

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Herceptin 600 mg injektionsvätska, lösning i injektionsflaska.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska à 5 ml innehåller 600 mg trastuzumab, en humaniserad IgG1 monoklonal antikropp producerad av en mammal (ovarium från kinesisk hamster) cellsuspensionskultur och renad med affinitets- och jonbyteskromatografi inklusive specifika virala inaktiverings- och reningsprocedurer.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar till opalescent, färglös till svagt gulfärgad.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bröstcancer

Metastaserad bröstcancer

Herceptin är indicerat för behandling av vuxna patienter med HER2-positiv metastaserad bröstcancer:

- som monoterapi för behandling av de patienter som har fått åtminstone två kemoterapiregimer mot metastaserad sjukdom. Tidigare kemoterapi måste ha inkluderat åtminstone ett antracyklin- och ett taxanpreparat såvida inte sådana behandlingar är olämpliga för dessa patienter. Hormonreceptorpositiva patienter måste också ha sviktat på hormonell terapi, såvida inte sådan behandling är olämplig för dessa patienter.
- i kombination med paklitaxel för behandling av de patienter som inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom och för vilka ett antracyklinpreparat ej är lämpligt.
- i kombination med docetaxel för behandling av de patienter som inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom.
- i kombination med en aromatashämmare för behandling av post-menopausala patienter med hormonreceptorpositiv metastaserad bröstcancer som inte tidigare behandlats med trastuzumab.

Tidig bröstcancer

Herceptin är indicerat för behandling av vuxna patienter med HER2-positiv tidig bröstcancer:

- efter kirurgi, kemoterapi (neoadjuvant eller adjuvant) och strålbehandling (om tillämpligt) (se avsnitt 5.1).
- efter adjuvant kemoterapi med doxorubicin och cyklofosamid, i kombination med paklitaxel eller docetaxel.
- i kombination med adjuvant kemoterapi som utgörs av docetaxel och karboplatin.
- i kombination med neoadjuvant kemoterapi följt av adjuvant behandling med Herceptin, för lokalt avancerad (inklusive inflammatorisk) sjukdom eller för tumörer > 2 cm i diameter (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Herceptin bör endast användas till patienter med metastaserad eller tidig bröstcancer vilkas tumörer antingen överuttrycker HER2 eller har HER2 genamplifiering påvisad med en tillförlitlig och validerad metod (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

HER2-testning är obligatoriskt innan behandling påbörjas (se avsnitt 4.4 och 5.1). Herceptinbehandling bör bara initieras av läkare med erfarenhet av administration av cytostatika (se avsnitt 4.4) och endast administreras av sjukvårdspersonal.

Det är viktigt att kontrollera produktens märkning för att säkerställa att korrekt formulering (intravenös eller subkutan med fast dos) administreras till patienten och överensstämmer med förskrivet läkemedel. Herceptin subkutan formulering är inte avsedd för intravenös administrering och ska enbart administreras via subkutan injektion.

Byte av behandling mellan Herceptin intravenösa och Herceptin subkutana formuleringar och vice versa, med användning av doseringsintervallet var tredje vecka, har studerats i studie MO22982 (se avsnitt 4.8).

För att förhindra medicineringsfel är det viktigt att kontrollera injektionsflaskans märkning för att säkerställa att läkemedlet som bereds och administreras är Herceptin (trastuzumab) och inte någon annan produkt som innehåller trastuzumab (t ex trastuzumab emtansin eller trastuzumab deruxtecan).

Dosering

Den rekommenderade dosen av Herceptin subkutan formulering är 600 mg oberoende av patientens kroppsvikt. Ingen startdos krävs. Denna dos ska ges subkutant under 2-5 minuter var tredje vecka.

I den pivotala studien (BO22227) administrerades Herceptin subkutan formulering som neoadjuvant/adjuvant behandling hos patienter med tidig bröstcancer. Den preoperativa kemoterapibehandlingen bestod av docetaxel (75 mg/m²) följt av FEC (5-FU, epirubicin och cyklofosamid) som en standarddos.

Se avsnitt 5.1 för dosering av kemoterapikombinationer.

Behandlingslängd

Patienter med metastaserad bröstcancer ska behandlas med Herceptin till sjukdomsprogress. Patienter med tidig bröstcancer ska behandlas med Herceptin under 1 år eller till sjukdomsrecidiv, beroende på vilket som inträffar först. Att förlänga behandlingen av tidig bröstcancer utöver ett år rekommenderas inte (se avsnitt 5.1).

Dosreduktion

Inga dosreduktioner gjordes för Herceptin under kliniska prövningar. Patienter kan fortsätta behandling under perioder av reversibel, kemoterapiinducerad myelosuppression, men de skall övervakas noggrant under denna tid med avseende på komplikationer i form av neutropeni. Se produktresumén (SmPC) för paklitaxel, docetaxel eller aromatashämmare för information om dosreduktion eller fördröjd administrering.

Om procentsatsen för vänsterkammar-ejektionsfraktion (LVEF) faller med ≥ 10 enheter från värdet vid behandlingsstart OCH till under 50 % ska behandling inte ges och en förnyad mätning av LVEF utförs inom ca 3 veckor. Om LVEF inte har förbättrats, eller om det har fallit ytterligare, eller om symtomatisk hjärtsvikt har utvecklats, ska utsättning av Herceptin starkt övervägas såvida inte fördelarna för den enskilda patienten bedöms överväga riskerna. Alla sådana patienter ska remitteras för undersökning hos en kardiolog och följas upp.

Missade doser

Om en patient missar en Herceptindos bör nästa dos à 600 mg ges så snart som möjligt.

Behandlingsintervallet tills påföljande administrering av Herceptin subkutan formulering bör inte understiga tre veckor.

Speciella populationer

Specifika farmakokinetiska studier hos äldre och hos de med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte utförts. I en populationsfarmakokinetisk analys visades att varken ålder eller nedsatt njurfunktion påverkade distributionen av trastuzumab.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Herceptin för en pediatrisk population.

Administreringssätt

Dosen 600 mg ska enbart administreras som en subkutan injektion under 2-5 minuter var tredje vecka. Injektionsstället bör alterneras mellan vänster och höger lår. Injektionen bör ges med minst 2,5 cm avstånd till tidigare injektionsställe, och aldrig i områden där huden är röd, har blåmärken, är öm eller hård.

Under behandling med Herceptin subkutan formulering och andra subkutant administrerade läkemedel bör läkemedlen injiceras på olika ställen på kroppen.

Patienterna bör övervakas i 30 minuter efter den första injektionen och i 15 minuter efter efterföljande injektioner med avseende på tecken eller symtom på administrationsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.4 och 4.8).

För instruktioner gällande användning och hantering av Herceptin subkutan formulering se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot trastuzumab, murina proteiner, hyaluronidas eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår dyspné i vila pga komplikationer av avancerad malignitet eller patienter som är i behov av understödande syrgasbehandling.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att öka spårbarheten av biologiska läkemedel ska produktnamnet och batchnumret (Lot- /Satsnumret) på det administrerade läkemedlet tydligt anges.

Bestämning av HER2-status skall genomföras i ett specialiserat laboratorium som kan säkerställa adekvat validering av testmetoderna (se avsnitt 5.1).

För tillfället finns inga data från kliniska prövningar tillgängliga avseende återbehandling för patienter som tidigare fått adjuvant behandling med Herceptin.

Hiärtdysfunktion

Allmänna överväganden

Patienter behandlade med Herceptin har en förhöjd risk för att utveckla hjärtsvikt (New York Heart Association [NYHA] klass II-IV) eller asymtomatisk hjärtdysfunktion. Dessa händelser har observerats hos patienter som behandlats med enbart Herceptin eller i kombination med paklitaxel eller docetaxel, speciellt efter antracyklinnehållande (doxorubicin eller epirubicin) kemoterapi. Dessa kan vara måttliga till allvarliga och har varit förenade med dödsfall (se avsnitt 4.8). Försiktighet ska även iakttas för patienter med ökad risk för hjärtpåverkan, såsom hypertension, tidigare dokumenterad kranskärslsjukdom, hjärtsvikt, LVEF på <55%, hög ålder.

Alla patienter som bedöms lämpliga för Herceptinbehandling, särskilt de som tidigare behandlats med antracykliner och cyklofosamid, skall genomgå initial hjärtundersökning som omfattar anamnes och klinisk undersökning, EKG, ekokardiogram och/eller radioventrikulogram (MUGA= multigated acquisition) eller magnetisk resonanstomografi. Dessa undersökningar kan underlätta identifiering av patienter som kan utveckla hjärtdysfunktion. Hjärtundersökningen ska, såsom före behandling, upprepas var tredje månad under behandling samt var sjätte månad efter avslutad behandling fram tills 24 månader efter att Herceptinbehandlingen avslutats. En noggrann nytta-risk bedömning bör ske innan beslut tas om Herceptinbehandling.

Trastuzumab kan finnas kvar i cirkulationen i upp till 7 månader efter att Herceptinbehandlingen avslutats baserat på populationsfarmakokinetiska analyser av alla tillgängliga data (se avsnitt 5.2). Patienter som får antracykliner efter avslutad Herceptinbehandling kan möjligen ha en ökad risk för hjärtdysfunktion. Om möjligt bör antracyklinbaserad behandling undvikas i upp till 7 månader efter att Herceptinbehandlingen avslutats. Om antracykliner används ska patientens hjärtfunktion noggrant övervakas.

Kardiologisk utredning bör övervägas hos de patienter för vilka det finns tecken på kardiovaskulära riskfaktorer efter screeningen innan behandlingsstart. Hjärtfunktionen hos samtliga patienter bör kontrolleras under Herceptinbehandling (t.ex. var 12:e vecka). Dessa kontroller kan underlätta identifieringen av patienter som utvecklar kardiell dysfunktion. Patienter som utvecklar asymtomatisk kardiell dysfunktion kan ha nytta av mera frekventa kontroller (t.ex. var 6-8 vecka). Om patienter uppvisar en kontinuerlig minskning av vänsterkammarfunktion, men förblir asymtomatiska, bör läkaren överväga att avbryta behandlingen om ingen klinisk nytta av behandlingen med Herceptin setts.

Säkerhetsaspekten av att fortsätta eller återuppta behandlingen med Herceptin hos patienter som upplevt hjärtdysfunktion har ej studerats prospektivt. Om procentsatsen för LVEF faller med ≥ 10 enheter från värdet vid behandlingsstart OCH till under 50 % ska behandling inte ges och en förnyad mätning av LVEF utföras inom ca 3 veckor. Om LVEF inte har förbättrats, eller om det har fallit ytterligare eller symtomatisk

hjärtsvikt utvecklats, ska utsättning av Herceptin starkt övervägas såvida inte fördelarna för den enskilda patienten bedöms överväga riskerna. Alla sådana patienter ska remitteras för undersökning hos en kardiolog och följas upp.

Om symtomatisk hjärtsvikt uppträder vid Herceptinbehandling ska detta behandlas med sedvanliga läkemedel mot hjärtsvikt. De flesta patienterna som utvecklade hjärtsvikt eller asymtomatisk kardiell dysfunktion i pivotala studier förbättrades med sedvanlig medicinsk hjärtsviktsbehandling, innehållande en ACE-hämmare eller angiotensinreceptorantagonist samt en betablockerare. Majoriteten av patienterna med hjärtsymtom och tecken på klinisk effekt av Herceptinbehandling fortsatte behandling med Herceptin utan ytterligare kliniska hjärtkomplikationer.

Metastaserad bröstcancer

Herceptin och antracykliner ska inte ges i kombination vid metastaserad bröstcancer.

Patienter med metastaserad bröstcancer som tidigare fått antracykliner löper också risk för hjärtdysfunktion vid behandling med Herceptin, även om risken är lägre än vid samtidig användning av Herceptin och antracykliner.

Tidig bröstcancer

För patienter med tidig bröstcancer bör den hjärtfunktionskontroll som gjordes innan behandlingsstart upprepas var tredje månad under behandling och var sjätte månad efter avslutad behandling fram till 24 månader efter sista administreringen av Herceptin. För patienter som får antracyklininnehållande kemoterapi rekommenderas ytterligare övervakning, och ska ske årligen upp till 5 år efter den sista administreringen av Herceptin, eller längre om en kontinuerlig minskning i LVEF observeras.

Patienter som i anamnesen haft hjärtinfarkt, kärlkramp som kräver läkemedelsbehandling, tidigare eller befintlig hjärtsvikt (NYHA klass II-IV), LVEF) på <55 %, annan kardiomyopati, hjärtarrytmi som kräver läkemedelsbehandling, kliniskt signifikant kardiell klaffsjukdom, otillräckligt kontrollerad hypertension (avser hypertension som behandlas med standardbehandling) samt perikardvätska med hemodynamisk påverkan exkluderades ur de pivotala adjuvanta och neoadjuvanta Herceptinstudierna för tidig bröstcancer. Behandling med Herceptin hos denna patientgrupp kan därmed inte rekommenderas.

Adjuvant behandling

Herceptin och antracykliner ska inte ges samtidigt vid adjuvant behandling.

Hos patienter med tidig bröstcancer observerades en ökning av incidensen av symtomatiska och asymtomatiska hjärthändelser då Herceptin (intravenös beredning) gavs efter antracyklininnehållande kemoterapi jämfört med icke antracyklininnehållande kemoterapi (docetaxel och karboplatin), och var mer uttalade då Herceptin (intravenös beredning) gavs samtidigt med taxaner än då det gavs sekventiellt till taxaner. Oavsett vilken behandling som användes inträffade de flesta symtomatiska hjärthändelser inom de första 18 månaderna. I en av de tre pivotala studierna som utförts med en medianuppföljningstid på 5,5 år (BCIRG006) observerades en kontinuerlig ökning av den kumulativa frekvensen av symtomatiska hjärt- eller LVEF-händelser hos patienter som gavs Herceptin samtidigt med taxaner efter antracyklininnehållande behandling med upp till 2,37 % jämfört med ungefär 1 % i de två jämförelsegrupperna (antracyklin plus cyklofosamid följt av taxan respektive taxan, karboplatin och Herceptin).

De riskfaktorer som identifierats för hjärt-kärlhändelser i fyra stora adjuvanta studier omfattar ökad ålder (>50 år), låg LVEF (< 55 %) innan behandlingen inleds, före eller efter insättande av paklitaxelbehandling, minskning av LVEF med 10-15 enheter, samt tidigare eller samtidig behandling med anti-hypertensiva läkemedel. För de patienter som fick Herceptin efter avslutad adjuvant kemoterapibehandling, var risken för hjärtdysfunktion kopplad till en högre kumulativ dos av antracyklin som givits före insättning av Herceptin samt med ett Body Mass Index (BMI) >25 kg/m².

Neoadjuvant-adjuvant behandling

Hos patienter med tidig bröstcancer, för vilka neoadjuvant-adjuvant behandling anses lämplig, ska Herceptin enbart användas samtidigt med antracykliner hos kemoterapi-naiva patienter och endast med lågdos antracyklinregimer (dvs. maximala kumulativa doser av doxorubicin 180 mg/m² eller epirubicin 360 mg/m²).

Om patienter har behandlats neoadjuvant med en full kur med lågdos antracykliner och Herceptin samtidigt bör ingen ytterligare cytotoxisk kemoterapi ges efter kirurgi. I övriga fall skall behovet av ytterligare cytotoxisk kemoterapi beslutas baserat på individuella faktorer.

För närvarande är erfarenheten av samtidig behandling med trastuzumab och lågdos antracyklinregimer begränsad till två studier (MO16432 och BO22227).

I den pivotala studien MO16432 gavs Herceptin samtidigt med neoadjuvant kemoterapi innefattande tre cykler av doxorubicin (kumulativ dos 180 mg/m²). Incidensen av symtomatisk hjärtdysfunktion var 1,7 % i Herceptingruppen.

I den pivotala studien BO22227 administrerades Herceptin samtidigt med neoadjuvant kemoterapi som innefattade fyra cykler med epirubicin (kumulativ dos 300 mg/m²); vid en medianuppföljning på mer än 70 månader var incidensen av hjärtsvikt 0,3 % i behandlingsgruppen med intravenöst Herceptin, och 0,7 % i behandlingsgruppen med subkutan Herceptin.

Hos patienter med lägre kroppsvikt (<59 kg, den lägsta kroppsviktskvartilen) var den fasta dosen som användes i gruppen med subkutan Herceptin inte förknippad med någon ökad risk för kardiella biverkningar eller betydande minskning av vänsterkammar-ejektionsfraktion (LVEF).

Den kliniska erfarenheten gällande patienter äldre än 65 år är begränsad.

Administrationsrelaterade reaktioner

Det är känt att administrationsrelaterade reaktioner förekommer med Herceptin subkutan formulering. Premedicinering kan användas för att minska risken för uppkomst av administrationsrelaterade reaktioner.

Även om allvarliga administrationsrelaterade biverkningar omfattande dyspné, hypotoni, rossling/pipande andning, bronkospasm, takykardi, minskad syremättnad (hypoxi) och andnöd inte rapporterats i den kliniska studien avseende den subkutana formuleringen av Herceptin, ska försiktighet iakttas eftersom de förekommit vid behandling med den intravenösa beredningen av Herceptin. Patienter skall övervakas avseende administrationsrelaterade reaktioner i 30 minuter efter den första injektionen och i 15 minuter efter de efterföljande injektionerna. Behandling av milda administrationsrelaterade reaktioner kan ske med analgetika/antipyretika såsom meperidin eller paracetamol, eller ett antihistamin såsom difenhydramin. Allvarliga reaktioner mot intravenöst Herceptin har framgångsrikt behandlats med understödjande behandling som t.ex. syrgas, beta-agonister och kortikosteroider. I sällsynta fall har dessa reaktioner

förknippats med ett kliniskt förlopp med dödlig utgång. Hos patienter som har dyspné i vila pga komplikationer av avancerad malignitet och andra sjukdomar kan det föreligga en större risk för administrationsrelaterade reaktioner med dödlig utgång. Dessa patienter ska därför inte behandlas med Herceptin (se avsnitt 4.3).

Pulmonella komplikationer

Försiktighet rekommenderas vid användning av Herceptin subkutan formulering då allvarliga pulmonella händelser har rapporterats i samband med användning av den intravenösa beredningsformen efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.8). Dessa händelser har vid enstaka tillfällen haft en dödlig utgång och kan ha uppstått som en del av en infusionsrelaterad reaktion med fördröjt insättande. Utöver detta har fall av interstitiell lungsjukdom inklusive lunginfiltrat, akut svår andningsinsufficiens (ARDS), lunginflammation, pneumonit, pleurautgjutning, andnöd, akut lungödem, samt andningsinsufficiens rapporterats. Riskfaktorer associerade med interstitiell lungsjukdom inkluderar tidigare eller samtidig behandling med andra anti-neoplastiska terapier kända för att vara associerade med detta såsom taxaner, gemcitabin, vinorelbin och strålbehandling. Hos patienter som har dyspné i vila pga komplikationer av avancerad malignitet och andra sjukdomar kan det föreligga en ökad risk för pulmonella komplikationer. Dessa patienter ska därför inte behandlas med Herceptin (se avsnitt 4.3). Försiktighet ska iaktas vid pneumonit, särskilt hos patienter som samtidigt behandlas med taxaner.

Natrium

Herceptin innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella interaktionsstudier har utförts. Kliniskt signifikanta interaktioner mellan Herceptin och samtida läkemedel som använts i kliniska studier har inte observerats.

Trastuzumabs effekt på farmakokinetiken av antineoplastiska medel

Farmakokinetiska data från studierna BO15935 och M77004 hos kvinnor med HER2-positiv metastaserad bröstcancer tyder på att exponeringen av paklitaxel och doxorubicin (och deras huvudmetaboliter 6- α hydroxyl-paklitaxel, POH, och doxorubicinol, DOL) inte förändrades vid närvaro av trastuzumab (8 mg/kg eller 4 mg/kg iv startdos följt av 6 mg/kg iv var tredje vecka respektive 2 mg/kg iv varje vecka). Däremot kan trastuzumab höja den totala exponeringen av en doxorubicinmetabolit, (7-deoxi-13 dihydro-doxorubicinon, D7D). Den biologiska aktiviteten av D7D och den kliniska betydelsen av ökad exponering av denna metabolit var oklar.

Data från studie JP16003, en enarmad studie med Herceptin (4 mg/kg iv startdos och 2 mg/kg iv varje vecka) och docetaxel (60 mg/m² iv) utförd på japanska kvinnor med HER2-positiv metastaserad bröstcancer, tyder på att samtidig administrering av Herceptin inte hade någon farmakokinetisk effekt på docetaxel givet som singeldos. Studie JP19959 var en substudie till BO18255 (ToGA) med manliga och kvinnliga japanska patienter med avancerad ventrikelcancer där farmakokinetiken för capecitabin och cisplatin studerades vid användning med eller utan Herceptin. Resultaten från denna substudie tyder på att exponeringen av capecitabins biologiskt aktiva metaboliter (t ex 5-FU) inte påverkades av samtidig användning av cisplatin eller av samtidig användning av cisplatin plus Herceptin. Däremot uppvisade modersubstansen capecitabin högre koncentrationer och längre halveringstid då det kombinerades med Herceptin. Data tyder också på att farmakokinetiken för cisplatin inte påverkades av samtidig användning av capecitabin eller av samtidig användning av capecitabin plus Herceptin.

Farmakokinetiska data från studie H4613g/GO01305 hos patienter med metastaserad eller lokalt avancerad inoperabel HER2-positiv cancer tyder på att trastuzumab inte hade någon inverkan på farmakokinetiken för karboplatin.

Antineoplastiska medels effekt på trastuzumabs farmakokinetik

Vid jämförelse av simulerade serumkoncentrationer av trastuzumab efter Herceptin som monoterapi (4 mg/kg startdos / 2 mg/kg iv en gång i veckan) och observerade serumkoncentrationer hos japanska kvinnor med HER2-positiv metastaserad bröstcancer (study JP16003) sågs inga tecken på någon farmakokinetisk effekt på trastuzumab vid samtidig administrering av docetaxel.

Jämförelse av farmakokinetiska resultat från två fas II-studier (BO15935 och M77004) och en fas III-studie (H0648g) i vilka patienterna behandlades med Herceptin och paklitaxel samtidigt samt två fas II-studier i vilka Herceptin administrerades som monoterapi (W016229 and M016982), hos kvinnor med HER2-positiv metastaserad bröstcancer tyder på att individuella värden och medelvärden för trastuzumabs dalkoncentrationer i serum varierade inom och mellan studierna men det fanns ingen tydlig effekt på farmakokinetiken för trastuzumab vid samtidig administrering av paklitaxel. Jämförelse av farmakokinetiska data för trastuzumab från studie M77004 i vilken kvinnor med HER2-positiv metastaserad bröstcancer behandlades samtidigt med Herceptin, paklitaxel och doxorubicin, med farmakokinetiska data för trastuzumab från studier med Herceptin som monoterapi (H0649g) eller i kombination med antracyklin plus cyklofosfamid eller paklitaxel (studie H0648g) tyder på att doxorubicin och paklitaxel inte har någon effekt på farmakokinetiken för trastuzumab.

Farmakokinetiska data från studie H4613g/GO01305 tyder på att karboplatin inte hade någon inverkan på farmakokinetiken för trastuzumab.

Samtidig behandling med anastrozol förefaller inte påverka farmakokinetiken för trastuzumab.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel

Fertila kvinnor ska rekommenderas att använda effektivt preventivmedel under behandling med Herceptin och i 7 månader efter att behandlingen avslutats (se avsnitt 5.2).

Graviditet

Reproduktionsstudier på Cynomolgusapor med doser upp till 25 gånger den veckovisa humana underhållsdosen på 2 mg/kg Herceptin intravenös beredning har inte visat belägg för minskad fertilitet eller fosterskada. Överföring av trastuzumab via placentan har observerats under tidig (dag 20-50 av dräktigheten) och sen (dag 120-150 av dräktigheten) fosterutvecklingsperiod. Det är inte känt om Herceptin kan påverka reproduktionsförmågan. Eftersom reproduktionsstudier på djur inte alltid är prediktiva för människa skall Herceptin inte användas under graviditet såvida inte de potentiella fördelarna för modern överväger de potentiella riskerna för fostret.

Efter marknadsintroduktionen har fall av nedsatt tillväxt och/eller funktion av njurarna observerats hos foster i samband med oligohydramnios, i vissa fall förknippade med fatal pulmonell hypoplasia hos fostret, rapporterats hos gravida kvinnor som behandlats med Herceptin. Om en gravid kvinna behandlas med Herceptin, eller om en patient blir gravid medan hon får Herceptin eller inom 7 månader efter den senaste Herceptindosen, är noggrann övervakning av ett multidisciplinärt sjukvårdsteam önskvärt.

Amning

En studie utförd på Cynomolgusapor med doser upp till 25 gånger den veckovisa humana underhållsdosen

på 2 mg/kg Herceptin intravenös beredning från dag 120 till 150 av dräktigheten visade att trastuzumab utsöndras i bröstmjolk efter födseln. Exponeringen av trastuzumab i uterus och förekomsten av trastuzumab i serum hos apungar var inte förenad med några bieffekter på deras tillväxt eller utveckling från födseln till 1 månads ålder. Det är inte känt om trastuzumab utsöndras i human bröstmjolk. Eftersom humant IgG1 utsöndras i bröstmjolk och potentialen för skada på spädbarnet är okänd skall kvinnor ej amma under behandling med Herceptin och inom 7 månader efter sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga fertilitetsdata tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Herceptin har mindre påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8). Yrsel och somnolens kan uppträda under behandling med Herceptin (se avsnitt 4.8). Patienter som utvecklar administrationsrelaterade symtom (se avsnitt 4.4) bör avrådas från att köra bil och använda maskiner tills symtomen avklingar.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

De mest allvarliga och/eller vanligaste biverkningarna som rapporterats hittills vid användning av Herceptin (intravenös beredning och subkutan formulering) är hjärtdysfunktion, administrationsrelaterade reaktioner, hematotoxicitet (särskilt neutropeni), infektioner och pulmonella biverkningar.

Säkerhetsprofilen för Herceptin subkutan formulering (utvärderad hos 298 patienter behandlade med intravenös beredning respektive 297 patienter med subkutan formulering) i den pivotala studien vid tidig bröstcancer var i stort sett jämförbar med den kända säkerhetsprofilen för intravenös beredning.

Svåra biverkningar (definierade enligt National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE grade ≥ 3) version 3.0) var jämnt fördelade mellan båda Herceptinformuleringarna (52,3 % för den intravenösa beredningen jämfört med 53,5 % för den subkutana formuleringen).

Vissa biverkningar (händelser/reaktioner) rapporterades i en högre frekvens för den subkutana formuleringen:

- Allvarliga biverkningar (varav de flesta identifierades pga sjukhusinläggning av patienterna eller förlängning av tidigare sjukhusinläggning): 14,1 % för den intravenösa beredningen jämfört med 21,5 % för den subkutana formuleringen. Skillnaden i frekvensen av allvarliga biverkningar berodde framför allt på infektioner med eller utan neutropeni (4,4 % jämfört med 8,1 %), och hjärtbesvär (0,7 % jämfört med 1,7 %).
- Postoperativa sårinfektioner (svåra och/eller allvarliga): 1,7 % för den intravenösa beredningen jämfört med 3,0 % för den subkutana formuleringen.
- Administrationsrelaterade reaktioner: 37,2 % för den intravenösa beredningen jämfört med 47,8 % för den subkutana formuleringen under behandlingsfasen;
- Hypertension: 4,7 % för den intravenösa beredningen jämfört med 9,8 % för den subkutana formuleringen.

Listning av biverkningar för den intravenösa beredningen

I detta avsnitt har följande frekvenser använts: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $<1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $<1/1\,000$) och mycket sällsynta ($<1/10\,000$), ingen känd

frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgruppering ska biverkningarna presenteras efter minskade allvarlighetsgrad.

I tabell 1 är biverkningar presenterade som rapporterats i samband med användning av intravenöst Herceptin enbart eller i kombination med kemoterapi i de pivotala kliniska studierna samt efter marknadsintroduktionen.

Alla inkluderade termer baseras på den högsta procenten som observerats i pivotala kliniska prövningar. Dessutom är termer som rapporterades efter marknadsintroduktionen inkluderade i tabell 1.

Tabell 1: Biverkningar rapporterade med enbart intravenöst Herceptin eller i kombination med kemoterapi i de pivotala kliniska prövningarna (n=8386) samt efter marknadsintroduktionen

Organsystem	Biverkan	Frekvens
Infektioner och infestationer	Infektion	Mycket vanlig
	Nasofaryngit	Mycket vanlig
	Neutropen sepsis	Vanlig
	Cystit	Vanlig
	Influensa	Vanlig
	Sinuit	Vanlig
	Hudinfektion	Vanlig
	Rinit	Vanlig
	Övre luftvägsinfektion	Vanlig
	Urinvägsinfektion	Vanlig
	Faryngit	Vanlig
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Malign neoplasmpgression	Ingen känd frekvens
	Neoplasmpgression	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Febril neutropeni	Mycket vanlig
	Anemi	Mycket vanlig
	Neutropeni	Mycket vanlig
	Minskat antal vita blodkroppar/leukopeni	Mycket vanlig
	Trombocytopeni	Mycket vanlig
	Hypoprotrombinemi	Ingen känd frekvens
	Immun trombocytopeni	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet	Vanlig
	⁺ Anafylaktisk reaktion	Mindre vanlig
	⁺ Anafylaktisk chock	Mindre vanlig
Metabolism och nutrition	Viktminskning	Mycket vanlig
	Anorexi	Mycket vanlig
	Tumörlyssyndrom	Ingen känd frekvens
	Hyperkalemi	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar	Insomnia	Mycket vanlig
	Ångest	Vanlig
	Depression	Vanlig

Organsystem	Biverkan	Frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	¹ Tremor	Mycket vanlig
	Yrsel	Mycket vanlig
	Huvudvärk	Mycket vanlig
	Parestesi	Mycket vanlig
	Dysgeusi	Mycket vanlig
	Perifer neuropati	Vanlig
	Hypertoni	Vanlig
	Somnolens	Vanlig
Ögon	Konjunktivit	Mycket vanlig
	Ökad lakrimation	Mycket vanlig
	Torra ögon	Vanlig
	Papillödem	Ingen känd frekvens
	Retinal blödning	Ingen känd frekvens
Öron och balansorgan	Dövhets	Mindre vanlig
Hjärtat	¹ Sänkt blodtryck	Mycket vanlig
	¹ Förhöjt blodtryck	Mycket vanlig
	¹ Oregelbunden hjärtrytm	Mycket vanlig
	¹ Hjärtfladder	Mycket vanlig
	Minskad ejektionsfraktion*	Mycket vanlig
	+ Kronisk hjärtsvikt	Vanlig
	⁺¹ Supraventrikulär takyarytmi	Vanlig
	Kardiomyopati	Vanlig
	¹ Hjärtklappning	Vanlig
	Perikardisk effusion	Mindre vanlig
	Kardiogen chock	Ingen känd frekvens
	Takykardi (galopperande hjärtrytm)	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Värmevallning	Mycket vanlig
	⁺¹ Hypotoni	Vanlig
	Vasodilatation	Vanlig
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	⁺¹ Dyspné	Mycket vanlig
	Hosta	Mycket vanlig
	Epistaxis	Mycket vanlig
	Rinorré	Mycket vanlig
	+Pneumoni	Vanlig
	Astma	Vanlig
	Lungsjukdom	Vanlig
	+Pleurautgjutning	Vanlig
	⁺¹ Rosslände/pipande andning	Mindre vanlig
	Pneumonit	Mindre vanlig

Organsystem	Biverkan	Frekvens
	+Lungfibros	Ingen känd frekvens
	+Andnöd	Ingen känd frekvens
	+Andningssvikt	Ingen känd frekvens
	+Lunginfiltration	Ingen känd frekvens
	+Akut lungödem	Ingen känd frekvens
	+Akut svår andningsinsufficiens (ARDS)	Ingen känd frekvens
	+Bronkospasm	Ingen känd frekvens
	+Hypoxi	Ingen känd frekvens
	+Minskad syremättnad	Ingen känd frekvens
	Laryngealödem	Ingen känd frekvens
	Ortopné	Ingen känd frekvens
	Lungödem	Ingen känd frekvens
	Interstitiell lungsjukdom	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Diarré	Mycket vanlig
	Kräkningar	Mycket vanlig
	Illamående	Mycket vanlig
	¹ Svullna läppar	Mycket vanlig
	Buksmärta	Mycket vanlig
	Dyspepsi	Mycket vanlig
	Förstopning	Mycket vanlig
	Stomatit	Mycket vanlig
	Hemorroider	Vanlig
	Muntorrhet	Vanlig
Lever och gallvägar	Hepatocellulär skada	Vanlig
	Hepatit	Vanlig
	Leverömhet	Vanlig
	Gulsot	Sällsynt
Hud och subkutan vävnad	Erytem	Mycket vanlig
	Hudutslag	Mycket vanlig
	¹ Ansiktssvullnad	Mycket vanlig
	Alopeci	Mycket vanlig
	Nagelförändringar	Mycket vanlig
	Hand-fot-syndromet (Palmar-plantar erytrodysestesi)	Mycket vanlig
	Akne	Vanlig
	Torr hud	Vanlig
	Ekkymos	Vanlig
	Hyperhydros	Vanlig
	Maculopapulösa utslag	Vanlig
	Pruritus	Vanlig

Organsystem	Biverkan	Frekvens
	Onykoklas	Vanlig
	Dermatit	Vanlig
	Urtikaria	Mindre vanlig
	Angioödem	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Mycket vanlig
	¹ Muskelkramper	Mycket vanlig
	Myalgi	Mycket vanlig
	Artrit	Vanlig
	Ryggsmärta	Vanlig
	Bensmärta	Vanlig
	Muskelspasmer	Vanlig
	Nacksmärta	Vanlig
	Smärta i extremiteter	Vanlig
Njurar och urinvägar	Nedsatt njurfunktion	Vanlig
	Membranös glomerulonefrit	Ingen känd frekvens
	Glomerulonefropati	Ingen känd frekvens
	Njursvikt	Ingen känd frekvens
Graviditet, puerperium och perinatalperioden	Oligohydramnios	Ingen känd frekvens
	Renal hypoplasia	Ingen känd frekvens
	Pulmonell hypoplasia	Ingen känd frekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Bröstinflammation / mastit	Vanlig
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Asteni	Mycket vanlig
	Bröstsmärta	Mycket vanlig
	Frossa	Mycket vanlig
	Trötthet	Mycket vanlig
	Influensaliknande symptom	Mycket vanlig
	Infusionsrelaterade reaktioner	Mycket vanlig
	Smärta	Mycket vanlig
	Pyrexia	Mycket vanlig
	Slemhinneinflammation	Mycket vanlig
	Perifera ödem	Mycket vanlig
	Sjukdomskänsla	Vanlig
	Ödem	Vanlig
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Kontusion (blåmärke)	Vanlig

⁺ Markerar biverkningar som har rapporterats ha ett samband med fatal utgång.

¹ Markerar biverkningar som huvudsakligen har rapporterats i samband med infusionsrelaterade reaktioner. Specifika procenttal för dessa finns inte tillgängliga.

*Observerad vid kombinationsbehandling med taxaner efter antracyklinnehållande behandling.

Beskrivning av vissa biverkningar

Hjärt dysfunktion

Hjärtsvikt (CHF) (NYHA klass II-IV) är en vanlig biverkan för Herceptin. Fatal utgång har förekommit. Tecken och symtom på hjärtpåverkan såsom dyspné, ortopné (andnöd i liggande läge), ökad hosta, lungödem, tredjetons galopp eller minskad ventrikulär ejektionsfraktion har observerats hos Herceptinbehandlade patienter (se avsnitt 4.4).

I tre pivotala, adjuvanta kliniska studier med Herceptin intravenöst i kombination med kemoterapi vid tidig bröstcancer, var incidensen av grad 3/4 hjärtdysfunktion (framförallt symptomatisk kronisk hjärtsvikt) likartad hos patienter som fick enbart kemoterapi (dvs inte fick Herceptin) och hos patienter som fick Herceptin sekventiellt efter en taxan (0,3 %-0,4 %). Frekvensen var högst hos patienter som fick Herceptin samtidigt med en taxan (2,0%). Vid neoadjuvant behandling är erfarenheten begränsad avseende samtidig administrering av Herceptin och antracykliner i låg dos (se avsnitt 4.4).

När Herceptin administrerades efter fullföljd adjuvant kemoterapi observerades hjärtsvikt NYHA klass III-IV hos 0,6 % av patienterna i den ettåriga gruppen efter en medianuppföljningstid på 12 månader. Efter en medianuppföljningstid på 8 år i studien BO16348 var incidensen av allvarlig kronisk hjärtsvikt (NYHA klass III & IV) i den ettåriga behandlingsgruppen för Herceptin 0,8 % och graden av mild symptomatisk och asymtomatisk vänsterkammardysfunktion var 4,6 %. Reversibiliteten av allvarlig kronisk hjärtsvikt (definierat som en sekvens av minst två på varandra följande LVEF-värden ≥ 50 % efter händelsen) var tydlig för 71,4 % av patienterna behandlade med Herceptin. Reversibilitet för mild symptomatisk och asymtomatisk vänsterkammardysfunktion påvisades för 79,5 % av patienterna. Ungefär 17 % av de hjärtdysfunktionsrelaterade biverkningarna inträffade efter avslutad Herceptinbehandling.

I de pivotala studierna för metastaserad sjukdom med Herceptin intravenös beredning varierade incidensen av hjärtdysfunktion mellan 9 % och 12 % då det gavs tillsammans med paklitaxel jämfört med 1 % -4 % med enbart paklitaxel. Vid monoterapibehandling (med Herceptin) var frekvensen 6 %-9 %. Högsta frekvensen av hjärtdysfunktion sågs hos patienter som behandlades samtidigt med Herceptin och antracyklin/cyklofosamid (27 %), vilket var signifikant högre än för enbart antracyklin/cyklofosamid (7 %-10 %). I en påföljande studie med prospektiv uppföljning av hjärtfunktion, var incidensen av symptomatisk hjärtsvikt 2,2 % hos patienter som fick Herceptin och docetaxel jämfört med 0 % hos patienter som fick enbart docetaxel. De flesta patienter (79 %) som utvecklade hjärtdysfunktion i dessa studier upplevde en förbättring med medicinsk standardbehandling mot hjärtsvikt.

Administrationsrelaterade reaktioner/överkänslighet

Administrationsrelaterade reaktioner/överkänslighetsreaktioner såsom frossa och/eller feber, dyspné, hypotoni, rosslingar/pipande andning, bronkospasm, takykardi, minskad syremättnad (hypoxi), andnöd, hudutslag, illamående, kräkningar och huvudvärk har observerats i kliniska prövningar med Herceptin (se avsnitt 4.4). Frekvensen av administrationsrelaterade reaktioner av samtliga grader varierade mellan studierna beroende på indikation, metodologi för datainsamling samt huruvida trastuzumab gavs samtidigt med kemoterapi eller som monoterapi.

Anafylaktoida reaktioner har observerats vid enstaka tillfällen.

Hematologisk toxicitet

Febril neutropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni och neutropeni var mycket vanliga biverkningar. Frekvensen för hypoprotrombinemi är inte känd. Risken för neutropeni kan vara något förhöjd då trastuzumab ges med docetaxel efter antracyklinnehållande behandling.

Pulmonella biverkningar

Svåra pulmonella biverkningar har rapporterats i samband med Herceptinbehandling och fatal utgång har

förekommit. Dessa innefattar bland annat lunginfiltrat, akut svår andningsinsufficiens (ARDS), lunginflammation, pneumonit, pleurautgjutning, andnöd, akut lungödem samt andningsinsufficiens (se avsnitt 4.4).

Beskrivning av vissa biverkningar med subkutan formulering

Administrationsrelaterade reaktioner

I den pivotala studien var frekvensen av alla grader av administrationsrelaterade reaktioner 37,2 % med Herceptin intravenös beredning och 47,8 % med Herceptin subkutan formulering; svåra grad 3 reaktioner rapporterades hos 2,0 % respektive 1,7 % av patienterna under behandlingsfasen; inga svåra grad 4 eller 5 reaktioner observerades. Alla svåra administrationsrelaterade reaktioner med Herceptin subkutan formulering inträffade vid samtidig administrering av kemoterapi. Den vanligaste allvarliga reaktionen var överkänslighetsreaktioner mot läkemedel.

Systemiska reaktioner innefattade överkänslighet, hypotension, takykardi, hosta och dyspne. Lokala reaktioner innefattade erytem, pruritus, ödem, utslag och smärta vid injektionsstället.

Infektioner

Frekvensen av svåra infektionsbiverkningar (NCI CTCAE grad ≥ 3) var 5,0 % för gruppen med Herceptin intravenös beredning jämfört med 7,1 % för gruppen med Herceptin subkutan formulering.

Frekvensen av allvarliga infektioner (varav de flesta identifierades pga sjukhusinläggning av patienterna eller förlängning av tidigare sjukhusinläggning) var 4,4 % i gruppen med Herceptin intravenös beredning jämfört med 8,1 % i gruppen med Herceptin subkutan formulering. Skillnaden mellan formuleringarna observerades framför allt under den adjuvanta behandlingsfasen (monoterapi) och berodde vanligen på postoperativa sårinfektioner, men också på andra infektioner såsom luftvägsinfektioner, akut pyelonefrit och sepsis. De gick tillbaka inom i genomsnitt 13 dagar för gruppen som fick behandling med Herceptin intravenöst och inom i genomsnitt 17 dagar för gruppen som fick behandling med Herceptin subkutant.

Hypertensiva händelser

I den pivotala studien BO2227 var det mer än dubbelt så många patienter som rapporterade alla grader av hypertension med Herceptin subkutan formulering (4,7 % för intravenös jämfört med 9,8 % för subkutan formulering), med en större andel patienter med svåra händelser (NCI CTCAE grad ≥ 3) <1 % för intravenös jämfört med 2,0 % för subkutan formulering. Alla utom en patient som hade rapporterat svår hypertension hade hypertension innan de gick med i studien. Vissa av de svåra händelserna inträffade på injektionsdagen.

Immunogenicitet

I den neoadjuvant-adjuvanta studien (BO2227) vid tidig bröstcancer, med en medianuppföljning på mer än 70 månader, utvecklade 10,1 % (30/296) av patienterna som fick Herceptin intravenöst och 15,9 % (47/295) av patienterna som fick Herceptin subkutant antikroppar mot trastuzumab. Neutraliserande anti-trastuzumab antikroppar sågs i prover efter behandlingsstart hos 2 av 30 patienter som fått Herceptin intravenöst och hos 3 av 47 patienter som fått Herceptin subkutant. 21,0 % av patienterna som behandlades med Herceptin subkutan formulering utvecklade antikroppar mot hjälpämnet hyaluronidas (rHuPH20).

Den kliniska relevansen avseende dessa antikroppar är inte känd. Närvaro av anti-trastuzumab-antikroppar har ingen påverkan på farmakokinetiken, effekten (bestämd som patologisk komplett respons [pCR] och

händelsefri överlevnad [EFS, event free survival]) samt säkerheten, bestämd som förekomsten av administreringsrelaterade reaktioner (ARR), av Herceptin intravenöst och Herceptin subkutan. Detaljer om riskminimeringsåtgärder i enlighet med EU:s riskhanteringsplan presenteras i avsnitt 4.4.

Byte av behandling mellan Herceptin intravenös och Herceptin subkutan formulering och vice versa

Studie MO22982 studerade byte av behandling mellan Herceptin intravenös och Herceptin subkutan formulering med det primära syftet att utvärdera patientens preferens för antingen intravenös eller subkutan administreringsväg för trastuzumab. I denna studie undersöktes 2 kohorter (den ena använde subkutan formulering i en injektionsflaska och den andra använde subkutan formulering i en administreringssats) i en två-armad crossover-design med 488 patienter som randomiserades till en av två olika behandlingssekvenser av Herceptin var tredje vecka (IV [cykel 1-4]→ SC [cykel 5-8], eller SC [cykel 1-4]→ IV [cykel 5-8]). 20,3% av patienterna hade inte tidigare behandlats med Herceptin IV, 79,7% hade tidigare behandlats med Herceptin IV. För sekvensen IV→SC (kohorterna SC formulering i injektionsflaska och SC formulering i administreringssats kombinerades), beskrevs biverkningsfrekvens (alla grader) före byte av behandling (cykel 1-4) som 53,8% och efter byte av behandling (cykel 5-8) som 56,4%. För sekvensen SC→IV (kohorterna SC injektionsflaska och SC formulering i administreringssats kombinerades), beskrevs biverkningsfrekvenser (alla grader) som 65,4% före byte av behandling och 48,7% efter byte av behandling.

Frekvenserna före byte (cykel 1-4) avseende allvarliga biverkningar, grad 3 biverkningar och avbrytande av behandling pga biverkningar var lågt (<5%) och motsvarade frekvenserna efter byte (cykel 5-8). Inga grad 4 eller grad 5 biverkningar rapporterades.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Enstaka doser av upp till 960 mg Herceptin subkutan formulering har administrerats utan att några ogynnsamma effekter rapporterats.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC03

Herceptin subkutan formulering innehåller rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20) vilket är ett enzym som används för att öka dispersionen och absorptionen av samtidigt administrerade läkemedel vid subkutan administrering.

Trastuzumab är en rekombinant humaniserad IgG1 monoklonal antikropp mot den humana epidermala tillväxtfaktorreceptorn 2 (HER2). Överuttryck av HER2 ses hos 20-30 % av patienterna med primär bröstcancer. Studier visar att patienter med bröstcancer vars tumörer överuttrycker HER2 har en kortare sjukdomsfri överlevnad jämfört med patienter vilkas tumörer inte överuttrycker HER2. Den extracellulära domänen hos receptorn (ECD, p105) kan utsöndras i blodet och mätas i serumprov.

Verkningsmekanism

Trastuzumab binder med hög affinitet och specificitet till sub-domän IV, en juxta-membranregion på HER2's extracellulära domän. Bindning av trastuzumab till HER2 hämmar ligand-oberoende HER2-signalering och förhindrar den proteolytiska klyvningen av dess extracellulära domän, en aktiveringsmekanism av HER2. Som resultat har trastuzumab både vid in vitro- och djurförsök visat sig hämma proliferationen av humana tumörceller som överuttrycker HER2. Dessutom är trastuzumab en potent mediator för antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet (ADCC). In vitro har trastuzumab-medierad ADCC främst påvisats hos cancerceller som överuttrycker HER2 jämfört med cancerceller som inte överuttrycker HER2.

Påvisande av HER2 överuttryck eller HER2 genamplifiering

Påvisande av HER2 överuttryck eller HER2 genamplifiering vid bröstcancer

Herceptin bör endast användas av patienter vars tumörer har HER2 överuttryck eller HER2 genamplifiering påvisad med en tillförlitlig och validerad metod. HER2 överuttryck ska påvisas med en immunohistokemiskt (IHC) baserad teknik på fixerad tumörvävnad (se avsnitt 4.4). HER2 genamplifiering ska påvisas med fluorescens *in situ* hybridisering (FISH) eller kromogen *in situ* hybridisering (CISH) på fixerad tumörvävnad. Lämpliga patienter för Herceptinbehandling är de som uppvisar ett starkt HER2 överuttryck klassificerat som 3+ med IHC alternativt ett positivt FISH eller CISH-resultat.

För att säkerställa noggranna och reproducerbara resultat skall testerna genomföras i ett specialiserat laboratorium, som kan garantera validering av testmetoderna.

Den rekommenderade klassificeringen för utvärdering av IHC färgningsmönster framgår av tabell 2:

Tabell 2. Rekommenderat klassificeringssystem för utvärdering av IHC färgningsmönster

Gradering	Färgningsmönster	Värdering av HER2 överuttryck
0	Ingen färgning observeras eller membranfärgning observeras hos <10 % av tumörcellerna	Negativt
1+	En svag knappt märkbar membranfärgning kan upptäckas hos >10 % av tumörcellerna. Cellerna är endast delvis färgade på membranen	Negativt
2+	En svag till måttlig, komplett membranfärgning ses hos >10 % av tumörcellerna.	Tvetydigt
3+	Stark, komplett membranfärgning ses hos >10 % av tumörcellerna	Positivt

I allmänhet bedöms FISH vara positivt om kvoten mellan antal genkopior av HER2 per tumörcell och antal kopior av kromosom 17 är större än eller lika med 2, eller om det finns fler än 4 kopior av HER2 genen per tumörcell då ingen kromosom 17-kontroll används.

I allmänhet bedöms CISH vara positivt om det finns fler än 5 kopior av HER2-genen per cellkärna i mer än 50 % av tumörcellerna.

För att erhålla kompletta instruktioner för hur testerna utförs hänvisas till de instruktioner som medföljer validerade FISH och CISH-metoder. Officiella rekommendationer för HER2-testning kan också vara tillämpliga.

Vid användning av någon annan metod för bestämning av HER2 protein eller genuttryck bör analyserna endast utföras av laboratorier som kan tillhandahålla adekvata och validerade analysmetoder i enlighet med rådande "state-of-the-art". Sådana metoder bör naturligtvis också vara tillräckligt noggranna och tillförlitliga för att påvisa överuttryck av HER2 och måste kunna särskilja mellan måttligt (överensstämmande med 2+) och starkt (överensstämmande med 3+) överuttryck av HER2.

Klinisk effekt och säkerhet

Metastaserad bröstcancer

Intravenös beredning

Herceptin har använts i kliniska prövningar som monoterapi (Herceptin enbart) hos patienter med metastaserad bröstcancer vars tumörer överuttrycker HER2 och som sviktat på en eller flera kemoterapier mot sin metastaserade sjukdom.

Herceptin har också använts i kombination med paklitaxel eller docetaxel för behandling av patienter som ej erhållit kemoterapi mot sin metastaserade sjukdom. Patienter som tidigare behandlats med antracyklinbaserad adjuvant kemoterapi fick paklitaxel (175 mg/m² som intravenös infusion i 3 timmar) med eller utan Herceptin. I den pivotala studien med docetaxel (100 mg/m² som intravenös infusion under 1 timme) med eller utan Herceptin hade 60 % av patienterna erhållit tidigare antracyklinbaserad adjuvant kemoterapi. Patienterna behandlades med Herceptin till sjukdomsprogress.

Effekten av Herceptin i kombination med paklitaxel hos patienter som ej tidigare erhållit adjuvant antracyklinbehandling har inte studerats. Herceptin plus docetaxel var dock effektiv för patienterna vare sig de hade erhållit adjuvant antracyklinbehandling eller ej.

Den testmetod för HER2 överuttryck, som användes för att bestämma lämpliga patienter i de pivotala kliniska prövningarna med Herceptin som monoterapi och Herceptin plus paklitaxel, var immunohistokemisk färgning av HER2 på fixerat material från brösttumörer med användning av de murina monoklonala antikropparna CB11 och 4D5. Vävnaderna fixerades i formalin eller i Bouins fixeringsmedel. Denna experimentella undersökningsmetod som genomfördes på ett centralt laboratorium använde en skala från 0 till 3+. Patienter som klassificerades som 2+ eller 3+ inkluderades medan de som klassificerades som 0 eller 1+ exkluderades. Mer än 70 % av patienterna som inkluderades hade 3+ överuttryck. Data tyder på att nyttan av behandlingen var större bland de patienter som hade högre nivåer av överuttryck av HER2 (3+).

I den pivotala studien med docetaxel, med eller utan Herceptin, var den huvudsakliga testmetoden för att bestämma HER2-positivitet immunohistokemi. En minoritet av patienterna testades med fluorescens *in situ* hybridisering (FISH). I denna studie hade 87 % av de inkluderade patienterna en tumör som var IHC3+ och 95 % av de inkluderade patienterna en tumör som var IHC3+ och/eller FISH-positiv.

Veckovis dosering vid metastaserad bröstcancer

Resultaten av monoterapi- respektive kombinationsstudierna sammanfattas i tabell 3:

Tabell 3: Effektnesultat av monoterapi- respektive kombinationsbehandlingsstudierna

Parameter	Monoterapi	Kombinationsbehandling			
	Herceptin ¹	Herceptin plus paklitaxel ²	Paklitaxel ²	Herceptin plus docetaxel ³	Docetaxel ³
	n=172	n=68	n=77	n=92	n=94
Respons (95 % KI)	18 % (13-25)	49 % (36-61)	17 % (9-27)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Median varaktighet av respons (månader) (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 (månader) (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 överlevnad (månader) (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 till progression; "ne" indikerar att ett värde ej kunnat beräknas eller uppnås.

1. Studie H0649g: delgrupp av patienter med IHC3+
2. Studie H0648g: delgrupp av patienter med IHC3+
3. Studie M77001: Komplet analysset (intent-to-treat), 24 månaders resultat

Kombinationsbehandling med Herceptin och anastrozol

Herceptin har studerats i kombination med anastrozol som första linjens behandling av metastaserad bröstcancer hos HER2-överuttryckande, hormonreceptor- (dvs östrogen-receptor (ER) och/eller progesteronreceptor (PR)) positiva post-menopausala patienter. Progressionsfri överlevnad fördubblades i behandlingsgruppen som fick Herceptin plus anastrozol jämfört med anastrozol (4,8 månader jämfört med 2,4 månader). För de övriga parametrarna sågs förbättringar med kombinationsbehandlingen för respons (16,5 % jämfört med 6,7 %); klinisk nytta (42,7 % jämfört med 27,9 %); tid till progression (4,8 månader jämfört med 2,4 månader). Ingen skillnad mellan de båda behandlingsgrupperna kunde registreras för tid till respons och responsduration. Medianöverlevnaden förlängdes med 4,6 månader för patienter i kombinationsbehandlingsgruppen. Skillnaden var inte statistiskt signifikant, men mer än hälften av patienterna i behandlingsgruppen med enbart anastrozol gick vid sjukdomsprogress över till den Herceptin-innehållande behandlingsregimen.

Tre-veckors dosering vid metastaserad bröstcancer

Effektresultaten från de non-komparativa monoterapi- respektive kombinationsstudierna vid tre-veckors dosering sammanfattas i tabell 4:

Tabell 4: Effektresultaten från de icke-komparativa monoterapi- respektive kombinationsstudierna vid tre-veckors dosering

Parameter	Monoterapi		Kombinationsbehandling	
	Herceptin ¹	Herceptin ²	Herceptin plus paklitaxel ³	Herceptin plus docetaxel ⁴

Parameter	Monoterapi		Kombinationsbehandling	
	N=105	N=72	N=32	N=110
Respons (95% KI)	24% (15-35)	27% (14-43)	59% (41-76)	73% (63-81)
Median varaktighet av respons (månader) (variationsvidd)	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 (månader) (95% KI)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11-16)
Median överlevnad (månader) (95% KI)	Ne	Ne	ne	47,3 (32-ne)

TTP = tid till progression; "ne" indikerar att ett värde ej kunnat beräknas eller uppnås.

1. Studie WO16229: startdos 8 mg/kg, följt av 6 mg/kg i 3-veckors doseringsschema
2. Studie MO16982: startdos 6 mg/kg varje vecka upprepat 3 gånger; följt av 6 mg/kg i 3-veckors doseringsschema
3. Studie BO15935
4. Studie MO16419

Lokalisationer för progress

Frekvensen för progression i levern var signifikant minskad hos patienter som behandlades med kombinationen Herceptin och paklitaxel, jämfört med enbart paklitaxel (21,8 % jämfört med 45,7 %; $p=0,004$). Fler patienter som behandlades med Herceptin och paklitaxel progredierade i centrala nervsystemet, jämfört med dem som enbart behandlades med paklitaxel (12,6 % jämfört med 6,5 %; $p=0,377$).

Tidig bröstcancer

Intravenös beredning

Tidig bröstcancer definieras som icke-metastaserad primär invasiv bröstcancer. Herceptin vid adjuvant behandling studerades i fyra stora, randomiserade multicenterstudier:

- Studien BO16348 var utformad för att hos patienter med HER2-positiv tidig bröstcancer efter kirurgi, etablerad kemoterapibehandling eller strålbehandling (om tillämpligt) jämföra ett och två års behandling med Herceptin var tredje vecka med enbart observation. Dessutom jämfördes två års Herceptinbehandling med ett års Herceptinbehandling. Patienter som randomiserades till behandling med Herceptin fick en initial startdos av 8 mg/kg, som följdes av 6 mg/kg var tredje vecka under antingen ett eller två år.
- Sammanvägda analyser gjordes av studierna NSABP B-31 och NCCTG N9831 som utformades för att undersöka den kliniska nyttan av att kombinera Herceptinbehandling med paklitaxel efter antracyklinbaserad (AC) kemoterapi. Dessutom undersöktes i studie NCCTG N9831 också tillägg av Herceptin sekventiellt till antracyklinbaserad kemoterapi följt av paklitaxel (AC→P) hos patienter med HER2-positiv tidig bröstcancer efter kirurgi.
- BCIRG 006-studien utformades för att hos patienter med HER2-positiv, tidig bröstcancer efter kirurgi undersöka kombination av Herceptinbehandling med docetaxel, antingen efter antracyklinbaserad kemoterapi eller i kombination med docetaxel och karboplatin.

Tidig bröstcancer i BO16348-studien begränsades till operabla, primära, invasiva adenokarcinom i bröstet, med positiva axillärknoder eller negativa axillärknoder om tumörerna var minst 1 cm i diameter.

I den sammanvägda analysen av studierna NSABP B-31 och NCCTG N9831 begränsades tidig bröstcancer till kvinnor med operabel bröstcancer med hög risk, definierad som HER2-positiv och axillär lymfkörtelpositiv eller HER2-positiv och lymfkörtelnegativ med riskfaktorer (tumörstorlek > 1 cm och ER negativ eller tumörstorlek > 2 cm, oavsett hormonstatus).

I studien BCIRG 006 begränsades HER2-positiv, tidig bröstcancer till antingen lymfkörtelpositiva eller högrisk körtelnegativa patienter (definierat som lymfkörtelnegativ (pN0), och minst 1 av följande faktorer: tumörstorlek större än 2 cm, östrogenreceptor- och progesteronreceptornegativa, histologisk och/eller nukleär grad 2-3 eller ålder < 35 år).

Effektresultaten från BO16348-studien efter 12 månader* och 8 års** medianuppföljning sammanfattas i tabell 5:

Tabell 5 Effektresultat från BO16348-studien

	Medianuppföljningstid 12 månader*		Medianuppföljningstid 8 år**	
Parameter	Observation n=1693	Herceptin 1 år n = 1693	Observation n=1697***	Herceptin 1 år n = 1702***
Sjukdomsfri överlevnad				
- antal patienter med händelse	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- antal patienter utan händelse	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
P-värde versus observation	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio versus observation	0,54		0,76	
Återfallsfri överlevnad				
- antal patienter med händelse	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- antal patienter utan händelse	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
P-värde versus observation	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio versus observation	0,51		0,73	
Fjärrmetastasfri överlevnad				
- antal patienter med händelse	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- antal patienter utan händelse	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
P-värde versus observation	< 0,0001		< 0,0001	

Hazard ratio versus observation	0,50		0,76	
Överlevnad (död)				
- antal patienter med händelse	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- antal patienter utan händelse	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
P-värde versus observation	0,24		0,0005	
Hazard ratio versus observation	0,75		0,76	

* Co-primär effektvariabel av sjukdomsfri överlevnad på 1 år versus observation uppnådde den fördefinierade statistiska gränsen

** Final analys (inkluderande crossover av 52 % av patienterna från observationsarmen till Herceptin)

*** Det finns en diskrepans i den totala urvalsstorleken på grund av ett litet antal patienter som randomiserades efter brytpunkten för analysen av 12 månaders medianuppföljning

Effektresultaten från interimanalysen korsade den i protokollet fördefinierade statistiska gränsen för jämförelsen av 1 års Herceptinbehandling med observationsgruppen. Efter en medianuppföljningstid på 12 månader var hazard ratio (HR) för sjukdomsfri överlevnad 0,54 (95 % KI 0,44, 0,67), vilket översatt till absoluta tal uttryckt som sjukdomsfri överlevnadsfrekvens vid 2 år var 7,6 procentenheter (85,8 % jämfört med 78,2 %) till fördel för behandlingsgruppen med Herceptin.

En final analys genomfördes efter en medianuppföljningstid på 8 år, vilket visade att 1 års behandling med Herceptin är associerat med en 24 % -ig riskreduktion jämfört med enbart observation (HR = 0,76, 95 % KI 0,67, 0,86). Detta översatt till absoluta tal uttryckt som sjukdomsfri överlevnad vid 8 år var 6,4 procentenheter till fördel för gruppen som behandlats med Herceptin i 1 år.

I denna finala analys, visade Herceptinbehandling förlängd till 2 år ingen ytterligare fördel gentemot behandling i 1 år [sjukdomsfri överlevnad HR i intent-to-treat-populationen (ITT) för 2 år mot 1 år = 0,99 (95 % KI: 0,87, 1,13), p-värde = 0,90 och HR för överlevnad = 0,98 (0,83, 1,15), p värde = 0,78]. Frekvensen av asymtomatisk hjärtdysfunktion ökade i den 2-åriga behandlingsarmen (8,1 % mot 4,6 % i den 1-åriga behandlingsarmen). Fler patienter upplevde åtminstone en biverkan av grad 3 eller 4 i den 2-åriga behandlingsarmen (20,4 %) jämfört med den 1-åriga armen (16,3 %).

I studierna NSABP B-31 och NCCTG N9831 gavs Herceptin i kombination med paklitaxel, efter antracyklinbaserad kemoterapi.

Doxorubicin och cyklofosamid administrerades samtidigt på följande sätt:

- intravenös bolusdos av doxorubicin, med dosen 60 mg/m², givet var tredje vecka i 4 behandlingscykler.
- intravenöst cyklofosamid, med dosen 600 mg/m² under 30 minuter, givet var tredje vecka i 4 behandlingscykler.

Paklitaxel, i kombination med Herceptin, administrerades på följande sätt:

- intravenöst paklitaxel-80 mg/m² som en kontinuerlig intravenös infusion givet varje vecka i 12 veckor

eller

- intravenöst paklitaxel-175 mg/m² som en kontinuerlig intravenös infusion givet var tredje vecka i 4 behandlingscykler (dag 1 i varje cykel)

Effektresultaten från den sammanvägda analysen av studierna NSABP B-31 och NCCTG N9831 vid tiden för definitiv analys av sjukdomsfri överlevnad (DFS)* sammanfattas i tabell 6. Medianduration för uppföljning var 1,8 år för patienterna i AC→P-gruppen och 2,0 år för patienterna i AC→PH-gruppen.

Tabell 6: Sammanfattning av effektresultaten från den sammanvägda analysen av studierna NSABP B-31 och NCCTG N9831 vid tiden för definitiv analys av sjukdomsfri överlevnad (DFS)*

Parameter	AC→P (n=1697)	AC→PH (n=1672)	Hazard Ratio vs AC→P (95% KI) p-värde
Sjukdomsfri överlevnad Antal patienter med händelse (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) p<0,0001
Fjärrecidiv Antal patienter med händelse	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p<0,0001
Dödsfall: Antal patienter med händelse	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p=0,014**

A: doxorubicin; C: cyklofosamid; P: paklitaxel; H: trastuzumab

* Vid medianduration för uppföljning på 1,8 år för patienterna i AC→P-gruppen och 2,0 år för patienterna i AC→PH-gruppen.

** p-värdet för överlevnad (OS) korsade inte den fördefinierade statistiska gränsen för jämförelsen av AC→PH med AC→P.

För den primära effektvariabeln sjukdomsfri överlevnad (DFS) resulterade tillägg av Herceptin till paklitaxel i en 52 %-ig minskning av sjukdomsåterfall. Hazard ratio översatt till absoluta tal uttryckt som sjukdomsfri överlevnadsfrekvens vid 3 år var 11,8 procentenheter (87,2 % jämfört med 75,4 %) till fördel för behandlingsgruppen med AC→PH (Herceptin).

Vid säkerhetsuppdateringen efter en mediantid av 3,5 till 3,8 års uppföljning bekräftade analysen av sjukdomsfri överlevnad magnituden av nyttan visad i den definitiva analysen av sjukdomsfri överlevnad. Trots övergång (cross-over) till Herceptin i kontrollgruppen, resulterade tillägg av Herceptin till kemoterapi med paklitaxel i en 52%-ig minskning av risken för sjukdomsåterfall. Tillägg av Herceptin till kemoterapi med paklitaxel resulterade också i en 37 %-ig minskad risk för dödsfall.

Den förplanerade finala överlevnadsanalysen från den sammanvägda analysen av studierna NSABP B-31 och NCCTG N9831 genomfördes då 707 dödsfall hade inträffat (median uppföljning 8,3 år i AC→PH-gruppen). Behandling med AC→PH resulterade i en statistiskt signifikant förbättrad överlevnad jämfört med AC→P (stratifierad HR=0,64; 95% KI [0,55, 0,74]; log-rank p-värde < 0,0001). Vid 8 år var

överlevnadsfrekvensen uppskattad till 86,9% i AC→PH-gruppen och 79,4% i AC→P-gruppen, en absolut nytta på 7,4% (95% KI 4,9%, 10,0%).

Finala överlevnadsresultat från den sammanvägda analysen av studierna NSABP B-31 och NCCTG N9831 sammanfattas i tabell 7 nedan:

Tabell 7: Finala överlevnadsresultat från den sammanvägda analysen av studierna NSABP B-31 och NCCTG N9831

Parameter	AC→P (n=2032)	AC→PH (n=2031)	p-värde versus AC→P	Hazard Ratio versus AC→P (95% KI)
Dödsfall: Antal patienter med händelse (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

A: doxorubicin; C: cyklofosfamid; P: paklitaxel; H: trastuzumab

Analys av sjukdomsfri överlevnad gjordes också vid den finala överlevnadsanalysen från den sammanvägda analysen av studierna NSABP B-31 och NCCTG N9831. De uppdaterade resultaten av sjukdomsfri överlevnad (stratifierad HR=0,61; 95% KI [0,54, 0,69] visade en liknande nytta i sjukdomsfri överlevnad jämfört med den definitiva primära analysen av sjukdomsfri överlevnad, trots att 24,8% av patienterna i AC→P-gruppen bytte behandlingsgrupp för att få Herceptin. Efter åtta år var frekvensen för sjukdomsfri överlevnad uppskattad till 77,2% (95% KI: 75,4, 79,1) i AC→PH-gruppen, vilket är en absolut nytta på 11,8% jämfört med AC→P-gruppen.

I studien BCIRG 006 administrerades Herceptin antingen i kombination med docetaxel, efter antracyklinbaserad kemoterapi (AC→DH) eller i kombination med docetaxel och karboplatin (DKarbH).

Docetaxel administrerades enligt följande:

- intravenöst docetaxel-100 mg/m² som en intravenös infusion under 1 timme, givet var tredje vecka i 4 behandlingscykler (dag 2 på första docetaxelcykeln, sedan dag 1 för varje efterföljande cykel)

eller

- intravenöst docetaxel- 75 mg/m² som en intravenös infusion under 1 timme, givet var tredje vecka i 6 behandlingscykler (dag 2 under första cykeln, sedan dag 1 för varje efterföljande cykel)

vilket följdes av:

- karboplatin - vid mål-AUC = 6 mg/ml/min administrerat via intravenös infusion under 30-60 minuter upprepat var tredje vecka under totalt sex cykler

Herceptin administrerades varje vecka med kemoterapi och var tredje vecka därefter i totalt 52 veckor.

Effektresultaten från BCIRG 006 sammanfattas i tabeller 8 och 9. Medianduration för uppföljning var 2,9 år för patienterna i AC→D-gruppen och 3,0 år vardera för patienterna i AC→DH-gruppen och DKarbH-gruppen.

Tabell 8: Översikt av 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-värde
Sjukdomsfri överlevnad Antal patienter med händelse	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p<0,0001
Fjärrecidiv Antal patienter med händelse	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p<0,0001
Dödsfall: Antal patienter med händelse	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p=0,0024

AC→D = doxorubicin plus cyklofosfamid, följt av docetaxel; AC→DH = doxorubicin plus cyklofosfamid, följt av docetaxel plus trastuzumab; KI = konfidensintervall

Tabell 9: Översikt av effektanalyser BCIRG 006 AC→D versus DKarbH

Parameter	AC→D (n=1073)	DKarbH (n=1074)	Hazard Ratio vs AC→D (95% KI) ^a p-värde
Sjukdomsfri överlevnad Antal patienter med händelse	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p=0,0003
Fjärrecidiv Antal patienter med händelse	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p=0,0008
Dödsfall: Antal patienter med händelse	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p=0,0182

AC→D = doxorubicin plus cyklofosfamid, följt av docetaxel; DKarbH = docetaxel, karboplatin och trastuzumab; KI = konfidensintervall

I studien BCIRG 006 var hazard ratio för den primära effektvariabeln, sjukdomsfri överlevnad, översatt till absoluta tal uttryckt som sjukdomsfri överlevnadsfrekvens vid 3 år 5,8 procentenheter (86,7 % jämfört med 80,9 %) till fördel för behandlingsgruppen med AC→DH (Herceptin) och 4,6 procentenheter (85,5 % jämfört med 80,9 %) till fördel för behandlingsgruppen med DKarbH (Herceptin) jämfört med AC→D.

I studien BCIRG 006, hade 213/1075 patienter i DKarbH (TCH) -gruppen, 221/1074 patienter i AC→DH (AC→TH) gruppen, och 217/1073 i AC→D (AC→T) gruppen en "Karnofsky performance status" ≤90 (antingen 80 eller 90). Ingen fördel i sjukdomsfri överlevnad (DFS) sågs i denna subgrupp av patienter (hazard ratio = 1,16, 95% KI [0,73, 1,83] för DKarbH (TCH) jämfört med AC→D (AC→T); hazard ratio 0,97, 95% KI [0,60, 1,55] för AC→DH (AC→TH) jämfört med AC→D).

Dessutom gjordes en explorativ "post-hoc" analys av data från den sammanvägda analysen (joint analys, JA) från de kliniska studierna NSABP B-31/NCCTG N9831* och BCIRG006 som kombinerade händelser av sjukdomsfri överlevnad (DFS) och symtomatiska hjärthändelser. Resultaten från denna analys sammanfattas i tabell 10:

Tabell 10: Explorativ "post-hoc" analys av data från den sammanvägda analysen (joint analysis, JA) från de kliniska studierna NSABP B-31/NCCTG N9831* och BCIRG006 som kombinerade händelser av sjukdomsfri överlevnad (DFS) och symtomatiska hjärthändelser.

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 och NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DKarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Primär effektanalys DFS Hazard ratio (95% KI) p-värde	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
Långtidsuppföljande effektanalys** DFS Hazard ratio (95 % KI) p-värde	0,61 (0,54, 0,69) p<0,0001	0,72 (0,61, 0,85) p<0,0001	0,77 (0,65, 0,90) p=0,0011
Exploratorisk post-hoc an alys med DFS och symtomatiska hjärthändelser Långtidsuppföljning** Hazard ratio (95% KI)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

A: doxorubicin; C: cyklofosfamid; P: paklitaxel; D: docetaxel; Karb: karboplatin; H: trastuzumab
KI = konfidensintervall

* Vid tiden för definitiv analys av sjukdomsfri överlevnad (DFS). Medianduration för uppföljning var 1,8 år för patienterna i AC→P-gruppen och 2,0 år för patienterna i AC→PH-gruppen.

** Medianduration för långtidsuppföljning i de kliniska studierna med den sammanvägda analysen (joint analysis) var 8,3 år (från 0,1 till 12,1 år) för patienterna i AC→PH-gruppen och 7,9 år (från 0,0 till 12,2 år) för patienterna i AC→P-gruppen. Medianduration för långtidsuppföljning i den kliniska studien BCIRG006 var 10,3 år för patienterna i både AC→D-gruppen (från 0,0 till 12,6 år) och i DKarbH-gruppen (från 0,0 till 13,1 år), och var 10,4 år (från 0,0 till 12,7 år) för patienterna i AC→DH-gruppen.

Tidig bröstcancer – (neoadjuvant-adjuvant behandling)

Intravenös beredning

För närvarande finns inga resultat tillgängliga som jämför effekten av Herceptin administrerat med kemoterapi vid adjuvant behandling med effekten som erhålls vid neoadjuvant-adjuvant behandling.

Den randomiserade multicenterstudien MO16432 utformades för att undersöka den kliniska effekten av samtidig administrering av Herceptin med neoadjuvant kemoterapi inkluderande både en antracyklin och

en taxan, följt av adjuvant Herceptinbehandling i upp till ett år. Studien rekryterade patienter med nyligen diagnosticerad lokalt avancerad (stadium III) eller inflammatorisk, tidig bröstcancer. Patienter med HER2-positiva tumörer randomiserades till att antingen få neoadjuvant kemoterapi tillsammans med neoadjuvant -adjuvant Herceptin eller till enbart neoadjuvant kemoterapi.

I studien MO16432 administrerades Herceptin (8 mg/kg som startdos, följt av 6 mg/kg som underhållsdos var tredje vecka) samtidigt med 10 behandlingscykler med neoadjuvant kemoterapi enligt följande:

- Doxorubicin 60 mg/m² och paklitaxel 150 mg/m² administrerat var tredje vecka under 3 behandlingscykler,

vilket följdes av

- Paklitaxel 175 mg/m² administrerat var tredje vecka under 4 behandlingscykler,

vilket följdes av

- CMF (Cyklofosfamid + Metotrexat + 5-FU) på dag 1 och 8 var fjärde vecka under 3 behandlingscykler,

vilket efter kirurgi följdes av

- ytterligare cykler av adjuvant Herceptin (till totalt 1 års behandling).

Effektsresultaten från studie MO16432 sammanfattas i tabell 11. Mediantiden för uppföljning av Herceptingruppen var 3,8 år.

Tabell 11: Effektsresultaten från MO16432

Parameter	Kemoterapi + Herceptin (n=115)	Enbart kemoterapi (n=116)	
Händelsefri överlevnad			Hazard Ratio (95 % KI)
Antal patienter med händelser	46	59	0,65 (0,44, 0,96) p=0,0275
Patologisk komplett respons* (95 % KI)	40 % (31,0, 49,6)	20,7 % (13,7, 29,2)	p=0,0014
Överlevnad			Hazard Ratio (95 % KI)
Antal patienter med händelser	22	33	0,59 (0,35, 1,02) p=0,0555

*definierat som frånvaro av invasiv cancer både i bröst och lymfknutor.

En absolut behandlingsvinst på 13 procentenheter till fördel för Herceptingruppen beräknades i form av 3 års händelsefri överlevnad (65 % jämfört med 52 %).

Subkutan formulering

Studien BO22227 utformades för att visa "non-inferiority" (att en ny behandling inte är sämre än en redan existerande) avseende behandling med Herceptin subkutan formulering jämfört med Herceptin intravenös beredning där både farmakokinetik och klinisk effekt var primära effektmått (trastuzumab dalkoncentration C_{trough} före dosering av cykel 8, respektive frekvens av patologisk komplett respons vid kirurgi).

Totalt 595 patienter med HER2-positiv, operabel eller lokalt avancerad bröstcancer (LABC) inklusive inflammatorisk bröstcancer fick 8 cykler av antingen Herceptin intravenös beredning eller Herceptin subkutan formulering samtidigt med kemoterapi (4 cykler av docetaxel, 75 mg/m² intravenös infusion, följt av 4 cykler av FEC ([5-Fluorouracil, 500 mg/m²; epirubicin, 75 mg/m²; cyklofosamid, 500 mg/m² var och en som intravenös bolusdos eller infusion]) följt av operation och fortsatt behandling med Herceptin intravenös beredning eller Herceptin subkutan formulering enligt ursprunglig randomisering i ytterligare 10 cykler för att totalt omfatta 1 års behandling.

Analysen av effekt avseende det samprimära effektmåttet patologisk komplett respons (pCR), definierat som frånvaro av invasiva neoplastiska celler i bröstet, resulterade i frekvensen 40,7 % (95 % KI: 34,7, 46,9) i gruppen med intravenöst Herceptin och 45,4 % (95 % KI: 39,2, 51,7) i gruppen med Herceptin subkutan formulering, en skillnad på 4,7 procentenheter i favör för gruppen med Herceptin subkutan formulering. Den lägre gränsen av det ensidiga 97,5 % konfidensintervallet för skillnaden i frekvens av patologisk komplett respons (pCR) var -4,0, vilket fastställde "non-inferiority" för Herceptin subkutan formulering för de samprimära effektmåten.

Tabell 12: Sammanfattning av patologisk komplett respons (pCR)

	Herceptin intravenöst (n = 263)	Herceptin subkutant (n=260)
pCR (frånvaro av invasiva neoplastiska celler i bröstet)	107 (40,7 %)	118 (45,4 %)
Avsaknad av tumörrespons	156 (59,3 %)	142 (54,6 %)
Exakt 95 % KI för frekvens av pCR*	(34,7; 46,9)	(39,2; 51,7)
Skillnad i pCR (subkutan- minus intravenös grupp)	4,70	
Nedre gräns av ensidig 97,5% KI för skillnaden i pCR**	-4,0	

* Konfidensintervall för ett prov, binomial, med Pearson-Clopper-metoden

** Anderson och Hauck kontinuitetskorrigerigering (1986) har använts i denna beräkning

Analysen med längre uppföljningsperiod med en medianvaraktighet längre än 40 månader stödjer "non-inferiority" avseende effekt av subkutant Herceptin jämfört med intravenöst Herceptin, med jämförbara resultat för både händelsefri överlevnad (EFS) och överlevnad (OS) (frekvensen av 3-års händelsefri överlevnad var 73 % i gruppen med intravenöst Herceptin och 76 % i gruppen med subkutant Herceptin, och frekvensen av 3-års överlevnad var 90 % i gruppen med intravenöst Herceptin och 92 % i gruppen med subkutant Herceptin).

För "non-inferiority" av det samprimära effektmåttet för farmakokinetik, "steady-state" trastuzumab dalkoncentration (C_{trough}) vid slutet av behandlingscykel 7, se avsnitt 5.2 Farmakokinetiska egenskaper.

För jämförande säkerhetsprofil se avsnitt 4.8.

Den finala analysen vid en medianuppföljning på mer än 70 månader visade jämförbar EFS och OS (överlevnad) mellan patienter som fick Herceptin iv och de som fick Herceptin sc. Den sexåriga EFS-frekvensen var 65% i båda grupperna (ITT population: HR=0,98 [95% KI: 0,74;1,29]) och OS-frekvensen var 84% i båda grupperna (ITT population: HR=0,94 [95% KI: 0,61;1,45]).

Studien MO28048, som studerade säkerhet och tolerabilitet av Herceptin subkutan formulering vid adjuvant behandling hos patienter med HER2-positiv tidig bröstcancer som inkluderats antingen i en kohort med Herceptin subkutan lösning i injektionsflaska (n=1868 patienter varav 20 patienter fick neoadjuvant behandling) eller i en kohort med Herceptin subkutan lösning med administreringssats (n=710 patienter varav 21 patienter fick neoadjuvant behandling), visade inga nya säkerhetssignaler. Resultaten överensstämmer med den kända säkerhetsprofilen för Herceptin intravenös formulering och Herceptin subkutan formulering. Dessutom var behandling med en fast dos subkutan Herceptin hos patienter med tidig bröstcancer och med en lägre kroppsvikt inte förknippad med ökade säkerhetsrisker, ökade biverkningar eller ökade allvarliga biverkningar jämfört med behandling hos patienter med en högre kroppsvikt. De finala resultaten för studie BO22227 vid en medianuppföljning på mer än 70 månader var jämförbara med den kända säkerhetsprofilen för Herceptin iv och Herceptin sc, och inga nya säkerhetssignaler observerades.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat med Herceptin för alla grupper av den pediatrika populationen för bröst- och ventrikelcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Trastuzumabs farmakokinetik vid doseringen 600 mg subkutan var tredje vecka jämfördes med intravenös administrering (8 mg/kg som startdos, 6 mg/kg som underhållsdos var tredje vecka) i fas III-studien BO22227. De farmakokinetiska resultaten för det samprimära farmakokinetiska effektmåttet, dalkoncentration (C_{trough}) före dosering av åttonde cykeln, uppvisade "non inferiority" för Herceptin subkutan beredning jämfört med intravenös Herceptindos anpassad till kroppsvikt.

Den genomsnittliga dalkoncentrationen (C_{trough}) under den neoadjuvanta behandlingsfasen av studien, vid tidpunkten före dosering av cykel 8, var högre i gruppen för subkutan Herceptin (78,7 µg/ml) än i gruppen med intravenöst Herceptin (57,8 µg/ml). Under den adjuvanta fasen av behandlingen, vid tidpunkten före dosering av cykel 13, var de genomsnittliga C_{trough} -värdena 90,4 µg/ml respektive 62,1 µg/ml. Baserat på observerade data från studie BO22227, uppnåddes steady state-koncentrationen för den intravenösa beredningen vid cykel 8. Med Herceptin subkutan formulering uppnåddes ungefärlig steady state-koncentration efter dosen i cykel 7 (före dosering cykel 8) med en liten ökning av koncentrationen (<15%) upp till cykel 13. Medelvärde för dalkoncentrationen C_{trough} vid subkutan administrering före dosering cykel 18 var 90,7 µg/ml och liknar det vid cykel 13, vilket tyder på att ingen ytterligare ökning sker efter cykel 13.

Medianvärde för $T_{\max}$ efter subkutan administrering var cirka 3 dagar, med hög interindividuell variabilitet (intervall 1-14 dagar). Medelvärde för $C_{\max}$ var som väntat lägre vid Herceptin subkutan formulering (149 µg/ml) än i gruppen med den intravenösa beredningen (värde vid slutet av infusionen: 221 µg/ml).

Medelvärde för AUC_{0-21} dagar efter dosen i cykel 7 var cirka 10 % högre med Herceptin subkutan formulering jämfört med Herceptin intravenös beredning med genomsnittliga AUC-värden på 2268 µg/ml • dag respektive 2056 µg/ml • dag.

AUC_{0-21} dagar efter dosen i cykel 12 var ungefär 20 % högre med Herceptin subkutan formulering jämfört med Herceptin intravenös dos, med genomsnittliga AUC-värden på 2610 µg/ml • dag respektive 2179 µg/ml • dag. På grund av den signifikanta betydelsen av kroppsvikt på trastuzumabs clearance och användningen av en fast dos för den subkutana administreringen är skillnaden i exponering mellan subkutan och intravenös administrering beroende på kroppsvikt. Patienter med en kroppsvikt <51 kg har ett medelvärde för AUC vid steady state för trastuzumab som är ungefär 80 % högre efter subkutan administrering jämfört med intravenös behandling, medan det för gruppen med högst kroppsvikt (>90 kg) var AUC 20 % lägre efter subkutan administrering jämfört med intravenös behandling.

En populationsfarmakokinetisk modell med parallell linjär och icke-linjär elimination från centralt kompartiment konstruerades och använde poolade Herceptin subkutana och Herceptin intravenösa farmakokinetiska data från fas III studien BO22227 för att beskriva de observerade farmakokinetiska koncentrationerna efter Herceptin intravenös och Herceptin subkutan administrering hos patienter med tidig bröstcancer. Biotillgängligheten för trastuzumab givet som en subkutan formulering uppskattades till 77,1%, och konstanten för den första ordningens absorptionshastighet uppskattades att vara 0,4 dag⁻¹. Linjärt clearance var 0,111 l/dag och distributionsvolymen för centralt kompartiment (V_c) var 2,91 l. Michaelis-Mentens parametervärden var 11,9 mg/dag och 33,9 µg/ml för $V_{\max}$ respektive K_m .

Kroppsvikt och serum alanin aminotransferas (SGPT/ALAT) uppvisade en statistiskt signifikant påverkan på farmakokinetiken, men däremot demonstrerade simuleringar att inga dosjusteringar krävs för patienter med tidig bröstcancer. Populationspredikterade farmakokinetiska exponeringsvärden (median med 5:e - 95:e percentiler) för Herceptin subkutan doseringsregim hos patienter med tidig bröstcancer visas i tabell 13 nedan.

Tabell 13 Populationspredikterade farmakokinetiska exponeringsvärden (median med 5:e - 95:e percentiler) för Herceptin subkutan doseringsregim med 600 mg var tredje vecka hos patienter med tidig bröstcancer

Primär tumörtyp och doseringsregim	Cykel	Antal (n)	$C_{\min}$ (µg/ml)	$C_{\max}$ (µg/ml)	$AUC_{0-21\text{dagar}}$ (µg.dag/ml)
EBC 600 mg Herceptin SC var tredje vecka	Cykel 1	297	28,2 (14,8 - 40,9)	79,3 (56,1 - 109)	1065 (718 - 1504)
	Cykel 7 (steady state)	297	75,0 (35,1 - 123)	149 (86,1 - 214)	2337 (1258 - 3478)

Trastuzumabs washout-period

Trastuzumabs washout-period utvärderades med den populationsfarmakokinetiska modellen efter subkutan administrering. Resultaten från dessa simuleringar tyder på att minst 95% av patienterna kommer att uppnå koncentrationer som är <1 µg/ml (ungefär 3% av populationen predikterade $C_{\min,ss}$, eller cirka 97% washout) efter 7 månader.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Herceptin intravenöst

Det fanns inga tecken på akut- eller flerdosrelaterad toxicitet i studier upp till 6 månader och inte heller några belägg för reproduktionstoxicitet vad gäller teratogenicitet, kvinnlig fertilitet eller sen graviditetstoxicitet/placenta överföring. Herceptin är inte genotoxiskt. I en studie med trehalos, som är ett betydande hjälpämne i läkemedlet, visades ingen toxicitet.

Inga långtidsstudier på djur har utförts för att bestämma Herceptins potentiella carcinogenicitet eller för att bestämma dess påverkan på manlig fertilitet.

Herceptin subkutan

En singeldosstudie på kaniner och en 13-veckors toxicitetsstudie med upprepad dosering på cynomolgusapor genomfördes. Kaninstudien utformades för att specifikt undersöka lokala toleransaspekter. 13-veckorsstudien utformades för att bekräfta att ändring i administreringsväg och användningen av det nya hjälpmedlet rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20) inte hade någon effekt på Herceptins säkerhetsegenskaper. Herceptin subkutan formulering tolererades väl både lokalt och systemiskt.

Hyaluronidas finns i de flesta vävnader i människokroppen. Prekliniska data för rekombinant humant hyaluronidas visar ingen speciell risk för människa baserat på konventionella studier med upprepad dostoxicitet inklusive säkerhetsfarmakologiska effektmått. Reproduktionstoxikologiska studier med rHuPH20 visade toxicitet på embryon/foster hos möss vid hög systemexponering, men uppvisade ingen teratogen risk.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20)

L histidin

L histidinhydrokloridmonohydrat

α,α trehalosdihydrat

L-metionin

Polysorbat 20

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Herceptin subkutan formulering är en lösning färdig att använda och ska inte blandas eller spädas med några andra läkemedel.

Ingen inkompatibilitet har observerats mellan Herceptin subkutan formulering och sprutans polypropen- eller polykarbonatmaterial, överföringskanyl eller injektionsnålar i rostfritt stål eller Luer-kolvproppar i polyeten.

6.3 Hållbarhet

21 månader.

Efter att lösningen dragits upp med sprutan ur injektionsflaskan är läkemedlet fysikaliskt och kemiskt stabilt i 28 dagar vid 2 °C – 8 °C och i 6 timmar (sammanlagd tid i injektionsflaskan och sprutan) vid rumstemperatur (max. 30 °C) i svagt dagsljus.

Eftersom Herceptin inte innehåller något antimikrobiellt konserveringsmedel, ska läkemedlet ur mikrobiologisk synpunkt användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Herceptin subkutan formulering ska användas inom 6 timmar efter att läkemedlet tagits ut ur kylskåpet och förvaras under 30° C.

För förvaringsanvisningar av öppnat läkemedel, se avsnitt 6.3 och 6.6.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En 6 ml klar injektionsflaska av Typ I glas med fluoro-resin film laminerad butylgummipropp som innehåller 5 ml lösning (600 mg trastuzumab).

Varje kartong innehåller en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Herceptin skall inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgningar före administrering.

Herceptin är endast avsett för engångsanvändning.

Eftersom Herceptin inte innehåller något antimikrobiellt konserveringsmedel, ska läkemedlet ur mikrobiologisk synpunkt användas omedelbart. Om det inte används omedelbart ska beredning ske i kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Efter överföring av lösningen till sprutan, är det rekommenderat att byta ut sprutans nål till en propp för att undvika uttorkning av lösningen i nålen och för att inte riskera kvaliteten på läkemedlet. En hypoderm injektionsnål måste fästas i sprutan omedelbart före administrering följt av volymjustering till 5 ml.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/145/002

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 28 augusti 2000

Förnyat godkännande: 28 augusti 2010

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20 augusti 2021

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.