, f.eks. hypertensjon, dokumentert koronarsykdom, CHF, LVEF på < 55 % og høy alder.

Før behandling med Herceptin bør anamnese og hjertefunksjon hos alle pasienter kartlegges ved hjelp av fysisk undersøkelse, EKG, ekkokardiogram og/eller MUGA-scan eller magnetisk resonanstomografi. Dette gjelder særlig pasienter som er behandlet med et antracyklinderivat og cyklofosamid. Overvåkning kan bidra til å identifisere pasienter som utvikler hjerteproblemer. Vurdering av hjertet, som utført ved utgangspunktet, bør gjentas hver tredje måned under behandling og hver sjette måned etter avsluttet behandling inntil 24 måneder etter siste administrering av Herceptin. En nøye avveing av nytte og risiko må gjøres før beslutning om Herceptin-behandling tas.

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser av alle tilgjengelige data (se pkt. 5.2), kan trastuzumab forbli i sirkulasjon i opptil 7 måneder etter avsluttet Herceptin-behandling. Pasienter som får antracykliner etter avsluttet Herceptin-behandling kan muligens ha en økt risiko for nedsatt hjertefunksjon. Hvis mulig bør leger unngå antracyklin-basert behandling i opptil 7 måneder etter avsluttet Herceptin-behandling. Dersom antracykliner blir brukt, skal pasientens hjertefunksjon overvåkes nøye.

Rutinemessig kardiologisk oppfølging bør vurderes hos pasienter hvor kardiovaskulære forhold påvises ved baseline screening. Hjertefunksjonen bør overvåkes under behandlingen for alle pasienter (f.eks. hver 12. uke). Overvåkning kan bidra til å identifisere pasienter som utvikler hjerteproblemer. Pasienter som utvikler asymptomatisk hjertesvikt kan ha nytte av hyppigere kontroller (f.eks. hver 6. – 8. uke). Dersom funksjonen i venstre ventrikel fortsatt avtar, men ennå uten å gi symptomer, samtidig som ingen klinisk effekt av Herceptin-behandlingen kan observeres, bør legen vurdere å seponere Herceptin-behandlingen.

Sikkerheten ved fortsatt eller gjenopptatt bruk av Herceptin hos pasienter som har hatt nedsatt hjertefunksjon er ikke undersøkt prospektivt. Hvis LVEF faller prosentvis ≥ 10 punkter fra utgangsnivået OG kommer under 50 %, bør behandlingen holdes tilbake og en ny LVEF måling foretas innen ca. 3 uker. Seponering av Herceptin-behandlingen skal vurderes dersom LVEF ikke er forbedret, eller LVEF er ytterligere redusert, eller symptomatisk kongestiv hjertesvikt (CHF) er utviklet, hvis ikke nytteverdien for den enkelte pasient er vurdert til å veie opp for risikoen. Alle slike pasienter bør henvises til kardiolog og følges opp.

Hvis symptomatisk hjertesvikt utvikles under Herceptin-behandling, bør det behandles med standard medisiner for CHF. De fleste pasienter som utviklet CHF eller asymptomatisk nedsatt hjertefunksjon i de pivotale studiene ble bedre ved standard CHF-behandling, bestående av en angiotensin-konverterende enzymhemmer (ACE-hemmer) eller angiotensin-reseptorblokker (ARB) og en betablokker. De fleste pasientene med hjertesymptomer og bevis for en klinisk nytte av Herceptin-behandling, fortsatte behandlingen med Herceptin uten ytterligere kliniske hjertehendelser.

Metastatisk brystkreft

Herceptin og antracykliner bør ikke gis samtidig i kombinasjon ved metastatisk brystkreft.

Pasienter med metastatisk brystkreft som tidligere har fått antracykliner har også økt risiko for nedsatt hjertefunksjon med Herceptin-behandling, selv om risikoen er lavere enn ved samtidig behandling med Herceptin og antracykliner.

Brystkreft i tidlig stadium

Pasienter med brystkreft i tidlig stadium bør følges opp med hjertemålinger, som ved baseline, hver 3. måned under behandling og hver 6. måned etter avsluttet behandling i inntil 24 måneder fra siste administrasjon med Herceptin. For pasienter som får antracyklinholdig kjemoterapi anbefales ytterligere monitorering, som bør gjøres årlig inntil 5 år etter siste administrasjon av Herceptin, eller lenger dersom man observerer en fortsatt synkende LVEF.

Pasienter med tidligere hjerteinfarkt, angina pectoris som krever medisinsk behandling, tidligere eller eksisterende CHF (NYHA klasse II –IV), LVEF på $< 55\%$, annen kardiomyopati, hjertearrytmi som krever medisinsk behandling, klinisk signifikant kardiovaskulær sykdom, dårlig kontrollert

hypertensjon (hypertensjon kontrollert ved passende standard medisinsk behandling), og hemodynamisk effektiv perikardial effusjon var ekskludert fra adjuvante og neoadjuvante pivotale studier med Herceptin ved brystkreft i tidlig stadium og derfor kan ikke behandling anbefales til slike pasienter.

Adjuvant behandling

Herceptin og antracykliner bør ikke gis samtidig ved adjuvant behandling.

Hos pasienter med brystkreft i tidlig stadium ble det observert høyere forekomst av symptomatiske og asymptomatiske hjertehendelser når Herceptin (intravenøs formulering) ble gitt etter antracyklinholdig kjemoterapi, sammenlignet med Herceptin gitt i kombinasjon med et ikke-antracyklin regime bestående av docetaxel og karboplatin, økningen var tydeligere når Herceptin (intravenøs formulering) ble gitt i kombinasjon med taksaner enn når det ble gitt etter taksaner. Uavhengig av hvilke regime som ble benyttet, oppstod de fleste symptomatiske hjertehendelsene innen de første 18 månedene. I en av de 3 registreringsstudiene med en median oppfølgingstid på 5,5 år (BCIRG006), ble det observert en kontinuerlig kumulativ økt forekomst av symptomatiske hjertehendelser eller venstre ventrikel ejeksjonsfraksjon (LVEF) hendelser (på opptil 2,37 %), hos pasienter som ble gitt Herceptin sammen med taksaner etter antracyklin-behandling, sammenlignet med ca. 1 % i de to kontrollarmene (antracyklin pluss cyklofosamid etterfulgt av taksan og taksan, karboplatin og Herceptin).

Risikofaktorer for en hjertehendelse identifisert i fire store adjuvante studier inkluderte høy alder (> 50 år), lav LVEF (< 55 %) ved utgangsnivået, før eller etter oppstart av paklitaxel-behandling, nedgang i LVEF med 10-15 punkter, og tidligere eller samtidig bruk av anti-hypertensive legemidler. Hos pasienter som fikk Herceptin etter kompletterende adjuvant kjemoterapi var risiko for hjerteproblemer forbundet med en høyere kumulativ dose av antracykliner gitt før oppstart av Herceptin og en kroppsmasseindeks (KMI) > 25 kg/m².

Neoadjuvant-adjuvant behandling

Hos pasienter med brystkreft i tidlig stadium, egnet for neoadjuvant-adjuvant behandling, bør Herceptin kun brukes samtidig med antracykliner til kjemoterapi-naive pasienter og kun ved lavdose antracyklinregimer, dvs. maksimum kumulative doser av doksorubicin 180 mg/m² eller epirubicin 360 mg/m².

Hvis pasienter har blitt behandlet samtidig med en full kur med lav-dose antracykliner og Herceptin neoadjuvant, bør ingen ytterligere cytotoksisk kjemoterapi gis etter kirurgi. I andre situasjoner, er avgjørelsen om behovet for ytterligere cytotoksisk kjemoterapi bestemt ut i fra individuelle faktorer.

Erfaring med samtidig administrering av trastuzumab med lavdose antracyklinregimer er for tiden begrenset til to studier (MO16432 og BO22227).

I den pivotale studien MO16432 ble Herceptin administrert samtidig med neoadjuvant kjemoterapi bestående av tre sykluser med doksorubicin (kumulativedose 180 mg/m²). Forekomsten av symptomatiske hjerteproblemer var 1,7 % i Herceptin-armen.

I den pivotale studien BO22227 ble Herceptin administrert samtidig med neoadjuvant kjemoterapi, som bestod av fire sykluser med epirubicin (kumulativ dose 300 mg/m²). Ved median oppfølging som oversteg 70 måneder var forekomsten av hjertesvikt/CHF 0,3 % i behandlingsarmen med Herceptin intravenøst og 0,7 % i behandlingsarmen med Herceptin subkutan. Hos pasienter med lav kroppsvekt (< 59 kg, laveste kroppsvekt kvartil), var den faste dosen som ble brukt i behandlingsarmen med Herceptin subkutan ikke forbundet med økt risiko for hjertehendelser eller signifikant fall i LVEF.

Klinisk erfaring er begrenset for pasienter eldre enn 65 år.

Administrasjonsrelaterte reaksjoner

Det er kjent at administrasjonsrelaterte reaksjoner kan oppstå med Herceptin subkutan formulering. Pre-medisinering kan benyttes for å redusere risikoen for administrasjonsrelaterte reaksjoner.

Selv om alvorlige bivirkninger, inkludert dyspné, hypotensjon, hvesende pust, bronkospasme, takykardi, redusert oksygenmetning og pustevansker, ikke er rapportert i den kliniske studien med Herceptin subkutan formulering, bør forsiktighet utvises da dette har blitt assosiert med intravenøs formulering. Pasienter bør observeres for bivirkninger i 30 minutter etter den første injeksjonen og i 15 minutter etter etterfølgende injeksjoner. Milde administrasjonsrelaterte reaksjoner kan behandles med analgetika/antipyretika slik som meperidin eller paracetamol, eller et antihistamin som difenhydramid. Alvorlige bivirkninger med intravenøs Herceptin har med godt resultat blitt behandlet med støttebehandling som oksygen, beta-agonister og kortikosteroider. I sjeldne tilfeller har disse reaksjonene blitt assosiert med et klinisk forløp med dødelig utgang. Pasienter som opplever hvile-dyspné, på grunn av komplikasjoner ved langt fremskreden kreft og andre samtidige sykdommer, kan ha en økt risiko for en fatal bivirkning. Disse pasientene skal derfor ikke behandles med Herceptin (se pkt. 4.3).

Lungekomplikasjoner

Forsiktighet anbefales med Herceptin subkutan formulering da alvorlige lungekomplikasjoner er rapportert ved bruk av intravenøs formulering etter at preparatet er blitt markedsført (se pkt. 4.8). Disse hendelsene har enkelte ganger gitt dødelig utgang som del av en infusjonsrelatert reaksjon eller med forsinket begynnelse. I tillegg er det rapportert tilfeller av interstitiell lungesykdom inkludert lungeinfiltrater, akutt lungesviktsyndrom, pneumoni, pneumonitt, pleural effusjon, pustevansker, akutt lungeødem og respiratorisk insuffisiens. Risikofaktorer forbundet med interstitiell lungesykdom inkluderer tidligere eller samtidig behandling med andre antineoplastiske behandlinger som er kjent for å være forbundet med det, slik som taksaner, gemcitabin, vinorelbin og strålebehandling. Disse hendelsene kan oppstå som del av en infusjonsrelatert reaksjon, eller ved senere inntreden. Pasienter med hvile-dyspné på grunn av komplikasjoner ved langt fremskreden kreft og andre samtidige sykdommer, kan ha økt risiko for lungekomplikasjoner. Disse pasientene skal derfor ikke behandles med Herceptin (se pkt. 4.3). Forsiktighet bør utvises ved pneumonitt, særlig hos pasienter som samtidig behandles med taksaner.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle legemiddelinteraksjonsstudier er blitt utført. Klinisk signifikante interaksjoner mellom Herceptin og samtidig administrerte legemidler i kliniske studier er ikke observert.

Effekt av trastuzumab på farmakokinetikken for andre antineoplastiske midler

Farmakokinetiske data fra studiene BO15935 og M77004 hos kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreft tydet på at eksponering for paklitaksel og doksorubicin (og deres hovedmetabolitter 6- α hydroksyl-paklitaksel, POH, og doksorubicinol, DOL) ikke ble endret i nærvær av trastuzumab (8 mg/kg eller 4 mg/kg i.v. startdose etterfulgt av henholdsvis 6 mg/kg i.v. hver tredje uke eller 2 mg/kg i.v. en gang ukentlig).

Trastuzumab kan imidlertid heve den samlede eksponeringen av en doksorubicin metabolitt, (7-deoksy-13 dihydro-doksorubicinon, D7D). Bioaktiviteten av D7D og den kliniske effekten av økt eksponering for denne metabolitten var uklar.

Data fra studie JP16003, en en-armet studie med Herceptin (4 mg/kg i.v. startdose og 2 mg/kg i.v. ukentlig) og docetaxel (60 mg/m² i.v.) til japanske kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreft, tydet på at samtidig administrering av Herceptin ikke hadde noen effekt på farmakokinetikken til docetaxel gitt som enkeltdose. Studie JP19959 var en substudie av BO18255 (ToGA), utført med mannlige og kvinnelige japanske pasienter med fremskreden ventrikkeltkreft, for å undersøke farmakokinetikken til kapecitabin og cisplatin når disse ble brukt med eller uten Herceptin. Resultatene av denne substudien antydte at eksponeringen for de bioaktive metabolittene (f.eks. 5-FU) av kapecitabin ikke ble påvirket av samtidig bruk av cisplatin eller ved samtidig bruk av cisplatin pluss Herceptin. Imidlertid viste kapecitabin selv høyere konsentrasjoner og en lengre halveringstid i kombinasjon med Herceptin. Dataene antydte også at farmakokinetikken til cisplatin ikke ble påvirket av samtidig bruk av kapecitabin eller ved samtidig bruk av kapecitabin pluss Herceptin.

Farmakokinetiske data fra studie H4613g/GO01305 hos pasienter med metastatisk eller lokalavansert inoperabel HER2-positiv kreft antydte at trastuzumab ikke hadde noen innvirkning på farmakokinetikken til karboplatin.

Effekt av antineoplastiske legemidler på farmakokinetikken til trastuzumab

Ved sammenligning av simulerte serum trastuzumabkonsentrasjoner etter Herceptin monoterapi (4 mg/kg startdose, 2 mg/kg i.v. en gang ukentlig) og observerte serumkonsentrasjoner i japanske kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreft (studie JP16003) ble det ikke funnet holdepunkt for en farmakokinetisk effekt på trastuzumab ved samtidig administrering av docetaxel.

Sammenligning av farmakokinetiske resultater fra to fase II-studier (BO15935 og M77004) og en fase III-studie (H0648g) der pasientene ble behandlet samtidig med Herceptin og paklitaxel og to fase II studier der Herceptin ble administrert som monoterapi (W016229 og MO16982) hos kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreft, indikerer at individuelle og gjennomsnittlige minimumskonsentrasjoner (trough-konsentrasjoner) av trastuzumab i serum varierte innenfor og på tvers av studier, men det var ingen klar effekt ved samtidig administrering av paklitaxel på farmakokinetikken til trastuzumab.

Trastuzumab farmakokinetiske data fra studie M77004 hvor kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreft ble behandlet samtidig med Herceptin, paclitaxel og doksorubicin ble sammenliknet med trastuzumab farmakokinetiske data i studier der Herceptin ble administrert som monoterapi (H0649g) eller i kombinasjon med antracylin pluss cyclofosfamid eller paclitaxel (studie H0648g). Sammenlikningen indikerte at det ikke var noen effekt av doksorubicin og paklitaxel på farmakokinetikken til trastuzumab.

Farmakokinetiske data fra studie H4613g/GO01305 antydte at karboplatin ikke påvirket farmakokinetikken til trastuzumab.

Samtidig administrering av anatrozol ser ikke ut til å påvirke farmakokinetikken til trastuzumab.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / Prevensjon

Fertile kvinner skal anbefales å bruke sikker prevensjon under behandling med Herceptin og i 7 måneder etter at behandlingen er avsluttet (se pkt. 5.2).

Graviditet

Reproduksjonsstudier er utført på Cynomolgus-aper med doser opptil 25 ganger ukentlig human vedlikeholdsdose på 2 mg/kg Herceptin intravenøs formulering. Nedsatt fertilitet eller fosterskade ble ikke observert. Overføring av trastuzumab via placenta ble observert under tidlig (dag 20-50 av drektigheten) og sen (dag 120-150 av drektigheten) fosterutviklingsperiode. Det er ikke kjent om Herceptin kan påvirke reproduksjonsevnen. Da resultater fra reproduksjonsstudier på dyr ikke direkte kan overføres til menneske, skal Herceptin ikke brukes under graviditet med mindre potensiell fordel for moren overgår potensiell risiko for fosteret.

Etter markedsføring er tilfeller av hemmet nyrevekst og/eller svekket nyrefunksjon hos fosteret forbundet med oligohydramnios, noen forbundet med fatal lungehypoplasi hos fosteret, rapportert hos gravide kvinner som får Herceptin. Kvinner som blir gravide skal informeres om muligheten for fosterskader. Hvis en gravid kvinne behandles med Herceptin, eller hvis en pasient blir gravid ved bruk av Herceptin eller innen 7 måneder etter den siste dosen med Herceptin, bør det gjøres under tett oppfølging av et tverrfaglig team.

Amming

En studie utført på Cynomolgus-aper med doser opptil 25 ganger ukentlig human vedlikeholdsdose på 2 mg/kg Herceptin intravenøs formulering fra dag 120 til 150 av drektigheten, viser at trastuzumab utskilles i melk etter fødselen. Eksponeringen for trastuzumab i livmoren og forekomsten av trastuzumab i serum hos apeungene ble ikke funnet å forårsake noen bivirkninger på apeungenes vekst eller utvikling fra fødselen og til en måneds alder. Det er ikke kjent om trastuzumab utskilles i morsmelk hos mennesker. Da humant IgG utskilles i morsmelk, og potensialet for skade på spedbarnet er ukjent, skal amming unngås ved behandling med Herceptin og i 7 måneder etter siste dose.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige fertilitetsdata.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Herceptin har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.8). Svimmelhet og søvnighet kan forekomme under behandling med Herceptin (se pkt. 4.8). Pasienter som utvikler administrasjonsrelaterte symptomer (se pkt. 4.4) bør frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner inntil symptomene avtar.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Blant de mest alvorlige og/eller vanlige bivirkningene rapportert ved bruk av Herceptin (intravenøse og subkutane formuleringer) per i dag er nedsatt hjertefunksjon, infusjonsrelaterte reaksjoner, hematotoksisitet (spesielt nøytropeni), infeksjoner og pulmonære bivirkninger.

Sikkerhetsprofilen for Herceptin subkutan formulering (vurdert hos 298 og 297 pasienter behandlet henholdsvis med intravenøs og subkutan formulering), fra den pivotale studien for brystkreft i tidlig stadium, var generelt sammenlignbar med den kjente sikkerhetsprofilen for den intravenøse formuleringen.

Alvorlige bivirkninger (definert i henhold til National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE grad ≥ 3) versjon 3.0) var jamt fordelt mellom begge Herceptin formuleringene (52,3 % versus 53,5 % i henholdsvis den intravenøse formuleringen versus subkutan formulering).

Noen bivirkninger ble rapportert med en høyere frekvens for den subkutane formuleringen:

- Alvorlige bivirkninger (de fleste ble identifisert på grunn av sykehusinnleggelse av pasienten eller forlengelse av eksisterende sykehusinnleggelse): 14,1 % for den intravenøse formuleringen versus 21,5 % for den subkutane formuleringen. Forskjellen i bivirkningshyppigheten mellom formuleringene var hovedsaklig på grunn av infeksjonen med eller uten nøytropeni (4,4 % versus 8,1 %) og hjertehendelser (0,7 % versus 1,7 %).
- Post-operative sårinfeksjoner (vanskelige og/eller alvorlige): 1,7 % for den intravenøse formuleringen versus 3,0 % for den subkutane formuleringen.
- Administrasjonsrelaterte reaksjoner under behandlingsfasen: 37,2 % versus 47,8 % i henholdsvis den intravenøse formuleringen versus den subkutane formuleringen.
- Hypertensjon: 4,7 % versus 9,8 % for henholdsvis den intravenøse formuleringen versus den subkutane formuleringen.

Liste over bivirkninger med den intravenøse formuleringen

I dette avsnittet er følgende frekvenskategorier benyttet: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

I tabell 1 finnes bivirkninger som har blitt rapportert i forbindelse med bruk av intravenøs Herceptin alene eller i kombinasjon med kjemoterapi i pivotale kliniske studier og etter markedsføring.

Alle oppgitte frekvenstermer er basert på den høyeste prosentandelen sett i pivotale kliniske studier. I tillegg er frekvenstermer rapportert etter markedsføring inkludert i tabell 1.

Tabell 1: Uønskede bivirkninger rapportert med intravenøs Herceptin som monoterapi eller i kombinasjon med kjemoterapi i pivotale kliniske studier (n=8386) og etter markedsføring

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon	Svært vanlige
	Nasofaryngitt	Svært vanlige
	Nøytropen sepsis	Vanlige
	Cystitt	Vanlige
	Influenza	Vanlige
	Sinusitt	Vanlige
	Hudinfeksjon	Vanlige
	Rhinitt	Vanlige
	Øvre luftveisinfeksjon	Vanlige
	Urinveisinfeksjon	Vanlige
	Faryngitt	Vanlige
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Ondartet neoplasma progresjon	Ikke kjent
	Neoplasma progresjon	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Febril nøytropeni	Svært vanlige
	Anemi	Svært vanlige
	Nøytropeni	Svært vanlige
	Redusert antall hvite blodceller/leukopeni	Svært vanlige
	Trombocytopeni	Svært vanlige
	Hypoprotrombinemi	Ikke kjent
	Immun trombocytopeni	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet	Vanlige
	*Anafylaktisk reaksjon	Sjeldne
	*Anafylaktisk sjokk	Sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vektreduksjon/ vekttap	Svært vanlige
	Anoreksi	Svært vanlige
	Tumorlysesyndrom	Ikke kjent
	Hyperkalemi	Ikke kjent
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet	Svært vanlige
	Angst	Vanlige
	Depresjon	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	¹ Tremor	Svært vanlige
	Svimmelhet	Svært vanlig
	Hodepine	Svært vanlige
	Parestesi	Svært vanlige
	Dysgeusi	Svært vanlige
	Perifer nevropati	Vanlige

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
	Hypertoni	Vanlige
	Somnolens	Vanlige
Øyesykdommer	Konjunktivitt	Svært vanlige
	Økt tåreflom	Svært vanlige
	Tørre øyne	Vanlige
	Papilleødem	Ikke kjent
	Netthinneblødning	Ikke kjent
Sykdommer i øre og labyrint	Døvhets	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	¹ Redusert blodtrykk	Svært vanlige
	¹ Økt blodtrykk	Svært vanlige
	¹ Uregelmessig hjerterytme	Svært vanlige
	¹ Hjerterflutter	Svært vanlige
	Nedsatt ejeksjonsfraksjon*	Svært vanlige
	⁺ Hjertesvikt (kongestiv)	Vanlige
	⁺ Supraventrikulær takyarytmi	Vanlige
	Kardiomyopati	Vanlige
	¹ Palpitasjon	Vanlige
	Perikardial effusjon	Mindre vanlige
	Kardiogent sjokk	Ikke kjent
	Galopptrytm	Ikke kjent
Karsykdommer	Hetetokter	Svært vanlige
	⁺ ¹ Hypotensjon	Vanlige
	Vasodilatasjon	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	⁺ Dyspné	Svært vanlige
	Hoste	Svært vanlige
	Neseblødning	Svært vanlige
	Rennende nese	Svært vanlige
	⁺ Pneumoni	Vanlige
	Astma	Vanlige
	Lungesykdom	Vanlige
	⁺ Pleural effusjon	Vanlige
	⁺ ¹ Tung pust (“wheezing”)	Mindre vanlige
	Pneumonitt	Mindre vanlige
	⁺ Lungefibrose	Ikke kjent
	⁺ Respiratorisk lidelse	Ikke kjent
	⁺ Respirasjonssvikt	Ikke kjent
	⁺ Lungeinfiltrasjon	Ikke kjent
	⁺ Akutt lungeødem	Ikke kjent
	⁺ Akutt lungeviktsyndrom	Ikke kjent
	⁺ Bronkospasme	Ikke kjent
	⁺ Hypoksi	Ikke kjent
	⁺ Nedsatt oksygenmetning	Ikke kjent
	Laryngealt ødem	Ikke kjent
	Ortopne	Ikke kjent
	Lungeødem	Ikke kjent
	Interstitiell lungesykdom	Ikke kjent

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige
	Oppkast	Svært vanlige
	Kvalme	Svært vanlige
	¹ Hovne lepper	Svært vanlige
	Abdominal smerte	Svært vanlige
	Dyspepsi	Svært vanlige
	Forstoppelse	Svært vanlige
	Stomatitt	Svært vanlige
	Hemorroider	Vanlige
	Munntørhet	Vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Hepatocellulær skade	Vanlige
	Hepatitt	Vanlige
	Redusert leverfunksjon	Vanlige
	Gulsott	Sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	Erytem	Svært vanlige
	Utslett	Svært vanlige
	¹ Hevelse i ansiktet	Svært vanlige
	Hårfall	Svært vanlige
	Neglforstyrrelser	Svært vanlige
	Palmar-plantar erytrodysestesi syndrom	Svært vanlige
	Akne	Vanlige
	Tørr hud	Vanlige
	Ekkymose	Vanlige
	Økt svetteproduksjon	Vanlige
	Makulopapulært utslett	Vanlige
	Kløe	Vanlige
	Onykoklase	Vanlige
	Dermatitt	Vanlige
	Elveblest	Mindre vanlige
	Angioødem	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Leddsmerter	Svært vanlige
	¹ Ømme muskler	Svært vanlige
	Myalgi	Svært vanlige
	Artritt	Vanlige
	Ryggsmerter	Vanlige
	Skjelettsmerter	Vanlige
	Muskelspasmer	Vanlige
	Nakkesmerter	Vanlige
	Smerter i ekstremitetene	Vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Nyresykdom	Vanlige
	Membranøs glomerulonefritt	Ikke kjent
	Glomerulonefropati	Ikke kjent
	Nyresvikt	Ikke kjent
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser	Redusert mengde amnionvæske	Ikke kjent
	Renal hypoplasi	Ikke kjent
	Pulmonær hypoplasi	Ikke kjent
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Brystbetennelse/mastitt	Vanlige

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni	Svært vanlige
	Brystmerter	Svært vanlige
	Frysninger	Svært vanlige
	Kronisk utmattelse (fatigue)	Svært vanlige
	Influensalignende symptomer	Svært vanlige
	Infusjonsrelaterte reaksjoner	Svært vanlige
	Smerter	Svært vanlige
	Feber	Svært vanlige
	Slimhinnebetennelse	Svært vanlige
	Perifert ødem	Svært vanlige
	Uvelhet	Vanlige
	Ødem	Vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Kontusjon	Vanlige

+ Betegner bivirkninger som har blitt rapportert i tilknytning til dødelig utfall.

¹ Betegner bivirkninger som hovedsaklig er rapportert i tilknytning til infusjonsrelaterte reaksjoner. Spesifikk prosentandel for disse finnes ikke.

*Observert med kombinasjonsbehandling etter antracykliner og kombinert med taksaner.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nedsatt hjertefunksjon

Kongestiv hjertesvikt (NYHA klasse II-IV) er en vanlig bivirkning av Herceptin. Det er blitt forbundet med et fatalt utfall. Tegn og symptomer på hjertesvikt slik som dyspné, ortopné, økt hoste, lungeødem, S3 galopp eller nedsatt ejeksjonfraksjon er blitt observert hos pasienter behandlet med Herceptin (se pkt. 4.4).

I tre pivotale, adjuvante kliniske studier ved brystkreft i tidlig stadium med intravenøst Herceptin i kombinasjon med kjemoterapi, var forekomsten av nedsatt hjertefunksjon (spesielt symptomatisk kongestiv hjertesvikt - CHF) grad 3/4 lik som hos pasienter som bare fikk kjemoterapi (dvs. fikk ikke Herceptin) og hos pasienter som fikk Herceptin sekvensielt etter et taksan (0,3 % - 0,4 %). Frekvensen var høyest hos pasienter som fikk Herceptin samtidig med et taksan (2,0 %). Ved neoadjuvant behandling er erfaringen begrenset med hensyn på samtidig administrering av Herceptin og antracyklinregime i lav dose (se pkt. 4.4).

Når Herceptin ble administrert etter avsluttet adjuvant kjemoterapi ble hjertesvikt (CHF) NYHA klasse III-IV observert hos 0,6 % av pasientene i den ett-årige armen, etter en median oppfølgingstid på 12 måneder. I studie BO16348, etter en median oppfølgingstid på 8 år var forekomsten av alvorlig CHF (NYHA klasse III-IV) etter 1 år i Herceptin-behandlingsarmen på 0,8 %, og raten av mild symptomatisk og asymptomatisk venstre ventrikkels dysfunksjon var 4,6 %.

Reversibiliteten av alvorlig CHF (definert som en sekvens av minst to etterfølgende LVEF verdier $\geq$ 50 % etter hendelsen) var tydelig for 71,4 % av pasientene behandlet med Herceptin. Reversibiliteten av mild symptomatisk og asymptomatisk venstre ventrikkels dysfunksjon ble demonstrert for 79,5 % av pasientene. Omtrent 17 % av hendelsene relatert til hjertedysfunksjon oppstod etter avsluttet behandling med Herceptin.

I de pivotale studiene ved metastaserende sykdom med Herceptin intravenøs formulering varierte forekomsten av nedsatt hjertefunksjon mellom 9 % og 12 % da det ble gitt sammen med paklitaksel, sammenlignet med 1 % - 4 % med paklitaksel alene. Ved monoterapi var frekvensen på 6 % - 9 %. Den høyeste frekvensen av nedsatt hjertefunksjon ble sett hos pasienter som ble behandlet samtidig med Herceptin og antracyklin/cyklofosamid (27 %), og var signifikant høyere enn for antracyklin/cyklofosamid (7 % -10 %) alene. I en påfølgende studie med prospektiv oppfølging av hjertefunksjon, var forekomsten av symptomatisk kongestiv hjertesvikt på 2,2 % hos pasienter som fikk Herceptin og docetaksel sammenlignet med 0 % hos pasienter som fikk docetaksel alene. De

fleste pasientene (79 %) som utviklet nedsatt hjertefunksjon i disse studiene opplevde en forbedring ved medisinsk standardbehandling mot symptomatisk kongestiv hjertesvikt.

Administrasjonsrelaterte reaksjoner / overfølsomhetsreaksjoner

Administrasjonsrelaterte reaksjoner (ARRs) / overfølsomhetsreaksjoner som frysninger og/eller feber, dyspné, hypotensjon, hvesing, bronkospasmer, takykardi, redusert oksygenmetning, pustevansker, utslett, kvalme, oppkast og hodepine ble sett i kliniske studier med Herceptin (se pkt. 4.4). Frekvensen av ARRs med alle typer varierte mellom studiene avhengig av indikasjon, metodikk for datainnsamlingen og om trastuzumab ble gitt samtidig med kjemoterapi eller som monoterapi.

Anafylaktiske reaksjoner har blitt observert i isolerte tilfeller.

Hematotoksisitet

Forekomst av febril nøytropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni og nøytropeni er svært vanlig. Hyppigheten av hypoprotrombinemi er ikke kjent. Risikoen for nøytropeni kan være noe økt når trastuzumab administreres i kombinasjon med docetaxel etter antracyklinbehandling.

Pulmonale hendelser

Alvorlige pulmonære bivirkninger forekommer i forbindelse med bruk av Herceptin og har blitt assosiert med et dødelig utfall. Dette inkluderer, men er ikke begrenset til, lungeinfiltrater, akutt lungesviktsyndrom (ARDS), pneumoni, pneumonitt, pleuraleffusjon, pustevansker, akutt lungeødem og respirasjonssvikt (se pkt. 4.4).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger med subkutan formulering

Administrasjonsrelaterte reaksjoner

I den pivotale studien, var hyppigheten av alle grader av administrasjonsrelaterte reaksjoner (ARRs) under behandlingsfasen. 37,2 % med Herceptin intravenøs formulering og 47,8 % med Herceptin subkutan formulering; alvorlighetsgrad 3 bivirkninger ble rapportert i henholdsvis 1,7 % og 2,0 % av pasientene; ingen alvorlige grad 4 eller 5 bivirkninger ble observert. Alle alvorlige ARRs med Herceptin subkutan formulering oppstod ved samtidig administrasjon med docetaxel. Den mest hyppige alvorlige bivirkningen var legemiddelhypersensitivitet.

De systemiske reaksjonene inkluderte hypersensitivitet, hypotensjon, takykardi, hoste og dyspné. De lokale reaksjonene inkluderte erytem, pruritus, ødem, utslett og smerte ved injeksjonsstedet.

Infeksjoner

Hyppigheten av alvorlige infeksjoner (NCI CTCAE grad ≥ 3) var 5,0 % versus 7,1 % i henholdsvis armen for Herceptin intravenøs formulering og armen for Herceptin subkutan fast dose formulering.

Hyppigheten av alvorlige infeksjoner (de fleste ble identifisert på grunn av sykehusinnleggelse av pasienter eller forlengelse av eksisterende sykehusinnleggelser) var 4,4 % i armen for Herceptin intravenøs formulering og 8,1 % i armen for Herceptin subkutan formulering. Forskjellen mellom formuleringene var hovedsaklig observert under den adjuvante behandlingsfasen (monoterapi) og var hovedsaklig grunnet postoperative sårinfeksjoner, men også ulike andre infeksjoner som luftveisinfeksjoner, akutt pyelonefritt og sepsis. Bivirkningene ble løst gjennomsnittlig innen 13 dager i armen for Herceptin intravenøs behandling og gjennomsnittlig innen 17 dager i armen for Herceptin subkutan behandling.

Hypertensive bivirkninger

I den pivotale studien BO22227, var det mer enn dobbelt så mange pasienter som rapporterte alle grader av hypertensjon med Herceptin subkutan formulering (4,7 % versus 9,8 % i henholdsvis den intravenøse og den subkutane formuleringen), med en større andel pasienter med en alvorlig bivirkning (NCI CTCAE grad ≥ 3) < 1 % versus 2,0 % i henholdsvis den intravenøse og den subkutane formuleringen. Alle pasientene som hadde rapportert hypertensjon, unntatt en pasient, hadde hypertensjon i anamnesen før de ble med i studien. Noen av de alvorlige bivirkningene oppstod på injeksjonsdagen.

Immunogenisitet

I neoadjuvant-adjuvant studien (BO22227) hos kvinner med tidlig brystkreft utviklet 10,1 % (30/296) av pasientene behandlet med Herceptin intravenøst og 15,9 % (47/295) av pasientene som fikk Herceptin subkutan, antistoffer mot trastuzumab ved median oppfølgingstid som oversteg 70 måneder. Nøytraliserende anti-trastuzumab antistoffer ble påvist i prøver fra 2 av 30 pasienter i behandlingsarmen med Herceptin intravenøst og 3 av 47 pasienter i behandlingsarmen med Herceptin subkutan. 21,0 % av pasientene som ble behandlet med Herceptin subkutan formulering utviklet antistoffer mot hjelpestoffet hyaluronidase (rHuPH20).

Den kliniske relevansen av disse antistoffene er ikke kjent. Tilstedeværelse av anti-trastuzumab-antistoffer hadde ingen innvirkning på farmakokinetikken, effekten (bestemt av pCR [patologisk komplett respons] og hendelsesfri overlevelse [EFS]) og sikkerheten bestemt ved forekomsten av administrasjonsrelaterte reaksjoner av Herceptin intravenøst og Herceptin subkutan.

Detaljer vedrørende mål for risikominimering i overensstemmelse med EUs risikohåndteringsplan er presentert under pkt. 4.4.

Bytte av behandling mellom Herceptin intravenøs og Herceptin subkutan formulering og omvendt

I studien MO22982 ble bytte av behandling mellom Herceptin intravenøs og Herceptin subkutan formulering undersøkt. Den primære hensikten var å evaluere pasienters preferanse for enten den intravenøse eller den subkutane administrasjonsmåten av trastuzumab. I studien ble 2 grupper (én fikk subkutan formulering i hetteglass og én fikk subkutan formulering i administrasjonssystem) undersøkt ved en to-armet overkrysningsstudie der 488 pasienter ble randomisert til en av to forskjellige treukers behandlingssekvenser med Herceptin (i.v. [syklus 1-4] → s.c. [syklus 5-8] eller s.c. [syklus 1-4] → i.v. [syklus 5-8]). Pasientene hadde enten aldri fått Herceptin intravenøs behandling (20,3 %) eller hadde tidligere fått intravenøs behandling (79,7 %). For sekvensen i.v. → s.c. (s.c. hetteglass og s.c. formulering i administrasjonssystem, kombinert kohort), var forekomsten av bivirkninger (alle grader) før bytte (syklus 1-4) og etter bytte (syklus 5-8) på henholdsvis 53,8 % versus 56,4 %. For sekvensen s.c. → i.v. (s.c. hetteglass og s.c. formulering i administrasjonssystem, kombinerte kohort) var forekomsten av bivirkninger (alle grader) før og etter bytte på henholdsvis 65,4 % versus 48,7 %. Før bytte av behandling (syklus 1-4) var forekomsten av alvorlige bivirkninger, grad 3 bivirkninger og seponering av behandling grunnet alvorlige bivirkninger lav (< 5 %), og tilsvarende lav etter bytte av behandling (syklus 5-8). Det ble ikke rapportert bivirkninger av grad 4 eller 5.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Enkeltdoser på opp til 960 mg av Herceptin subkutan formulering har blitt administrert uten noen rapporterte uønskede bivirkninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01X C03

Herceptin subkutan formulering inneholder rekombinant humant hyaluronidase (rHuPH20), et enzym brukt for å øke dispergering og absorpsjon av samadministrerte legemidler ved subkutan administrering.

Trastuzumab er et rekombinant humanisert IgG1 monoklonalt antistoff mot den humane epidermale vekstfaktor-reseptor 2 (HER2). Økt forekomst av HER2 sees i 20 % – 30 % av tilfellene av primær brystkreft. Studier indikerer at brystkreftpasienter med tumorer med økt forekomst av HER2 har kortere sykdomsfri overlevelsestid enn pasienter med tumorer uten økt forekomst av HER2. Den ekstracellulære delen av reseptoren (ECD, p105) kan utskilles i blodet og måles i serum.

Virkningsmekanisme

Trastuzumab bindes med høy affinitet og spesifisitet til sub-domenet IV, en juxta-membran region av HER2 sitt ekstracellulære domene. Binding av trastuzumab til HER2 hemmer ligand-uavhengig HER2 signalisering og hindrer den proteolytiske spaltningen av det ekstracellulære domene, en aktiveringsmekanisme for HER2. Som et resultat har trastuzumab, både i *in vitro*-forsøk, og i dyreforsøk, vist å hemme proliferasjonen av humane tumorceller med økt forekomst av HER2. Dessuten er trastuzumab en potent påvirker av antistoff-avhengig celledmediert cytotoxisitet (ADCC). *In vitro* er trastuzumab-mediert ADCC påvist i høyere grad for kreftceller med økt forekomst av HER2 enn for kreftceller uten økt forekomst av HER2.

Påvisning av HER2-overuttrykk eller HER2-genamplifisering

Påvisning av HER2-overuttrykk eller HER2-genamplifisering ved brystkreft

Herceptin bør kun brukes til behandling av pasienter med tumorer som har økt forekomst av HER2 eller HER2 genamplifisering målt med en nøyaktig og validert metode. Økt forekomst av HER2 skal påvises ved hjelp av immuno-histokjemisk (IHC) basert vurdering av fiksert tumorvev (se pkt. 4.4). HER2 genamplifisering skal påvises ved hjelp av fluorescens *in situ* hybridisering (FISH) eller kromogen *in situ* hybridisering (CISH) på fikserte vevsprøver fra tumor. Pasienter er egnet for Herceptin-behandling dersom de viser høy HER2 forekomst, beskrevet som immuno-histokjemisk score 3+ eller positivt testresultat for FISH eller CISH.

For å sikre nøyaktige og reproducerbare resultater, må testingen foretas av spesialisert laboratorium med validerte testprosedyrer.

Anbefalt poengsystem for å evaluere IHC resultater er angitt i tabell 2:

Tabell 2: Anbefalt poengsystem for å evaluere IHC farging

Score	Fargingsmønster	Vurdering av HER2-overuttrykk
0	Ingen farging observert, eller membranfarging er observert i < 10 % av tumorcellene	Negativ
1+	Svak, nesten usynlig membranfarging av > 10 % av tumorcellene. Bare deler av cellemembranene er farget.	Negativ
2+	Svak til moderat fullstendig membranfarging av > 10 % av tumorcellene	Tvetydig
3+	Sterk fullstendig membranfarging av > 10 % av tumorcellene	Positiv

FISH testen er vanligvis positiv hvis forholdet mellom HER2 gen kopier og kromosom 17 er større enn eller lik 2, eller hvis det er mer enn 4 HER2 genkopier pr. tumorcelle hvis kromosom 17 ikke benyttes som kontroll.

CISH testen er vanligvis positiv hvis det er mer enn 5 HER2 genkopier pr nukleus i mer enn 50 % av tumorcellene.

Det henvises til pakningsvedleggene for validerte FISH og CISH tester for fullstendig instruksjon om bruk og fortolkning av testresultater. Offisielle anbefalinger kan også foreligge.

For andre målemetoder som kan benyttes for bestemmelse av HER2 protein eller genamplifisering, bør analysene kun foretas i laboratorier som utfører validerte metoder i henhold til nyeste viten på området. Slike målemetoder må være klart presise og nøyaktige nok til å kunne påvise økt forekomst av HER2, og må kunne skille på om økt forekomst er moderat (i samsvar med 2+) eller stor (i samsvar med 3+).

Klinisk effekt og sikkerhet

Metastatisk brystkreft

Intravenøs formulering

Herceptin har blitt brukt i kliniske studier som monoterapi for pasienter med metastatisk brystkreft som har tumorer med overekspresjon av HER2 og som har feilet en eller flere ganger på kjemoterapiregimer for deres metastatiske sykdom (Herceptin alene).

Herceptin har også blitt brukt i kombinasjon med paklitaksel eller docetaksel for behandlingen av pasienter som ikke har mottatt kjemoterapi for deres metastatiske sykdom. Pasienter som tidligere har mottatt antracyklin-basert adjuvant kjemoterapi ble behandlet med paklitaksel (175 mg/m² infusjon gitt over 3 timer) med eller uten Herceptin. I registreringsstudien med docetaksel (100 mg/m² infusjon gitt over 1 time) med eller uten Herceptin, hadde 60 % av pasientene mottatt tidligere antracyklin-basert adjuvant kjemoterapi. Pasienter ble behandlet med Herceptin inntil progresjon av sykdommen.

Effekten av Herceptin i kombinasjon med paklitaksel hos pasienter som ikke tidligere hadde mottatt adjuvant antracyklin har ikke blitt studert. Herceptin pluss docetaksel hadde imidlertid effekt hos pasienter enten de hadde mottatt tidligere adjuvant antracyklin eller ikke.

Testmetoden for HER2-overuttrykk som ble brukt til å bestemme om pasientene kunne inkluderes i de pivotale kliniske studiene for Herceptin som monoterapi og Herceptin pluss paklitaksel, var immunohistokjemisk farging av HER2 med de murine monoklonale antistoffene CB11 og 4D5 av fiksert materiale fra bryst-tumorer. Disse vevsprøvene ble fiksert med formalin eller Bouin's

fikseringsvæske. Denne utprøvende kliniske studieanalysen ble utført i et sentralt laboratorium og vurdert på en skala fra 0 til 3+. Pasienter klassifisert med farging på skalaen 2+ eller 3+ ble inkludert, mens de med farging på skalaen 0 eller 1+ ble ekskludert. Over 70 % av pasientene som ble inkludert hadde 3+ overuttrykk. Dataene viste at nytten var større for pasientene som hadde høyere nivå av HER2-overuttrykk (3+).

Hovedtestmetoden for å bestemme HER2-positivitet i den pivotale kliniske studien med docetaxel, med eller uten Herceptin, var immunohistokjemi. En minoritet av pasientene ble testet med fluorescens *in-situ* hybridisering (FISH). I denne studien, hadde 87 % av pasientene sykdom som var IHC3+, og 95 % av pasientene inkludert hadde sykdom som var IHC3+ og/eller FISH-positiv.

Ukentlig dosering ved metastatisk brystkreft

Tabell 3 sammenfatter effektresultatene fra monoterapi og kombinasjonsbehandlingsstudier:

Tabell 3: Effektresultater fra studiene med monoterapi og kombinasjonbehandling

Parameter	Monoterapi	Kombinasjonsbehandling			
	Herceptin ¹ N = 172	Herceptin pluss paklitaxel ² N = 68	Paklitaxel ² N = 77	Herceptin pluss docetaxel ³ N = 92	Docetaxel ³ N = 94
Response rate (95 % KI)	18 % (13-25)	49 % (36-61)	17 % (9-27)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Median varighet av respons (måneder) (95 % KI)	9,1 (5,6-10,3)	8,3 (7,3-8,8)	4,6 (3,7-7,4)	11,7 (9,3-15,0)	5,7 (4,6-7,6)
Median TTP (måneder) 95 % KI	3,2 (2,6-3,5)	7,1 (6,2-12,0)	3,0 (2,0-4,4)	11,7 (9,2-13,5)	6,1 (5,4-7,2)
Median overlevelse (måneder) (95 % KI)	16,4 (12,3-ne)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	31,2 (27,3-40,8)	22,74 (19,1-30,8)

TTP = tid til progresjon "ne" angir at verdien ikke kunne beregnes eller ennå ikke var nådd.

¹ Studie H0649g: Undergruppe av IHC3+ pasienter

² Studie H0648g: Undergruppe av IHC3+ pasienter

³ Studie M77001: Fullstendig analyse ("intent-to-treat"), resultater etter 24 måneder

Kombinasjonsbehandling med Herceptin og anastrozol

Herceptin er blitt undersøkt i kombinasjon med anastrozol som førstelinjebehandling av metastatisk brystkreft hos postmenopausale pasienter med HER2 overekspresjon og som er hormonreseptor positiv (dvs østrogenreseptor (ER) og/eller progesteronreseptor (PR)). Progresjonsfri overlevelse var doblet i Herceptin pluss anastrozolarmen sammenliknet med anastrozol (4,8 måneder kontra 2,4 måneder). Andre parametere hvor forbedring ble sett for kombinasjonen var: totalrespons (16,5 % versus 6,7 %); "clinical benefit rate" (42,7 % versus 27,9 %); tid til progresjon (4,8 måneder versus 2,4 måneder). For tid til respons og responsvarighet kunne det ikke dokumenteres noen forskjell mellom armene. Median total overlevelse ble økt med 4,6 måneder hos pasientene i kombinasjonsarmen. Forskjellen var ikke statistisk signifikant, men mer enn halvparten av pasientene i anastrozolarmen byttet etter sykdomsprogresjon over til et regime hvor Herceptin inngikk.

Dosering hver tredje uke ved metastatisk brystkreft

Effektdataene fra studiene med ikke-komparativ monoterapi og kombinasjonsbehandling er oppsummert i tabell 4:

Tabell 4: Effektrésultater fra studier med ikke-komparativ monoterapi og kombinasjonsbehandling

Parameter	Monoterapi		Kombinasjonsbehandling	
	Herceptin ¹ N = 105	Herceptin ² N = 72	Herceptin pluss paklitaksel ³ N = 32	Herceptin pluss docetaksel ⁴ N = 110
Responstrate (95 % KI)	24 % (15 - 35)	27 % (14 - 43)	59 % (41-76)	73 % (63-81)
Median varighet av respons (månedér) (område)	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 (månedér) (95 % KI)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11-16)
Median overlevelse (månedér) (95 % KI)	ne	ne	ne	47,3 (32-ne)

TTP = tid til progresjon; "ne" indikerer at det ikke kunne estimeres eller ikke enda var nådd

¹ Studie WO16229: startdose på 8 mg/kg, etterfulgt av 6 mg/kg hver 3. uke

² Studie MO16982: startdose på 6 mg/kg ukentlig i 3 uker, etterfulgt av 6 mg/kg hver 3. uke

³ Studie BO15935

⁴ Studie MO16419

Målgorgan for progresjon

Frekvensen av progresjon i lever var signifikant redusert hos pasienter behandlet med kombinasjonen av Herceptin og paklitaksel, sammenlignet med paklitaksel alene (21,8 % versus 45,7 %; $p=0,004$). Flere pasienter behandlet med Herceptin og paklitaksel hadde progresjon i sentralnervesystemet enn de som ble behandlet med paklitaksel alene (12,6 % versus 6,5 %; $p = 0,377$).

Brystkreft i tidlig stadium (adjuvant behandling)

Intravenøs formulering

Brystkreft i tidlig stadium er definert som primært invasivt karsinom i brystet, uten metastaser. Som adjuvant behandling ble Herceptin undersøkt i 4 store multisenter, randomiserte studier:

- BO16348 studien var designet for å sammenligne ett og to år med Herceptin-behandling hver 3. uke versus observasjon hos pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft etter kirurgi, etablert kjemoterapi og stråleterapi (hvis aktuelt). I tillegg ble det gjort en sammenligning av Herceptin-behandling i to år versus ett år. Pasientene som var randomisert til Herceptin fikk en initial startdose på 8 mg/kg, etterfulgt av 6 mg/kg hver tredje uke i enten ett år eller to år.
- NSABP B-31 og NCCTG N9831 studiene ble analysert samlet, og var designet for å undersøke den kliniske effekten av å kombinere Herceptin-behandling i kombinasjon med paklitaksel etter doksorubicin og cyklofosfamid (AC) kjemoterapi. NCCTG N9831 studien undersøkte også Herceptin gitt sekvensielt, altså etter AC → paklitaksel (P) kjemoterapi hos pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft etter kirurgi.
- BCIRG 006 studien var designet for å undersøke kombinasjonen av Herceptin-behandling med docetaksel, enten etter AC kjemoterapi eller i kombinasjon med docetaksel og karboplatin hos pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft etter kirurgi.

I BO16348 -studien var brystkreft i tidlig stadium begrenset til operabel, primær, invasiv adenokarsinom i brystet, med positive lymfeknuter i armhulen eller negative lymfeknuter i armhulen med tumorstørrelse på minst 1 cm i diameter.

I samleanalysen av studiene NSABP B-31 og NCCTG N9831, var brystkreft i tidlig stadium begrenset til kvinner med operabel, høy risiko brystkreft definert som HER2-positiv og positive lymfeknuter i armhulen eller HER2 positiv og negative lymfeknuter og høy risiko egenskaper (tumorstørrelse > 1 cm og østrogenreseptor (ER) negativ eller tumorstørrelse > 2 cm, uavhengig av hormonreseptorstatus).

I BCIRG 006 studien var HER2-positiv, brystkreft i tidlig stadium begrenset til enten lymfeknute positive eller lymfeknute negative pasienter med høy risiko, definert som negativ (pN0) lymfeknutestatus, og minst en av følgende faktorer: tumorstørrelse over 2 cm, østrogenreseptor og progesteronreseptor negativ, histologisk og/eller nukleær grad 2-3 eller alder < 35 år.

Effektdataene fra BO16348 studien etter 12 måneder* og 8 år** median oppfølgingstid er oppsummert i tabell 5:

Tabell 5: Effekteresultater fra BO16348 studien

Parameter	Median oppfølgingstid 12 måneder*		Median oppfølgingstid 8 år**	
	Observasjon N=1693	Herceptin 1 år N = 1693	Observasjon N= 1697***	Herceptin 1 år N = 1702***
Sykdomsfri overlevelse				
- antall pasienter med hendelse	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- antall pasienter uten hendelse	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
P-verdi versus observasjon	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio versus observasjon	0,54		0,76	
Residiv-fri overlevelse				
- antall pasienter med hendelse	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- antall pasienter uten hendelse	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
P-verdi versus observasjon	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio versus observasjon	0,51		0,73	
Avmålt sykdomsfri overlevelse				
- antall pasienter med hendelse	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- antall pasienter uten hendelse	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
P-verdi versus observasjon	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio versus observasjon	0,50		0,76	
Total overlevelse (død)				
- antall pasienter med hendelse	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- antall pasienter uten hendelse	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
P-verdi versus observasjon	0,24		0,0005	
Hazard Ratio versus observasjon	0,75		0,76	

*Ko-primært endepunkt av DFS ved 1 år versus observasjon møtte pre-definert statistisk grense

**Endelig analyse (inkludert crossover for 52 % av pasientene fra observasjonsarmen til Herceptin)

*** Det er et avvik i total utvalgsstørrelse pga. et lite antall pasienter som ble randomisert etter cut-off dato for 12-måneders median oppfølgingsanalyse

Effekteresultatene fra interim effektanalysen krysset pre-spesifisert statistisk grense i protokollen ved sammenligning av 1 år med Herceptin versus observasjon. Etter en median oppfølgingstid på 12 måneder, var hazard ratio (HR) for sykdomsfri overlevelse (DFS) lik 0,54 (95 % KI 0,44, 0, 67), som overføres til en absolutt nytteverdi i form av 2 års sykdomsfri overlevelse på 7,6 prosentpoeng (85,8 % versus 78,2 %) i favør av Herceptin-gruppen.

En endelig analyse ble utført etter en median oppfølgingstid på 8 år, som viste at 1 års Herceptin-behandling er assosiert med en 24 % risikoreduksjon i forhold til observasjon (HR = 0,76, 95 % KI 0,67, 0,86). Dette overføres til en absolutt nytteverdi i form av 8 års sykdomsfri overlevelse på 6,4 prosentpoeng i favør av 1 års Herceptin-behandling.

I denne endelige analysen, viste forlenget Herceptin-behandling over to år ingen ekstra nytteverdi fremfor behandling i 1 år [DFS HR i "intent to treat" (ITT) populasjonen for to år versus 1 år = 0,99 (95 % KI: 0,87, 1,13), p-verdi = 0,90 og OS HR = 0,98 (0,83, 1,15), p-verdi = 0,78]. Frekvensen av asymptomatisk hjertesvikt økte i den 2-årige behandlingsarmen (8,1 % versus 4,6 % i den 1-årige behandlingsarmen). Flere pasienter opplevde minst én grad 3 eller 4 bivirkning i den 2-årige behandlingsarmen (20,4 %) sammenlignet med den 1-årige behandlingsarmen (16,3 %).

I NSABP B-31 og NCCTG N9831 studiene ble Herceptin administrert i kombinasjon med paklitaksel, etter AC kjemoterapi.

Doksorubicin gitt samtidig med cyklofosfamid ble administrert slik:

- intravenøs bolus doksorubicin, 60 mg/ m², gitt hver tredje uke i 4 sykler.
- intravenøs cyklofosfamid, 600 mg/ m² over 30 minutter, gitt hver tredje uke i 4 sykler.

Paklitaksel, i kombinasjon med Herceptin, ble administrert slik:

- intravenøs paklitaksel - 80 mg/m² som en kontinuerlig intravenøs infusjon, gitt hver uke i 12 uker
- eller
- intravenøs paklitaksel - 175 mg/m² som en kontinuerlig intravenøs infusjon, gitt hver tredje uke i 4 sykler (dag 1 i hver syklus).

Effektresultatene fra samleanalysen av NSABP B-31 og NCCTG 9831 studiene ved tidspunktet for den endelige analysen av DFS* er oppsummert i tabell 6. Median oppfølgingstid var 1,8 år for pasienter i AC→P armen og 2,0 år for pasienter i AC→PH armen.

Tabell 6: Sammendrag av effektresultater fra samleanalysen av NSABP B-31 og NCCTG 9831 og studiene ved tidspunktet for den endelige analysen av DFS*

Parameter	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	Hazard Ratio vs AC→P (95 % KI) p-verdi
Sykdomsfri overlevelse Antall pasienter med hendelse (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001
Utvikling av fjernmetastaser Antall pasienter med hendelse	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p < 0,0001
Dødsfall: Antall pasienter med hendelse	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) P = 0,014**

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

* Ved median oppfølgingstid på 1,8 år for pasienter i AC →P armen og 2,0 år for pasienter i AC→PH armen

** P-verdi for OS krysset ikke pre-spesifisert statistisk grense for sammenligning av AC →PH versus AC→P

For det primære endepunktet, sykdomsfri overlevelse (DFS), ga tillegg av Herceptin til kjemoterapien paklitaksel en 52 % reduksjon i risiko for tilbakefall av sykdommen. Hazard ratioen fører videre til en

absolutt effektforskjell ved 3 års sykdomsfri overlevelse på 11,8 prosentpoeng (87,2 % versus 75,4 %) i favør av AC→PH (Herceptin) armen.

Ved sikkerhetsoppdatering etter 3,5-3,8 års median oppfølgingstid, bekrefter igjen en DFS analyse størrelsesordenen av effekt vist i den endelige analysen av DFS. Til tross for cross-over til Herceptin i kontrollarmen, resulterte tillegg av Herceptin til paklitaksel kjemoterapi i en 52 % redusert risiko for tilbakefall av sykdom. Tillegg av Herceptin til paklitaksel kjemoterapi resulterte også i en 37 % redusert risiko for død.

Den endelige samleanalysen av OS i NSABP B-31 og NCCTG N9831 studiene ble utført da 707 dødsfall hadde inntruffet (median oppfølging på 8,3 år i AC→PH gruppen). Behandling med AC →PH resulterte i en statistisk signifikant forbedring i OS sammenlignet med AC →P (stratifisert HR = 0,64, 95 % KI [0,55, 0,74], log-rank p-verdi < 0,0001). Etter åtte år ble overlevelse estimert til 86,9 % i AC →PH armen og 79,4 % i AC →P armen, en absolutt fordel på 7,4 % (95 % KI 4,9 %, 10,0 %).

De endelige OS resultatene fra samleanalysen av NSABP B-31 og NCCTG N9831 studiene er oppsummert i tabell 7:

Tabell 7: Endelig analyse av total overlevelse fra samleanalysen av NSABP B-31 og NCCTG N9831 studiene

Parameter	AC→P (N = 2032)	AC→PH (N = 2031)	P-verdi versus AC→P	Hazard Ratio versus AC→P (95 % KI)
Dødsfall: Antall pasienter med hendelse (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

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

En analyse av DFS ble også utført samtidig med endelig analyse av OS fra samleanalysen for studiene NSABP B-31 og NCCTG N9831. De oppdaterte DFS analyseresultatene (stratifisert HR = 0,61; 95% KI [0,54, 0,69]) viste en liknende DFS nytteverdi sammenlignet med den endelige primære DFS analysen, til tross for at 24, 8% av pasientene i AC→P armen krysset over til å motta Herceptin. Etter 8 år var raten for sykdomsfri overlevelse estimert til å være 77,2 % (95% KI: 75,4, 79,1) i AC→PH armen, en absolutt nytteverdi på 11,8 % sammenlignet med AC→P armen.

I BCIRG 006 studien ble Herceptin administrert enten i kombinasjon med docetaksel, etter AC kjemoterapi (AC→DH), eller i kombinasjon med docetaksel og karboplatin (DCarbH).

Docetaksel ble administrert slik:

- intravenøs docetaksel - 100 mg/m² som en intravenøs infusjon over 1 time, gitt hver tredje uke i 4 sykler (dag 2 av første docetaksel sykklus, så dag 1 for etterfølgende sykler)

eller

- intravenøs docetaksel - 75 mg/m² som en intravenøs infusjon over 1 time, gitt hver tredje uke i 6 sykler (dag 2 ved sykklus 1, så dag 1 i etterfølgende sykler)

som var etterfulgt av:

- karboplatin – dosert etter AUC = 6 mg/ml/minutt, administrert ved intravenøs infusjon over 30-60 minutter, gjentatt hver tredje uke i tilsammen seks sykler.

Herceptin ble administrert ukentlig i kombinasjon med kjemoterapi og deretter hver tredje uke i totalt 52 uker.

Effektrésultatene fra BCIRG 006 er oppsummert i tabellene 8 og 9. Median oppfølgingstid var 2,9 år i AC→D armen og 3,0 år i hver av AC→DH og DCarbH armene.

Tabell 8: Oversikt over effektanalyser BCIRG 006 AC→D versus AC→DH

Parameter	AC→D (N = 1073)	AC→DH (N = 1074)	Hazard Ratio vs AC→D (95 % KI) p-verdi
Sykdomsfri overlevelse Antall pasienter med hendelse	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001
Utvikling av fjernmetastaser Antall pasienter med hendelse	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p < 0,0001
Dødsfall Antall pasienter med hendelse	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p = 0,0024

AC→D = doksorubicin pluss cyklofosamid, etterfulgt av docetaxsel; AC→DH = doksorubicin pluss cyklofosamid, etterfulgt av docetaxsel pluss trastuzumab; KI = konfidensintervall

Tabell 9: Oversikt over effektanalyser BCIRG 006 AC→D versus DCarbH

Parameter	AC→D (N = 1073)	DCarbH (N = 1074)	Hazard Ratio vs AC→D (95 % KI) ^a
Sykdomsfri overlevelse Antall pasienter med hendelse	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Utvikling av fjernmetastaser Antall pasienter med hendelse	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p = 0,0008
Dødsfall Antall pasienter med hendelse	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p = 0,0182

AC→D = doksorubicin pluss cyklofosamid, etterfulgt av docetaxsel; DCarbH = docetaxsel, karboplatin og trastuzumab; KI = konfidensintervall

I BCIRG 006 studien viser hazard ratio for det primære endepunktet, sykdomsfri overlevelse, en absolutt effektforskjell ved 3 års sykdomsfri overlevelse, på 5,8 prosentpoeng (86,7 % versus 80,9 %) i favør av AC→DH (Herceptin) armen og 4,6 prosentpoeng (85,5 % versus 80,9 %) i favør av DCarbH (Herceptin) armen, sammenlignet med AC→D.

I BCIRG 006 studien, 213/1075 pasienter i DCarbH (TCH) armen, 221/1074 pasienter i AC→DH (AC→TH) armen, og 217/1073 i AC→D (AC→T) armen, hadde en Karnofsky funksjonsstatus ≤ 90 (enten 80 eller 90). Ingen forskjell i sykdomsfri overlevelse (DFS) ble konstatert i denne undergruppen av pasienter (hazard ratio = 1,16, 95 % KI [0,73, 1,83] for DCarbH (TCH) versuss AC→D (AC→T); hazard ratio 0,97, 95 % KI [0,60, 1,55] for AC→DH (AC→TH) versus AC→D).

I tillegg ble en post-hoc forsøksanalyse utført med dataene fra samleanalysen NSABP B-31/NCCTG N9831* og BCIRG006 studiene som sammenfattet sykdomsfri overlevelse og symptomatiske hjertehendelser og oppsummert i tabell 10:

Tabell 10: Post-hoc forsøksanalyseresultater fra samleanalysen NSABP B-31/NCCTG N9831 og BCIRG006 studiene som sammenfattet sykdomsfri overlevelse og symptomatiske hjertehendelser

	AC→PH (vs, AC→P) (NSABP B-31 og NCCTG N9831)	AC→DH (vs, AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs, AC→D) (BCIRG 006)
Primære effektanalyser sykdomsfri overlevelse Hazard ratio (95 % KI) p-verdi	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
Langtidsoppfølging effektanalyser** sykdomsfri overlevelse Hazard ratio (95% KI) p-verdi	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=0,0001
Post-hoc forsøksanalyser med sykdomsfri overlevelse og symptomatiske hjertehendelser Langtidsoppfølging** Hazard ratio (95 % KI)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

A: doksoorubicin; C: cyklofosfamid; P: paklitaksel; D: docetaksel; Carb: karboplatin; H: trastuzumab

KI = konfidensintervall

* Ved tidspunktet for den endelige analysen av DFS. Median oppfølgingstid var på 1,8 år for pasienter i AC →P armen og 2,0 år for pasienter i AC→PH armen

** Median varighet av langtidsoppfølging for samlet analyse av kliniske studier var 8,3 år (område: 0,1 til 12,1) for AC → PH armen og 7,9 år (område: 0,0 til 12,2) for AC → P armen. Median varighet av langtidsoppfølging av BCIRG 006 studien var 10,3 år i både AC → D armen (område: 0,0 til 12,6) og DCarbH armen (område: 0,0 til 13,1), og var 10,4 år (område: 0,0 til 12,7) i AC → DH armen.

Brystkreft i tidlig stadium – (neoadjuvant-adjuvant)

Intravenøs formulering

Så langt, finnes det ikke tilgjengelige resultater som sammenligner effekten av Herceptin administrert med kjemoterapi i adjuvant behandling med det som er oppnådd i neoadjuvant/adjuvant behandling.

Den randomiserte multisenterstudien MO16432, ble utformet for å undersøke den kliniske effekten av Herceptin administrert samtidig med neoadjuvant kjemoterapi som inkluderte både et antracyklin og et taksan, og etterfulgt av adjuvant Herceptin, opp til en total behandlingsvarighet på ett år. Studien rekrutterte pasienter med nylig diagnostisert lokalavansert (stadium III) eller inflammatorisk brystkreft. Pasienter med HER2+ tumor ble randomisert til å få enten neoadjuvant kjemoterapi samtidig med neoadjuvant-adjuvant Herceptin, eller neoadjuvant kjemoterapi alene.

I MO16432 studien ble Herceptin (8 mg/kg startdose, etterfulgt av 6 mg/kg vedlikeholdsdose hver 3. uke) administrert samtidig med 10 sykluser neoadjuvant kjemoterapi. Denne kjemoterapien var som følger:

- Doksorubicin 60 mg/m² og paklitaxel 150 mg/m², administrert hver 3. uke i 3 sykluser,

etterfulgt av

- Paklitaxel 175 mg/m² administrert hver 3. uke i 4 sykluser,

etterfulgt av

- CMF på dag 1 og 8 hver 4. uke i 3 sykluser

som etter kirurgi ble etterfulgt av

- tilleggssykluser av adjuvant Herceptin (for å komplettere ett års behandling)

Effekteresultatene fra studien MO16432 er oppsummert i tabell 11. Median varighet av oppfølging i Herceptin-armen var 3,8 år.

Tabell 11: Effekteresultater fra MO16432

Parameter	Kjemo + Herceptin (n = 115)	Kun kjemo (n = 116)	
Hendelsefri overlevelse			Hazard Ratio (95 % KI)
Antall pasienter med hendelse	46	59	0,65 (0,44, 0,96) p = 0,0275
Komplett histo-patologisk respons* (95 % KI)	40 % (31,0, 49,6)	20,7 % (13,7, 29,2)	p = 0,0014
Totaloverlevelse			Hazard Ratio (95 % KI)
Antall pasienter med hendelse	22	33	0,59 (0,35, 1,02) p = 0,0555

* definert som fravær av enhver invasiv kreft både i brystet og i lymfeknuter i armhulen

En absolutt nytteverdi på 13 prosentpoeng i favør av Herceptin-armen var estimert i form av 3-års hendelsefri overlevelseshastighet (65 % versus 52 %).

Subkutan formulering

Studien BO22227 ble designet for å demonstrere non-inferioritet av behandlingen med Herceptin subkutan formulering versus Herceptin intravenøs formulering basert på den ko-primære farmakokinetikken og effektendepunkter (henholdsvis ved trastuzumab C_{through} ved predose syklus 8, og pCR frekvens ved definitiv kirurgi). Totalt 595 pasienter med HER2-positiv, operabel eller lokalavansert brystkreft (LABC), inkludert inflammatorisk brystkreft, mottok åtte sykluser av enten Herceptin intravenøs formulering eller Herceptin subkutan formulering samtidig med kjemoterapi (4 sykluser med docetaxel, 75 mg/m² intravenøs infusjon, etterfulgt av fire sykluser av FEC ([5-fluorouracil, 500 mg/m² ; epirubicin, 75 mg/m² ; cyklofosfamid, 500 mg/m²] , hver enkelt intravenøs bolus eller infusjon). Administrasjonene ble etterfulgt av kirurgi og fortsatt behandling med Herceptin intravenøs formulering eller Herceptin subkutan formulering, slik som opprinnelig randomisert for ytterligere 10 sykluser til behandling i til sammen ett år.

Analysen av effekt av det ko-primære endepunktet, pCR, definert som fravær av invasive neoplastiske celler i brystet, resulterte i frekvenser på 40,7 % (95 % KI: 34,7, 46,9) for Herceptin intravenøs arm og 45,4 % (95 % KI : 39,2 %, 51,7 %) i Herceptin subkutan arm, en forskjell på 4,7 % i favør av Herceptin subkutan arm. Den nedre grensen for ensidig 97,5 % konfidensintervall for forskjeller i pCR

frekvenser var - 4,0, og etablerte non-inferioritet av Herceptin subkutant for det ko-primære endepunktet.

Tabell 12: Sammendrag av patologisk komplett respons (pCR)

	Herceptin i.v. (N = 263)	Herceptin s.c. (N=260)
pCR (fravær av invasive neoplastiske celler i bryst)	107 (40,7%)	118 (45,4%)
Ikke-respondere	156 (59,3%)	142 (54,6%)
Nøyaktig 95% KI for pCR frekvens*	(34,7; 46,9)	(39,2; 51,7)
Forskjell i pCR (s.c. minus i.v. arm)	4,70	
Nedre grense ensidig 97,5% KI for forskjellen i pCR**	-4,0	

*Konfidensintervallet for "one sample binomial ved Pearson-Clopper" metoden

**Kontinuitetskorreksjon ved Anderson og Hauck (1986) har blitt benyttet i kalkulasjonen

Analyser med langvarig oppfølging med en median varighet over 40 måneder støttet non-inferioritet effekten av Herceptin subkutant sammenlignet med Herceptin intravenøst. Det var sammenlignbare resultater for både hendelsesfri overlevelse og total overlevelse (3 år hendelsesfri overlevelseshastighet på 73 % i armen med Herceptin intravenøst og 76 % i armen med Herceptin subkutant, og 3 år total overlevelseshastighet på 90 % i armen med Herceptin intravenøst og 92 % i armen med Herceptin subkutant).

For non-inferioritet av farmakokinetikkens ko-primære endepunkt, trastuzumab C_{trough} verdi ved steady-state ved behandlingsslutt i syklus 7, se pkt. 5.2 Farmakokinetiske egenskaper. For sammenlignende sikkerhetsprofil, se pkt. 4.8

Den endelige analysen ved median oppfølging som oversteg 70 måneder viste lignende hendelsesfri overlevelse og total overlevelse mellom pasienter som fikk Herceptin intravenøst og pasienter som fikk Herceptin subkutant. Raten for hendelsesfri overlevelse etter 6 år var 65 % i begge armene (ITT-populasjon: HR=0,98 [95 % KI: 0,74;1,29]) og raten for total overlevelse var 84 % i begge armene (ITT-populasjon: HR=0,94 [95 % KI: 0,61;1,45]).

I studien MO28048 ble sikkerheten og toleransen av Herceptin subkutan formulering som adjuvant terapi undersøkt hos HER2 positive pasienter med brystkreft i tidlig stadium. Pasientene ble enten inkludert i en gruppe som fikk Herceptin subkutant fra hetteglass (N=1868 pasienter, inkludert 20 pasienter som mottok neoadjuvant terapi) eller i en gruppe som fikk Herceptin subkutant fra et administrasjonssystem (N=710 pasienter, inkludert 21 pasienter som mottok neoadjuvant terapi). Ingen nye sikkerhetssignaler oppstod og resultatene var i overensstemmelse med den kjente sikkerhetsprofilen for Herceptin intravenøs formulering og Herceptin subkutan formulering. I tillegg var adjuvant behandling med Herceptin subkutant fast dose hos pasienter med brystkreft i tidlig stadium og med lav kroppsvekt ikke assosiert med høyere sikkerhetsrisiko, bivirkninger og alvorlige bivirkninger, sammenlignet med pasienter med høyere kroppsvekt. De endelige resultatene av studie BO22227 ved median oppfølging som oversteg 70 måneder, var også i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen for Herceptin intravenøst og Herceptin subkutant. Ingen nye sikkerhetssignaler ble observert.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Herceptin i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved brystkreft (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til trastuzumab ved en dose på 600 mg administrert subkutan hver tredje uke ble sammenlignet med intravenøs administrering (8 mg/kg startdose, 6 mg/kg vedlikehold hver tredje uke) i fase III studien BO22227. De farmakokinetiske resultatene for det ko-primære endepunktet, C_{trough} pre dose syklus 8, var ikke dårligere for Herceptin subkutan sammenlignet med intravenøs dose Herceptin justert for kroppsvekt.

Gjennomsnittsverdien for C_{trough} ved neoadjuvant behandlingsfase, ved tidspunkt for pre dose syklus 8, var høyere i Herceptin subkutan arm (78,7 mikrogram/ml) enn Herceptin intravenøs arm (57,8 mikrogram/ml) i studien. Under adjuvant fase av behandlingen, ved tidspunkt for pre-dose syklus 8 var gjennomsnittlige verdier for C_{trough} på henholdsvis 90,4 mikrog/ml og 62,1 mikrog/ml. Basert på data fra studie BO22227, ble likevekt med intravenøs formulering nådd i syklus 8. Med Herceptin subkutan formulering var konsentrasjonen omtrent ved likevekt etter syklus 7 (predose syklus 8) med liten økning i konsentrasjonen (< 15 %) opp til syklus 13. Gjennomsnittlig C_{trough} ved subkutan pre- dose syklus 18 var 90,7 mikrog/ml og er liknende det for syklus 13, som tyder på ingen ytterligere økning etter syklus 13.

Median t_{max} etter subkutan administrasjon var ca. 3 dager, med høy individuell variabilitet (spennvidde 1-14 dager). Gjennomsnittlig C_{max} var som forventet lavere i Herceptin subkutan formulering (149 mikrog/ml) enn i den intravenøse armen (ende infusjonsverdi: 221 mikrog/ml).

Gjennomsnittlig $AUC_{0-21 \text{ dager}}$ etter dosen ved syklus 7 var ca. 10 % høyere med Herceptin subkutan formulering sammenlignet med Herceptin intravenøs formulering, med gjennomsnittlige AUC-verdier på henholdsvis 2268 mikrog/ml • dag og 2056 mikrog/ml • dag. $AUC_{0-21 \text{ dager}}$ etter dosen ved syklus 12 var ca. 20 % høyere med Herceptin subkutan enn med Herceptin intravenøs dose, med gjennomsnittlige AUC-verdier på henholdsvis 2610 mikrog/ml • dag og 2179 mikrog/ml • dag. På grunn av en signifikant påvirkning av kroppsvekt på trastuzumab clearance og bruken av subkutan administrasjon, var forskjellen i eksponering mellom subkutan og intravenøs administrasjon avhengig av kroppsvekt: for en pasient med kroppsvekt < 51 kg, var gjennomsnittlig steady-state AUC for trastuzumab ca. 80 % høyere etter subkutan behandling enn etter intravenøs behandling, mens derimot i gruppen med høyest kroppsvekt (> 90 kg), var AUC 20 % lavere etter subkutan behandling enn etter intravenøs behandling.

En populasjonsfarmakokinetisk modell med parallell lineær og ikke-lineær eliminasjon fra sentralt kompartiment ble konstruert ved hjelp av farmakokinetiske samledata for Herceptin s.c. og Herceptin i.v. fra fase III studien BO22227 for å beskrive de observerte PK-konsentrasjoner etter Herceptin i.v. og Herceptin s.c. administrasjon i pasienter med brystkreft i tidlig stadium. Biotilgjengeligheten av trastuzumab gitt som subkutan formulering ble beregnet til å være 77,1 %, og første ordens absorpsjonshastighetskonstant ble anslått å være 0,4 dag⁻¹. Lineær clearance var 0,111 liter/dag og sentralt kompartimentvolum (V_c) var 2,91 liter. Michaelis - Menten parameterverdier var henholdsvis 11,9 mg/dag og 33,9 mikrog/ml for V_{max} og K_m . Kroppsvekt og serum alaninaminotransferase (ALAT/ALT) viste en statistisk signifikant påvirkning av farmakokinetikken, imidlertid viste simuleringer at dosejustering ikke er nødvendig hos pasienter med brystkreft i tidlig stadium. Populasjonspredikerte farmakokinetiske eksponeringsparameterverdier (median med 5-95 percentiler) for Herceptin s.c. doseringsregime hos pasienter med brystkreft i tidlig stadium er vist i tabell 13 nedenfor.

Tabell 13: Populasjonspredikert farmakokinetisk eksponeringsverdi (median med 5- 95 percentiler) for Herceptin s.c. 600 mg hver tredje uke doseringsregime hos pasienter med brystkreft i tidlig stadium (EBC)

Primær tumor type og regime	Syklus	N	C _{min} (mikrog/ml)	C _{max} (mikrog/ml)	AUC _{0-21 dager} (mikrogxdag/ml)
EBC 600 mg Herceptin SC hver tredje uke	Syklus 1	297	28,2 (14,8 – 40,9)	79,3 (56,1 - 109)	1065 (718 - 1504)
	Syklus 7 (likevekt)	297	75,0 (35,1 - 123)	149 (86,1 - 214)	2337 (1258 - 3478)

Trastuzumab utvasking

Utvaskingsperioden for trastuzumab ble undersøkt etter subkutan administrering ved bruk av en farmakokinetisk populasjonsmodell. Resultatene av disse simuleringene indikerte at minst 95 % av pasientene vil nå konsentrasjoner som er < 1 mikrog/ml (ca. 3 % av populasjonen predikerte C_{min,ss}, eller ca. 97 % utvasking) etter 7 måneder.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Herceptin intravenøst

Det ble ikke observert funn i studier på akutt toksisitet, eller multidose-relatert toksisitet i studier av opptil 6 måneders varighet. Reproduksjonstoksiske eller teratogene effekter, effekter på fertilitet hos hunner eller toksisitet i sene fosterstadier/ placentaoverføring er heller ikke observert. Herceptin er ikke genotoksisk. En studie med trehalose, et viktig hjelpestoff i legemiddelformuleringen, viste ingen tegn til toksisitet.

Det er ikke utført noen langtidsstudier på dyr for å undersøke Herceptins karsinogene potensiale eller for å bestemme eventuelle effekter på fertilitet hos menn.

Herceptin subkutan

Studier ble gjennomført med enkeltdose i kaniner og en 13-ukers toksisitetsstudie med gjentatt dosering hos cynomolgusaper. Kaninstudien ble utført for å spesifikt undersøke aspekter for lokal toleranse. 13-ukers studien ble utført for å bekrefte at endringen i administrasjonsvei og bruk av det nye hjelpestoffet rekombinant humant hyaluronidase (rHuPH20) ikke har effekt på sikkerhetsegenskapene for Herceptin. Herceptin subkutan formulering var lokalt og systemisk godt tolerert.

Hyaluronidase finnes i de fleste vev i menneskekroppen. Ikke-kliniske data for rekombinant humant hyaluronidase viser ingen spesiell risiko for mennesker basert på konvensjonelle studier med gjentatt dosetoksitet inkludert endepunkt for sikkerhetsfarmakologi. Reprodutiv toksikologistudier med rHuPH20 avslørte embryofetal toksitet i mus ved høy systemisk eksponering, men viste ikke teratogen potensiale.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Rekombinant humant hyaluronidase (rHuPH20)

L-histidin

L-histidinhydroklorid monohydrat

α,α -trehalose dihydrat

L-metionin

Polysorbat 20

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Oppløsning med Herceptin subkutan formulering er klar for bruk og skal ikke blandes eller fortynnes med andre produkter.

Det er ikke observert uforlikeligheter mellom Herceptin subkutan formulering og sprøyter av polypropylen eller polykarbonat, overførings- og injeksjonsnåler i rustfritt stål eller polyetylen «Luer cone»-propper.

6.3 Holdbarhet

21 måneder.

Når legemidlet er overført fra hetteglass til sprøyte er det fysikalsk og kjemisk stabilt i 28 dager ved 2 °C – 8 °C, og i 6 timer (kumulativ tid i hetteglasset og sprøyta) ved romtemperatur (maksimalt 30 °C) i diffust dagslys.

Siden Herceptin ikke inneholder antimikrobielle konserveringsmiddel bør legemidlet brukes umiddelbart, ut i fra et mikrobiologisk synspunkt.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Herceptin subkutan formulering skal administreres innen 6 timer etter at det er tatt ut av kjøleskap, og bør ikke oppbevares over 30 °C.

For oppbevaringsbetingelser av legemidlet etter åpning, se pkt. 6.3 og 6.6.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ett 6 ml hetteglass i klart glass type I med fluoro-resin-filmlaminert butylgummipropp, inneholdende 5 ml oppløsning (600 mg trastuzumab).

Hver pakning inneholder ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Herceptin skal kontrolleres visuelt for å sikre at det ikke finnes partikler eller misfarging før administrering.

Herceptin er kun til engangsbruk.

Siden Herceptin ikke inneholder noe antimikrobielt konserveringsmiddel bør legemidlet, ut i fra et mikrobiologisk synspunkt, brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, bør tilberedning skje under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Etter overføring av oppløsningen til sprøyten, anbefales det å erstatte overføringsnålen med lukkehet for sprøyte, for å unngå at oppløsningen ikke tørker i nålen, og for ikke å kompromittere kvaliteten av legemidlet. En hypoderm injeksjonsnål må festes til sprøyten umiddelbart før administrering, etterfulgt av justering av volum til 5 ml.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/145/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. august 2000

Dato for siste fornyelse: 28. august 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

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

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

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

Lonza Portsmouth
101 International Dr.
Portsmouth, NH 03801
USA

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Herceptin 150 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

trastuzumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hetteglasset inneholder 150 mg trastuzumab. Etter tilberedning inneholder 1 ml konsentrat 21 mg trastuzumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

L-histidinhydroklorid monohydrat, L-histidin, polysorbat 20, α,α -trehalose dihydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk kun etter oppløsning og fortynning

Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C)

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/145/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETTER HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Herceptin 150 mg pulver til konsentrat
trastuzumab
Kun til intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Herceptin 600 mg injeksjonsvæske, oppløsning i hetteglass
trastuzumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 600 mg/5 ml trastuzumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Rekombinant humant hyaluronidase (rHuPH20)
L-histidin
L-histidinhydroklorid monohydrat
 α,α -trehalose dihydrat
L-metionin
Polysorbat 20
Vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til subkutan bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C)
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys
Skal ikke fryses

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/145/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Herceptin 600 mg injeksjonsvæske, oppløsning
trastuzumab
Kun til subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

600 mg/5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Herceptin 150 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning trastuzumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Herceptin er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du gis Herceptin
3. Hvordan du gis Herceptin
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Herceptin oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Herceptin er og hva det brukes mot

Herceptin inneholder virkestoffet trastuzumab, som er et monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer binder seg til spesifikke proteiner eller antigener. Trastuzumab er laget for å binde seg selektivt til et antigen som kalles human epidermal vekstfaktor reseptor 2 (HER2). HER2 finnes i store mengder på overflaten av enkelte kreftceller og stimulerer veksten av disse. Når Herceptin bindes til HER2, stopper det veksten av slike kreftceller og medfører at de dør.

Legen din kan forskrive Herceptin for behandling av brystkreft og ventrikkeltkreft når:

- du har brystkreft i tidlig stadium, med høye verdier av et protein som kalles HER2.
- du har metastaserende brystkreft (brystkreft med spredning fra den opprinnelige svulsten) med høye HER2-verdier. Herceptin kan forskrives i kombinasjon med cellegiftene paklitaxel eller docetaxel som førstelinjebehandling mot brystkreft med spredning eller det kan forskrives alene dersom annen behandling ikke har gitt ønsket resultat. Det brukes også i kombinasjon med legemidler som kalles aromatasehemmere ved behandling av pasienter med høye HER2-verdier og hormonreseptorpositiv metastatisk brystkreft (kreft som er følsom for kvinnelige kjønnshormoner).
- du har metastatisk ventrikkeltkreft med høye HER2-verdier, i kombinasjon med kapecitabin eller 5-fluorouracil, som er andre legemidler mot kreft.

2. Hva du må vite før du gis Herceptin

Bruk ikke Herceptin dersom:

- du er allergisk overfor trastuzumab, proteiner fra mus eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du på grunn av kreften har alvorlige pustevansker i hvile, eller dersom du trenger oksygentilførsel.

Advarsler og forsiktighetsregler

Legen din vil ha nøye oppsyn med behandlingen din.

Hjerteundersøkelser

Behandling med Herceptin alene eller med et taksan kan påvirke hjertet, spesielt hvis du noen gang har brukt et antracyklin (taksaner og antracykliner er to andre typer legemidler brukt til å behandle kreft). Effektene kan være moderat til alvorlige og kan forårsake død. Hjertefunksjonen din vil derfor bli undersøkt før, i løpet av (hver tredje måned) og etter (opptil to til fem år) behandlingen med Herceptin. Hvis du utvikler tegn på hjertesvikt (dvs. at hjertet ikke pumper blodet tilfredsstillende) kan det hende at hjertefunksjonen kontrolleres oftere (hver sjette til åttende uke), og du kan få behandling for hjertesvikt, eller du kan være nødt til å stoppe behandlingen med Herceptin.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du gis Herceptin dersom:

- du har hatt hjertesvikt, hjerte-kar sykdom, hjerteklapp (hertelyder), høyt blodtrykk, har tatt eller for tiden tar legemidler mot høyt blodtrykk.
- du noen gang har blitt behandlet med et legemiddel som kalles doksorubicin eller epirubicin (legemidler som brukes til behandling av kreft). Disse legemidlene (eller andre antracykliner) kan skade hjertemuskelen og øke risikoen for hjerteproblemer med Herceptin.
- du er kortpustet, spesielt hvis du for tiden bruker et taksan. Herceptin kan gi pustevansker, spesielt første gang det gis. Dette kan være mer alvorlig dersom du allerede er kortpustet. I svært sjeldne tilfeller har pasienter, som allerede før behandlingen hadde alvorlige pusteproblemer, dødd når de har fått Herceptin.
- du noen gang har mottatt annen behandling mot kreft.

Hvis du får Herceptin i kombinasjon med noen andre legemidler for å behandle kreft, slik som paklitaxel, docetaxel, en aromatasehemmer, kapecitabin, 5-fluorouracil eller cisplatin, bør du også lese pakningsvedleggene for disse legemidlene.

Barn og ungdom

Herceptin anbefales ikke til personer under 18 år.

Andre legemidler og Herceptin

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det kan ta inntil 7 måneder før Herceptin er utskilt fra kroppen. Du bør derfor fortelle legen din, apotek eller sykepleier at du har fått Herceptin hvis du begynner med en annen medisin før det er gått 7 måneder etter at Herceptin-behandlingen ble avsluttet.

Graviditet

- Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Du skal bruke sikker prevensjon under behandlingen med Herceptin og i minst 7 måneder etter at behandlingen er avsluttet.
- Legen din vil informere om fordeler og ulemper ved Herceptin-behandling under graviditet. I sjeldne tilfeller er det sett en reduksjon i mengden fostervann som omgir fosteret i fostersekken hos gravide kvinner som får Herceptin. Denne tilstanden kan være skadelig for fosteret og har blitt forbundet med svekket utvikling av lungene, noe som kan føre til fosterdød.

Amming

Amming skal opphøre under Herceptin-behandling og i 7 måneder etter siste dose, siden Herceptin kan skilles ut i morsmelk og overføres til barnet ditt.

Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Herceptin kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Dersom du under behandling opplever svimmelhet, søvnighet, frysninger eller feber, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner før disse symptomene blir borte.

3. Hvordan du gis Herceptin

Før behandlingen starter vil legen din bestemme mengden HER2 i svulsten. Kun pasienter som har en stor mengde HER2, vil bli behandlet med Herceptin. Herceptin skal bare gis av en lege eller sykepleier. Legen din vil forskrive en dosering og et behandlingsregime spesielt for *deg*. Herceptin doseres etter kroppsvekt.

Det finnes to typer (formuleringer) av Herceptin:

- én gis som en infusjon i en blodåre (vene) (intravenøs infusjon)
- den andre gis som en injeksjon under huden (subkutan injeksjon).

Det er viktig å kontrollere produktmerkingen for å sikre at riktig formulering gis slik det er foreskrevet. Herceptin intravenøs formulering er ikke beregnet til subkutan bruk og skal kun gis som en intravenøs infusjon.

Legen din kan vurdere å bytte din Herceptin intravenøse behandling til Herceptin subkutan behandling (og omvendt), hvis det passer best for deg.

Herceptin intravenøs formulering gis som en intravenøs infusjon (drypp) direkte i en blodåre. Den første dosen vil bli gitt over 90 minutter og du vil være under observasjon av helsepersonell når du får den, i tilfelle du opplever bivirkninger. Dersom startdosen tolereres godt, kan påfølgende doser gis over 30 minutter (se avsnitt 2 under "Advarsler og forsiktighetsregler"). Hvor mange infusjoner du skal få, vil avgjøres etter hvert som man ser resultatene av behandlingen. Legen din vil diskutere dette med deg.

For å unngå medisineringsfeil er det viktig å sjekke etiketten på hetteglasset for å sikre at legemidlet som tilberedes og gis er Herceptin (trastuzumab), og ikke et annet legemiddel som inneholder trastuzumab (f.eks. trastuzumabemtansin eller trastuzumabderukstekan).

Ved tidlig brystkreft, metastatisk brystkreft og metastatisk ventrikelkreft gis Herceptin hver 3. uke. Herceptin kan også gis én gang i uken ved metastatisk brystkreft.

Dersom du avbryter behandling med Herceptin

Du må ikke slutte å bruke dette legemidlet uten å snakke med legen din først. Alle doser bør tas til rett tid hver uke eller hver tredje uke (avhengig av doseringsplanen din). Dette bidrar til at legemidlet fungerer best mulig.

Det kan ta opp til 7 måneder å fjerne Herceptin fra kroppen din. Derfor kan legen bestemme seg for å fortsette å sjekke hjertefunksjonen din, selv etter at du er ferdig med behandlingen.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Herceptin forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Noen av disse bivirkningene kan være alvorlige og kreve behandling på sykehus.

Under behandling med Herceptin-infusjon kan reaksjoner som frysninger, feber og andre influensaliknende symptomer forekomme. Disse symptomene er svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer). Andre infusionsbetingede reaksjoner er: kvalme, brekninger, smerter, økt muskelspenning og skjelving, hodepine, svimmelhet, pustevansker, høyt eller lavt blodtrykk, hjerterytmeforstyrrelser (hjertebank, hjerteflimmer eller uregelmessige hjerteslag), hevelse i ansikt og

lepper, utslett og utmattelse. Noen av disse symptomene kan være alvorlige og noen pasienter har dødd (se avsnitt 2 under ”Advarsler og forsiktighetsregler”).

Disse reaksjonene forekommer som regel i forbindelse med den første intravenøse infusjonen (drypp inn i din blodåre) og i løpet av de første timene etter infusjonsstart. De er vanligvis forbigående. Du vil være under observasjon av helsepersonell mens infusjonen gis og i minst seks timer etter at første infusjon ble startet, og i to timer etter start av andre infusjoner. Dersom du får en reaksjon, vil infusjonshastigheten trappes ned eller stoppes, og nødvendig behandling kan gis for å motvirke bivirkningene. Når symptomene avtar, kan infusjonen fortsette.

Av og til starter symptomene senere enn seks timer etter infusjonsstart. Hvis dette skjer deg, kontakt legen din straks. I noen tilfeller kan symptomene bli bedre og så senere forverres.

Alvorlige bivirkninger

Andre bivirkninger kan oppstå når som helst ved Herceptin-behandling, og ikke bare i forbindelse med infusjonen. **Kontakt lege eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:**

- Hjerterproblemer kan i enkelte tilfeller oppstå i perioden behandlingen pågår og av og til etter at behandlingsperioden er avsluttet, og disse kan være alvorlige. Det kan dreie seg om svekkelse av hjertemuskulaturen som kan føre til hjertesvikt, betennelse i hjerteposen og hjerterytmeforstyrrelser. Dette kan føre til symptomer som pustevansker (inkludert nattlige pustevansker), hoste, væskeansamling (hevelse) i bein eller armer og hjertebank (hjerterflimmer eller uregelmessige hjerteslag) (se avsnitt 2: Hjerterundersøkelser).

Legen din vil regelmessig kontrollere hjertet ditt under og etter behandlingen, men du må straks informere legen din dersom du merker noen av symptomene ovenfor.

- Tumorlysesyndrom: en gruppe stoffskiftekomplikasjoner som oppstår etter kreftbehandling og kjennetegnes av høye blodnivåer av kalium og fosfat, og lave blodnivåer av kalsium. Symptomer kan være nyreproblemer (svakhet, tungpust, utmattelse (fatigue) og forvirring), hjerterproblemer (hjerterflimmer eller raskere eller langsommere hjerterytme), anfall, oppkast eller diaré, og prikking i munnen, hendene eller føttene.

Hvis du opplever noen av symptomene ovenfor etter at behandlingsperioden med Herceptin er avsluttet, skal du kontakte legen din og informere om at du tidligere har blitt behandlet med Herceptin.

Svært vanlige bivirkninger av Herceptin: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer:

- infeksjoner
- diaré
- forstoppelse
- sure oppstøt (dyspepsi)
- utmattelse (fatigue)
- hudutslett
- brystmerter
- magesmerter
- leddsmerter
- lavt antall røde blodceller og hvite blodceller (som hjelper å bekjempe infeksjoner), noen ganger med feber
- muskelsmerter
- øyebetennelse (konjunktivitt)
- væskefylte øyne
- neseblødning
- rennende nese

- hårtap
- skjelvinger
- hetetokter
- svimmelhet
- negleforandringer
- vekttap
- appetittløshet
- søvnløshet (insomnia)
- smaksforandring
- lavt antall blodplater
- blåmerker
- nummenhet eller prikking i fingre og tær, som noen ganger kan strekke seg til resten av armen/benet
- rødhet, opphovning eller sår i munn og/eller hals
- smerter, opphovning, rødhet eller prikking i hender og/eller føtter
- kortpustethet
- hodepine
- hoste
- oppkast
- kvalme

Vanlige bivirkninger av Herceptin: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- | | |
|----------------------------------|----------------------------|
| • allergiske reaksjoner | • munntørrehet og tørr hud |
| • halsinfeksjoner | • tørre øyne |
| • urinblære- og hudinfeksjoner | • svetting |
| | • uvelhet og slapphet |
| • betennelse i brystet | • angst |
| • betennelse i leveren | • depresjon |
| • forstyrrelser i nyrefunksjon | • astma |
| | • infeksjon i lungene |
| • økt muskelspenning (hypertoni) | • lungesykdom |
| • smerte i armer og/eller ben | • rygg smerter |
| • kløende utslett | • nakkesmerter |
| • økt søvnighet (somnolens) | • skjelettsmerter |
| • hemorroider | • kviser |
| • kløe | • leggekramper |

Mindre vanlige bivirkninger med Herceptin: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- døvhet
- humpete utslett
- hvesende pust
- betennelse eller arrforandringer i lungene

Sjeldne bivirkninger med Herceptin: kan forekomme hos 1 av 1000 personer

- gulsott
- anafylaktiske reaksjoner

Andre bivirkninger som er rapportert ved bruk av Herceptin: kan forekomme hos et ukjent antall personer

- unormal eller svekket koaguleringsfaktor

- høye kaliumverdier
- hevelse eller blødning bak øynene
- sjokk
- unormal hjerterytme
- pusteproblemer
- sviktende pust
- akutt oppsamling av væske i lungene
- akutt innsnevring av luftveiene
- unormalt lavt oksygennivå i blodet
- pusteproblemer når man ligger flat
- leverskade
- hevelse i ansikt, lepper og hals
- nyresvikt
- unormalt lite fostervæske
- svikt i lungeutvikling hos fosteret i livmoren
- unormal nyreutvikling hos fosteret i livmoren

Noen av disse bivirkningene kan også skyldes den underliggende kreften. Dersom du får Herceptin sammen med annen cellegift, kan noen av bivirkningene skyldes cellegiftbehandlingen.

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Herceptin oppbevares

Herceptin vil bli oppbevart av helsepersonell på sykehuset eller klinikken.

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytterpakningen og hetteglass-etiketten etter Utløpsdato eller EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Uåpnet hetteglass oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
- Utblandet oppløsning skal ikke fryses.
- Infusjonsoppløsninger bør brukes umiddelbart etter fortynning. Dersom oppløsning med Herceptin ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være mer enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager partikler eller misfarging før administrering.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av Herceptin

- Virkestoffet er trastuzumab. Hvert hetteglass inneholder 150 mg trastuzumab som skal oppløses i 7,2 ml vann til injeksjonsvæsker. Denne oppløsningen inneholder ca. 21 mg/ml trastuzumab.

- Andre innholdsstoffer er L-histidinhydroklorid monohydrat, L-histidin, α,α -trehalose dihydrat, polysorbat 20.

Hvordan Herceptin ser ut og innholdet i pakningen

Herceptin er et pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, som leveres i et hetteglass med gummipropp som inneholder 150 mg trastuzumab. Pulveret er en hvit til lysegul kule (pellet). Hver pakning inneholder 1 hetteglass med pulver.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Roche Lietuva
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 67 039831

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell

Herceptin i.v. kommer som sterile, ikke-pyrogene hetteglass uten konserveringsmiddel til éngangsbruk.

For å unngå medisineringsfeil er det viktig å sjekke etiketten på hetteglasset for å sikre at legemidlet som tilberedes og gis er Herceptin (trastuzumab), og ikke et annet legemiddel som inneholder trastuzumab (f.eks trastuzumabemtansin eller trastuzumabderukstekan).

Oppbevar alltid Herceptin i lukket originalpakning ved 2 °C - 8 °C i kjøleskap.

Relevant aseptisk teknikk skal benyttes ved rekonstituering og fortynning. Det må utvises forsiktighet for å sikre steriliteten av tilberedte oppløsninger. Siden legemidlet ikke inneholder antimikrobielle konserveringsmidler eller bakteriostatisk substanser må det benyttes aseptisk teknikk.

Et hetteglass med Herceptin aseptisk oppløst i sterilt vann til injeksjonsvæsker (medfølger ikke) er kjemisk og fysikalsk stabil ved 2 °C - 8 °C i 48 timer etter oppløsning og skal ikke fryses.

Etter aseptisk fortynning i polyvinylklorid-, polyetylen- eller polypropylen-posers med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon er kjemisk og fysikalsk stabilitet av Herceptin vist i opp til 30 dager ved 2 °C - 8 °C, og 24 timer ved temperatur som ikke overstiger 30 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør rekonstituert oppløsning, og Herceptin infusjonsoppløsning, brukes umiddelbart. Dersom oppløsning med Herceptin ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være mer enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C, med mindre rekonstituering og fortynning har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Aseptisk tilberedning, håndtering og oppbevaring

Aseptisk håndtering må sikres ved tilberedning av infusjonen. Tilberedningen skal:

- utføres under aseptiske forhold av opplært personell i henhold til retningslinjer for god praksis, spesielt med hensyn til aseptisk tilberedning av parenterale produkter.
- utføres i LAF-benk eller biologisk sikkerhetsskap og ved bruk av standard forholdsregler for sikker håndtering av intravenøse midler.
- etterfølges av egnet oppbevaring av tilberedt oppløsning til intravenøs infusjon, for å sikre at aseptiske forhold opprettholdes.

Hvert hetteglass Herceptin oppløses i 7,2 ml vann til injeksjonsvæsker (medfølger ikke). Andre oppløsningsmidler skal ikke brukes. Dette gir 7,4 ml oppløsning, inneholdende ca. 21 mg/ml trastuzumab. Et overskuddsvolum på 4 % sikrer at de 150 mg som er angitt på etiketten, kan trekkes opp fra hvert hetteglass.

Herceptin må behandles forsiktig når det oppløses. Risting kan gi skumdannelser, som kan skape problemer når beregnet mengde skal trekkes opp av hetteglasset.

Instruksjoner for aseptisk rekonstituering

- 1) Bruk en steril kanyle. Injiser sakte 7,2 ml vann til injeksjonsvæsker ned i hetteglasset med frysetørret Herceptin, slik at vannstrålen treffer tørrstoffet.
- 2) Sving forsiktig på hetteglasset slik at tørrstoffet løses opp. IKKE RIST!

Svak skumdannelse ved oppløsning er ikke uvanlig. La hetteglasset stå i ro i ca. 5 minutter. Oppløst Herceptin gir en fargeløs til blekgul, gjennomsiktig løsning uten synlige partikler.

Instruksjoner for aseptisk fortynning av rekonstituert oppløsning

Bestem volumet på oppløsningen som trengs:

- Basert på en startdose på 4 mg trastuzumab/kg kroppsvekt, eller en etterfølgende ukentlig dose på 2 mg trastuzumab/kg kroppsvekt:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Kroppsvekt (kg)} \times \text{dose (4 mg/kg startdose eller 2 mg/kg vedlikeholdsdose)}}{21 \text{ (mg/ml, konsentrasjonen i tilberedt oppløsning)}}$$

- Basert på en startdose på 8 mg trastuzumab/kg kroppsvekt, eller en etterfølgende dose hver 3. uke på 6 mg trastuzumab/kg kroppsvekt:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Kroppsvekt (kg)} \times \text{dose (8 mg/kg startdose eller 6 mg/kg vedlikeholdsdose)}}{21 \text{ (mg/ml, konsentrasjonen i tilberedt oppløsning)}}$$

Det beregnede antall ml oppløsning trekkes opp av hetteglasset ved bruk av steril kanyle og sprøyte og tilsettes en polyvinylklorid-, polyetylen- eller polypropylen-infusjonspose med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning. Oppløsninger som inneholder glukose, skal ikke brukes. Snu infusjonsposen forsiktig, så innholdet blandes uten skumdannelse. Før bruk skal parenterale oppløsninger alltid inspiseres visuelt for partikler og misfarging.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Herceptin 600 mg injeksjonsvæske, oppløsning i hetteglass trastuzumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Herceptin er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du gis Herceptin
3. Hvordan du gis Herceptin
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Herceptin oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Herceptin er og hva det brukes mot

Herceptin inneholder virkestoffet trastuzumab, som er et monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer binder seg til spesifikke proteiner eller antigener. Trastuzumab er laget for å binde seg selektivt til et antigen som kalles human epidermal vekstfaktor reseptor 2 (HER2). HER2 finnes i store mengder på overflaten av enkelte kreftceller og stimulerer veksten av disse. Når Herceptin bindes til HER2, stopper det veksten av slike kreftceller og medfører at de dør.

Legen din kan forskrive Herceptin for behandling av brystkreft når:

- du har brystkreft i tidlig stadium, med høye verdier av et protein som kalles HER2.
- du har metastaserende brystkreft (brystkreft med spredning fra den opprinnelige svulsten) med høye HER2-verdier. Herceptin kan forskrives i kombinasjon med cellegiftene paklitaxel eller docetaxel som førstelinjebehandling mot brystkreft med spredning eller det kan forskrives alene dersom annen behandling ikke har gitt ønsket resultat. Det brukes også i kombinasjon med legemidler som kalles aromatasehemmere ved behandling av pasienter med høye HER2-verdier og hormonreseptorpositiv metastatisk brystkreft (kreft som er følsom for kvinnelige kjønnshormoner).

2. Hva du må vite før du gis Herceptin

Bruk ikke Herceptin dersom:

- du er allergisk overfor trastuzumab, proteiner fra mus eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du på grunn av kreften har alvorlige pustevansker i hvile, eller dersom du trenger oksygentilførsel.

Advarsler og forsiktighetsregler

Legen din vil ha nøye oppsyn med behandlingen din.

Hjerteundersøkelser

Behandling med Herceptin alene eller med en taksan kan påvirke hjertet, spesielt hvis du noen gang har brukt et antracyklin (taksaner og antracykliner er to andre typer legemidler som brukes til å behandle kreft). Effektene kan være moderat til alvorlige og kan forårsake død. Hjerterfunksjonen din vil derfor bli kontrollert før, i løpet av (hver tredje måned) og etter (i opptil 2 - 5 år) behandlingen med Herceptin. Hvis du utvikler tegn på hjertesvikt (dvs. at hjertet ikke pumper blodet tilfredsstillende) kan det hende at hjerterfunksjonen kontrolleres oftere (hver sjette til åttende uke), og du kan få behandling for hjertesvikt, eller du kan være nødt til å stoppe behandlingen med Herceptin.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du gis Herceptin dersom:

- du har hatt hjertesvikt, hjerte-kar sykdom, hjerteklapp (hjertelyder), høyt blodtrykk, har tatt eller for tiden tar legemidler mot høyt blodtrykk.
- du noen gang har blitt behandlet med et legemiddel som kalles doksorubicin eller epirubicin (legemidler som brukes til behandling av kreft). Disse legemidlene (eller andre antracykliner) kan skade hjertermuskelen og øke risikoen for hjerteproblemer med Herceptin.
- du er kortpustet, spesielt hvis du for tiden bruker et taksan. Herceptin kan gi pustevansker, spesielt første gang det gis. Dette kan være mer alvorlig dersom du allerede er kortpustet. I svært sjeldne tilfeller har pasienter, som allerede før behandlingen hadde alvorlige pusteproblemer, dødd når de har fått Herceptin.
- du noen gang har mottatt annen behandling mot kreft.

Hvis du får Herceptin i kombinasjon med noen andre legemidler for å behandle kreft, slik som paklitaksel, docetaksel, en aromatasehemmer, kapecitabin, 5-fluorouracil eller cisplatin, bør du også lese pakningsvedleggene for disse legemidlene.

Barn og ungdom

Herceptin anbefales ikke til personer under 18 år.

Andre legemidler og Herceptin

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det kan ta inntil 7 måneder før Herceptin er utskilt fra kroppen. Du bør derfor fortelle legen din, apotek eller sykepleier at du har fått Herceptin hvis du begynner med en annen medisin før det er gått 7 måneder etter at Herceptin-behandlingen ble avsluttet.

Graviditet

- Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Du skal bruke sikker prevensjon under behandlingen med Herceptin og i minst 7 måneder etter at behandlingen er avsluttet.

Legen din vil informere om fordeler og ulemper ved Herceptin-behandling under graviditet. I sjeldne tilfeller er det sett en reduksjon i mengden fostervann som omgir fosteret i fostersekken hos gravide kvinner som får Herceptin. Denne tilstanden kan være skadelig for fosteret og har blitt forbundet med svekket utvikling av lungene, noe som kan føre til fosterdød.

Amming

Amming skal opphøre under Herceptin-behandling og i 7 måneder etter siste dose, siden Herceptin kan skilles ut i morsmelk og overføres til barnet ditt.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Herceptin kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Dersom du under behandling opplever svimmelhet, søvnighet, frysninger eller feber, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner før disse symptomene blir borte.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du gis Herceptin

Før behandlingen starter vil legen din fastslå mengden HER2 i svulsten din. Kun pasienter med en stor mengde HER2 vil bli behandlet med Herceptin. Herceptin skal bare gis av en lege eller sykepleier.

Det finnes to typer (formuleringer) av Herceptin:

- én gis som en infusjon i en blodåre (vene) (intravenøs infusjon)
- den andre gis som en injeksjon under huden (subkutan injeksjon).

Det er viktig å kontrollere produktmerkingen for å sikre at riktig formulering gis slik det er foreskrevet. Herceptin subkutan fast dose formulering er ikke beregnet til intravenøs bruk og skal kun gis som en subkutan injeksjon.

Legen din kan vurdere å bytte din Herceptin intravenøse behandling til Herceptin subkutan behandling (og omvendt), hvis det passer best for deg.

For å unngå medisineringsfeil er det viktig å sjekke etiketten på hetteglasset for å sikre at legemidlet som tilberedes og gis er Herceptin (trastuzumab), og ikke et annet legemiddel som inneholder trastuzumab (f.eks trastuzumabemtansin eller trastuzumabderukstekan).

Anbefalt dose er 600 mg. Herceptin gis som en subkutan injeksjon (under huden) over 2 til 5 minutter hver tredje uke.

Injeksjonsstedet bør variere mellom venstre og høyre lår. Nye injeksjoner bør gis minst 2,5 cm fra et gammelt sted. Ingen injeksjoner bør gis i områder der huden er rød, sår, øm eller hard.

Dersom andre medisiner til subkutan bruk er brukt under behandlingsforløpet med Herceptin, bør et annet injeksjonssted benyttes.

Herceptin skal ikke blandes eller fortynnes med andre produkter.

Dersom du avbryter behandling med Herceptin

Du må ikke slutte å bruke dette legemidlet uten å snakke med legen din først. Alle doser bør tas til rett tid hver tredje uke. Dette bidrar til at legemidlet fungerer best mulig.

Det kan ta opp til 7 måneder å fjerne Herceptin fra kroppen din. Derfor kan legen bestemme seg for å fortsette å sjekke hjertefunksjonen din, selv etter at du er ferdig med behandlingen.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Noen av disse bivirkningene kan være alvorlige og kreve behandling på sykehus.

Under behandling med Herceptin kan reaksjoner som frysninger, feber og andre influensaliknende symptomer forekomme. Disse symptomene er svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer). Andre reaksjoner er: kvalme, brekninger, smerter, økt muskelspenning og skjelving, hodepine, svimmelhet, pustevansker, høyt eller lavt blodtrykk, hjerterytmeforstyrrelser (hjerterbank, hjerteflimmer eller uregelmessige hjerteslag), hevelse i ansikt og lepper, utslett og utmattelse. Noen av disse symptomene kan være alvorlige og noen pasienter har dødd (se avsnittet "Advarsler og forsiktighetsregler").

Legen eller sykepleier vil sjekke deg for bivirkninger under administrasjonen og i 30 minutter etter første administrasjon, og i 15 minutter etter andre administrasjoner.

Alvorlige bivirkninger

Andre bivirkninger kan oppstå når som helst ved Herceptin-behandling. **Kontakt lege eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:**

- Hjerterproblemer kan i enkelte tilfeller oppstå i perioden behandlingen pågår og av og til etter at behandlingsperioden er avsluttet, og disse kan være alvorlige. Det kan dreie seg om svekkelse av hjertemuskulaturen som kan føre til hjertesvikt, betennelse i hjerteposen, og hjerterytmeforstyrrelser. Dette kan føre til symptomer som pustevansker (inkludert nattlige pustevansker), hoste, væskeansamling (hevelse) i bein eller armer og hjertebank (hjerterflimmer eller uregelmessige hjerteslag) (se avsnitt 2 Hjerterundersøkelser).

Legen din vil regelmessig kontrollere hjertet ditt under og etter behandlingen, men du må straks informere legen din dersom du merker noen av symptomene ovenfor.

- Tumorlysesyndrom: en gruppe stoffskiftekomplikasjoner som oppstår etter kreftbehandling og kjennetegnes av høye blodnivåer av kalium og fosfat, og lave blodnivåer av kalsium. Symptomer kan være nyreproblemer (svakhet, tungpust, utmattelse (fatigue) og forvirring), hjerterproblemer (hjerterflimmer eller raskere eller langsommere hjerterytme), anfall, oppkast eller diaré, og prikking i munnen, hendene eller føttene.

Hvis du opplever noen av symptomene ovenfor etter at behandlingsperioden med Herceptin er avsluttet, skal du kontakte legen din og informere om at du tidligere har blitt behandlet med Herceptin.

Det finnes to ulike formuleringer av Herceptin:

- Én gis som en infusjon i en blodåre (vene) over 30 til 90 minutter
- Den andre gis som en subkutan injeksjon (under huden) over 2 til 5 minutter.

I den kliniske studien som sammenlignet disse to formuleringene, var infeksjoner og hjerterbivirkninger som førte til sykehusinnleggelse vanligere med den subkutane formuleringen. Det var også flere lokale reaksjoner på injeksjonsstedet og flere fikk forhøyet blodtrykk. Andre bivirkninger var sammenlignbare.

Svært vanlige bivirkninger av Herceptin: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- infeksjoner
- diaré
- forstoppelse
- sure oppstøt (dyspepsi)
- utmattelse (fatigue)
- hudutslett
- brystmerter
- magesmerter
- leddsmerter
- redusert antall røde blodceller og hvite blodceller (som bekjemper infeksjoner), noen ganger med feber
- muskelsmerter
- øyebetennelse (konjunktivitt)
- væskefylte øyne
- neseblødning
- rennende nese
- hårtap
- skjelvinger

- hetetokter
- svimmelhet
- negleforandringer
- vekttap
- appetittløshet
- søvnløshet (insomnia)
- smaksforandring
- lavt antall blodplater
- blåmerker
- nummenhet eller prikking i fingre og tær, som noen ganger kan strekke seg til resten av armen/benet
- rødhet, opphovning eller sår i munn og/eller hals
- smerter, opphovning, rødhet eller prikking i hender og/eller føtter
- kortpustethet
- hodepine
- hoste
- oppkast
- kvalme

Vanlige bivirkninger av Herceptin: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- | | |
|----------------------------------|----------------------------|
| • allergiske reaksjoner | • munntørrehet og tørr hud |
| • halsinfeksjoner | • tørre øyne |
| • urinblære- og hudinfeksjoner | • svetting |
| | • uvelhet og slapphet |
| • betennelse i brystet | • angst |
| • betennelse i leveren | • depresjon |
| • forstyrrelser i nyrefunksjon | • astma |
| | • infeksjon i lungene |
| • økt muskelspenning (hypertoni) | • lungesykdom |
| • smerte i armer og/eller ben | • ryggsmarter |
| • kløende utslett | • nakkesmerter |
| • økt søvnighet (somnolens) | • skjelettsmerter |
| • hemorroider | • kviser |
| • kløe | • leggekramper |

Mindre vanlige bivirkninger med Herceptin: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- døvhet
- humpete utslett
- hvesende pust
- betennelse eller arrdannelse i lungene

Sjeldne bivirkninger med Herceptin: kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer

- gulsott
- anafylaktiske reaksjoner

Andre bivirkninger som er rapportert ved bruk av Herceptin: kan forekomme hos et ukjent antall personer

- unormal eller svekket blodkoagulering
- høye kaliumverdier
- hevelse eller blødning bak øynene

- sjokk
- unormal hjerterytme
- pusteproblemer
- sviktende pust
- akutt oppsamling av væske i lungene
- akutt innsnevring av luftveiene
- unormalt lavt oksygennivå i blodet
- pusteproblemer når man ligger flat
- leverskade
- hevelse i ansikt, lepper og hals
- nyresvikt
- unormalt lite fostervæske
- svikt i lungeutvikling hos fosteret i livmoren
- unormal nyreutvikling hos fosteret i livmoren

Noen av disse bivirkningene kan også skyldes den underliggende brystkreften. Dersom du får Herceptin sammen med annen cellegift, kan noen av bivirkningene skyldes cellegiftbehandlingen.

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Herceptin oppbevares

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytterpakningen og hetteglass-etiketten etter Utløpsdato eller EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Skal ikke fryses.

Etter at hetteglasset er åpnet, bør oppløsningen brukes umiddelbart.

Bruk ikke dette legemidlet dersom du oppdager partikler eller misfarging før administreringen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Herceptin

- Virkestoffet er trastuzumab. Ett hetteglass på 5 ml inneholder 600 mg trastuzumab.

- Andre innholdsstoffer er rekombinant humant hyaluronidase (rHuPH20), L-histidin, L-histidinhydroklorid monohydrat, α, α -trehalose dihydrat, L-metionin, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Herceptin ser ut og innholdet i pakningen

Herceptin er en injeksjonsvæske, oppløsning som leveres i et hetteglass med butylgummipropp som inneholder 5 ml (600 mg) trastuzumab. Oppløsningen er klar til opaliserende og fargeløs til gulaktig.

Hver kartong inneholder ett hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Roche Lietuva
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 67 039831

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).