

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Herceptin 150 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hgl. inniheldur 150 mg af trastuzúmabi, mannaaðlöguðu (humanised) IgG1 einstofna mótefni sem framleitt er í spendýrafrumurækt (úr eggjastokkum kínverskra hamstra) og hreinsað með sæknililjun og jónaskiptum, þar á meðal með sértækri veiruóvirkjun og brotnámi.

Blönduð Herceptin lausn inniheldur 21 mg/ml af trastuzúmabi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Hvítt til fölgult frostþurrkað duft.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Brjóstakrabbamein

#### Brjóstakrabbamein með meinvörpum

Herceptin er ætlað til meðferðar fullorðinna sjúklinga með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum:

- sem einlyfjameðferð hjá sjúklingum sem hafa fengið a.m.k. tvær lyfjameðferðir við brjóstakrabbameini með meinvörpum. Fyrri lyfjameðferðir verða að hafa innihaldið antracyklín og taxan nema að frábendingar séu fyrir þeim lyfjum. Hormónameðferð þarf einnig að hafa mistekist hjá sjúklingum með hormónajákvæðan sjúkdóm, að því tilskildu að frábendingar séu ekki til staðar fyrir þeirri meðferð.
- ásamt paclitaxeli til meðferðar hjá þeim sjúklingum sem ekki hafa fengið lyfjameðferð við brjóstakrabbameini með meinvörpum og antracyklín eru talin ónothæf.
- ásamt docetaxeli til meðferðar hjá þeim sjúklingum sem ekki hafa fengið lyfjameðferð við brjóstakrabbameini með meinvörpum.
- ásamt aromatasu hemli til meðferðar hjá sjúklingum eftir tíðahvörf sem eru með hormónajákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum sem hafa ekki áður verið meðhöndlaðir með trastuzúmabi.

### Brjóstakrabbamein án meinvarpa

Herceptin er ætlað til meðferðar fullorðinna sjúklinga með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein án meinvarpa:

- eftir skurðaðgerð, krabbameinslyfjameðferð (formeðferð eða viðbótarmeðferð) og geislameðferð (ef við á) (sjá kafla 5.1).
- eftir viðbótarkrabbameinslyfjameðferð með doxórubicíni og cýklófosfamíði, samhliða meðferð með paclitaxeli eða docetaxeli.
- ásamt viðbótarkrabbameinslyfjameðferð með docetaxeli og carbóplatíni.
- ásamt forkrabbameinslyfjameðferð sem fylgt er eftir með viðbótar Herceptin meðferð, við staðbundnu langt gengnu brjóstakrabbameini (þ.m.t. með bólgu) eða æxlum > 2 cm í þvermál (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Herceptin á einungis að nota hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með eða án meinvarpa sem annaðhvort yfirtjá HER2 í æxlinu eða hafa æxli með HER2 genamögnun sem hefur verið staðfest með nákvæmri og gildaðri mælingu (sjá kafla 4.4. og 5.1).

### Magakrabbamein með meinvörpum (MGC, Metastatic Gastric Cancer)

Herceptin í samsetningu með capecitabíni eða 5-flúorúracíli og cisplatíni er ætlað til meðferðar fullorðinna sjúklinga með HER2 jákvætt, kirtilkrabbamein í maga eða við mót maga og vélinda með meinvörpum sem hafa ekki áður fengið krabbameinsmeðferð við meinvörpum.

Herceptin á einungis að nota hjá sjúklingum með magakrabbamein með meinvörpum sem yfirtjá HER2 í æxlinu eins og skilgreint samkvæmt IHC2+ og staðfestandi SISH eða FISH niðurstöðu, eða með IHC3+ niðurstöðu. Nota skal nákvæma og gildaða mæliaðferð (sjá kafla 4.4 og 5.1).

## **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Skylt er að framkvæma HER2 prófun áður en Herceptin meðferð er hafin (sjá kafla 4.4 og 5.1). Aðeins lækni með reynslu í gjöf æxlishefjandi lyfja á að hefja Herceptin meðferð (sjá kafla 4.4) og aðeins heilbrigðisstarfsmenn eiga að gefa lyfið.

Mikilvægt er að aðgæta merkimiða lyfsins til að tryggja að sjúklingum sé gefið rétt lyfjaform (lyf til notkunar í æð eða lyf til notkunar í föstum skömmtum undir húð), samkvæmt ávísun. Herceptin til notkunar í æð er ekki ætlað til notkunar undir húð og á aðeins að gefa með innrennsli í æð.

Í MO22982-rannsókninni voru rannsökuð skipti úr meðferð með Herceptin í æð og Herceptin undir húð og öfugt, með skömmtun á þriggja vikna fresti (q3w) (sjá kafla 4.8).

Til að koma í veg fyrir mistök við lyfjagjöf er mikilvægt að aðgæta merkimiða á hettuglösum til að ganga úr skugga um að lyfið sem er blandað og gefið sé Herceptin (trastuzúmab) en ekki Kadcyła (trastuzúmab emtansín).

### Skammtar

#### Brjóstakrabbamein með meinvörpum

##### *Þriggja vikna áætlun*

Ráðlagður upphafshleðsluskammtur er 8 mg/kg líkamsþyngdar. Ráðlagður viðhaldsskammtur á þriggja vikna fresti er 6 mg/kg líkamsþyngdar, gefinn í fyrsta sinn 3 vikum eftir hleðsluskammt.

### *Vikuáætlun*

Ráðlagður upphafshleðsluskammtur af Herceptin er 4 mg/kg líkamsþyngdar. Ráðlagður vikulegur viðhaldsskammtur af Herceptin er 2 mg/kg líkamsþyngdar, gefinn í fyrsta sinn einni viku eftir hleðsluskammt.

### *Gjöf ásamt paclitaxeli eða docetaxeli*

Í lykilrannsóknnum (H0648g, M77001) var paclitaxel eða docetaxel gefið daginn eftir fyrsta skammt af Herceptin (sjá samantekt á eiginleikum lyfs varðandi skammt paclitaxels eða docetaxels) og strax eftir síðari skammta Herceptin ef fyrri skammtur af Herceptin þoldist vel.

### *Gjöf ásamt aromatasahemli*

Í lykilrannsókn (BO16216) var Herceptin og anastrozól gefið frá 1. degi. Engar takmarkanir voru á innbyrðis tímasetningu fyrir gjöf Herceptin og anastrozóls (sjá samantekt á eiginleikum lyfs varðandi skammt anastrozóls eða annarra aromatasahemla).

### Brjóstakrabbamein án meinvarpa

#### *Þriggja vikna áætlun og vikuáætlun*

Í þriggja vikna meðferð er ráðlagður upphafshleðsluskammtur af Herceptin er 8 mg/kg líkamsþyngdar. Ráðlagður viðhaldsskammtur af Herceptin á þriggja vikna fresti er 6 mg/kg líkamsþyngdar, gefinn í fyrsta sinn 3 vikum eftir hleðsluskammt.

Í vikumeðferð (upphaflegur hleðsluskammtur sem nemur 4 mg/kg fylgt eftir með 2 mg/kg í hverri viku) samhliða paclitaxeli, eftir krabbameinslyfjameðferð með doxórubicíni og cýklófosfamíði.

Sjá skammta samsettrar lyfjameðferðar í kafla 5.1.

### Magakrabbamein með meinvörpum

#### *Þriggja vikna áætlun:*

Ráðlagður upphafshleðsluskammtur er 8 mg/kg líkamsþyngdar. Ráðlagður viðhaldsskammtur á þriggja vikna fresti er 6 mg/kg líkamsþyngdar, gefinn í fyrsta sinn þremur vikum eftir hleðsluskammt.

### Brjóstakrabbamein og magakrabbamein

#### *Lengd meðferðar*

Sjúklinga með brjóstakrabbamein með meinvörpum eða magakrabbamein með meinvörpum á að meðhöndla með Herceptin þar til sjúkdómurinn versnar.

Sjúklinga með brjóstakrabbamein án meinvarpa á að meðhöndla með Herceptin í 1 ár eða þar til sjúkdómurinn tekur sig upp aftur, hvort sem verður fyrir; ekki er ráðlagt að halda meðferð við brjóstakrabbameini án meinvarpa áfram lengur en í eitt ár (sjá kafla 5.1).

#### *Minnkun skammta*

Skammtar af Herceptin voru ekki minnkaðir meðan á klínískum rannsóknum stóð. Sjúklingar mega halda meðferð áfram þótt mergbæling af völdum lyfjameðferðar komi tímabundið fram en fylgjast skal gaumgæfilega með hvort daufkyrningafæð komi fram á þessum tíma. Vísað er til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir paclitaxel, docetaxel eða arómatasa hemil varðandi upplýsingar um minnkun skammta eða seinkun þeirra.

Ef útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) fellur um  $\geq 10$  prósentustig frá grunnlínu OG niður fyrir 50% á að bíða með meðferð og endurtaka mat á útfallsbroti vinstri slegils innan um það bil þriggja vikna. Ef útfallsbrot vinstri slegils er ekki orðið betra, eða hefur versnað, eða ef hjartabilun með einkennum hefur komið fram, á alvarlega að íhuga að hætta meðferð með Herceptin, nema að ávinningurinn fyrir sjúklinginn sé talinn meiri en áhættan. Öllum slíkum sjúklingum á að vísa í mat hjá hjartalækni og fylgja eftir.

### *Skömmtum sleppt*

Ef sjúklingurinn hefur misst af Herceptin skammti í eina viku eða skemur á að gefa venjulegan viðhaldsskammt (vikuáætlun: 2 mg/kg; þriggja vikna áætlun: 6 mg/kg) eins fljótt og auðið er. Ekki á að bíða fram að næstu áætluðu lotu. Frekari viðhaldsskammta á að gefa 7 dögum síðar samkvæmt vikuáætlun eða 21 degi síðar samkvæmt þriggja vikna áætlun.

Ef sjúklingurinn hefur misst af Herceptin skammti í meira en eina viku á að gefa annan hleðsluskammt af Herceptin á um 90 mínútum (vikuáætlun: 4 mg/kg; þriggja vikna áætlun: 8 mg/kg) eins fljótt og auðið er. Frekari viðhaldsskammta af Herceptin (vikuáætlun: 2 mg/kg; þriggja vikna áætlun: 6 mg/kg) á að gefa 7 dögum síðar samkvæmt vikuáætlun eða 21 degi síðar samkvæmt þriggja vikna áætlun.

### *Sérstakir sjúklingahópar*

Ekki hafa verið gerðar sérstakar rannsóknir á lyfjahvörfum hjá öldruðum eða sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var sýnt fram á að aldur og skert nýrnastarfsemi höfðu ekki áhrif á móttækileika fyrir trastuzúmabi.

### *Börn*

Engin viðeigandi not eru fyrir Herceptin hjá börnum.

### Lyfjagjöf

Hleðsluskammt af Herceptin á að gefa sem innrennsli í bláæð á 90 mínútum. Á ekki að gefa hratt í bláæð eða sem stakan skammt (bolus). Heilbrigðisstarfsmaður sem er hæfur til að bregðast við bráðaofnæmi á að annast Herceptin innrennsli í bláæð og búnaður til endurlífgunar verður að vera til staðar. Fylgjast skal með sjúklingum í a.m.k. sex klukkustundir eftir fyrsta innrennsli og í tvær klukkustundir frá því að síðari innrennsli hefjast. Fylgjast skal með einkennum eins og hita og hrolli og öðrum innrennslistengdum einkennum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Hugsanlega er hægt að halda slíkum einkennum í skefjum með því að stöðva innrennslið tímabundið eða hægja á því. Innrennsli má hefja á ný þegar einkennin eru horfin.

Ef upphafshleðsluskammtur þolist vel, má gefa síðari skammta sem innrennsli á 30 mínútum.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun Herceptin til notkunar í æð fyrir gjöf.

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir trastuzúmabi, músapróteinum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Alvarleg hvíldarmæði vegna fylgikvilla langt gengins æxlisvaxtar eða þörf fyrir súrefni.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Rekjanleiki

Til að auka rekjanleika líffræðilegra lyfja ætti að skrá greinilega heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er.

Prófun á tjáningu HER2 verður að framkvæma á sérhæfðum rannsóknarstofum sem geta tryggt viðunandi vottun á prófunarferlinu (sjá kafla 5.1).

Engar upplýsingar úr klínískum rannsóknum eru fyrirbyggjandi eins og er um sjúklinga sem fá endurmeðferð eftir að hafa fengið Herceptin áður sem viðbótarmeðferð.

## Vanstarfsemi hjarta

### Almenn íhugunarefni

Sjúklingar sem fá Herceptin eru í aukinni hættu á að fá hjartabilun (New York Heart Association [NYHA] flokkur II-IV) eða hjartavanstarfsemi án einkenna. Slík tilvik hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá Herceptin meðferð eina sér eða ásamt paclitaxeli eða docetaxeli, sérstaklega eftir lyfjameðferð sem inniheldur antracyklín (doxorúbicín eða epirúbicín). Slík tilvik geta verið meðalsvæsin eða alvarleg og hafa tengst andláti (sjá kafla 4.8). Ennfremur á að gæta varúðar við meðhöndlun sjúklinga sem hafa einhverja áhættuþætti hjartasjúkdóms t.d. háþrýsting, staðfestan kransæðasjúkdóm, hjartabilun, útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) <55%, háan aldur.

Alla þá sem eiga að fá Herceptin meðferð en sérstaklega þá sem áður hafa fengið antracyklín og cyclófosfamíð (AC) á að meta m.t.t. hjartasjúkdóms, þ.m.t. sögu og læknisskoðun, hjartalínurit, hjartaómun og/eða MUGA skönnun eða segulómun. Með eftirliti er hugsanlega hægt að bera kennsl á þá sjúklinga sem munu þróa með sér hjartavanstarfsemi. Endurtaka á hjartarannsóknir eins og gerðar eru við upphaf meðferðar á 3 mánaða fresti meðan á meðferð stendur og á 6 mánaða fresti frá því að meðferð er hætt og þar til 24 mánuðir eru liðnir frá því að sjúklingurinn fékk síðasta skammt af Herceptin. Gera skal áhættumat áður en ákveðið er að meðhöndla með Herceptin.

Þýðisgreining á öllum tiltækum gögnum um lyfjahvörf hefur sýnt að trastuzúmab getur haldist í blóðrásinni í allt að 7 mánuði eftir að Herceptin meðferð er hætt (sjá kafla 5.2). Sjúklingar sem fá antracyklín eftir að meðferð með Herceptin er hætt eru hugsanlega í aukinni hættu á hjartavanstarfsemi. Ef hægt er skulu læknar forðast meðferð sem byggir á antracyklíni í allt að 7 mánuði eftir að Herceptin meðferð er hætt. Ef antracyklín eru notuð skal fylgjast vandlega með hjartastarfsemi sjúklingsins.

Íhuga skal formlegt mat á hjartastarfsemi hjá sjúklingum þar sem talin er hætta á hjartakvillum eftir skimun við grunnlínu. Hafa skal frekara eftirlit með hjartastarfseminni hjá öllum sjúklingum meðan á meðferðinni stendur (t.d. á 12 vikna fresti). Eftirlit getur auðveldað að finna sjúklinga sem fá truflanir á hjartastarfsemi. Hjá sjúklingum sem fá einkennalausar truflanir á hjartastarfsemi getur tíðara eftirlit verið gagnlegt (t.d. á 6-8 vikna fresti). Við áframhaldandi skerðingu á starfsemi vinstri slegils hjá sjúklingi sem helst einkennalaus á læknirinn að íhuga að hætta meðferð ef enginn sjáanlegur ávinningur er af Herceptin meðferðinni.

Öryggi áframhaldandi notkunar eða endurmeðferðar með Herceptin hjá sjúklingum sem finna fyrir hjartavanstarfsemi hefur ekki verið rannsakað framsýnt. Ef útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) fellur um  $\geq 10$  prósentustig frá grunnlínu OG niður fyrir 50% á að bíða með meðferð og endurtaka mat á útfallsbroti vinstri slegils innan um það bil þriggja vikna. Ef útfallsbrot vinstri slegils er ekki orðið betra, eða hefur versnað, eða ef hjartabilun með einkennum hefur komið fram, á alvarlega að íhuga að hætta meðferð með Herceptin, nema að ávinningurinn fyrir sjúklinginn sé talinn meiri en áhættan. Öllum slíkum sjúklingum á að vísa í mat hjá hjartalækni og fylgja eftir.

Ef einkenni hjartabilunar koma fram meðan á Herceptin meðferð stendur skal meðhöndla með hefðbundnum lyfjum við hjartabilun. Flestir sjúklingar sem þróuðu með sér hjartabilun eða einkennalaus hjartavanstarfsemi í aðalrannsóknunum sýndu bata með hefðbundinni meðferð við hjartabilun sem innihélt ACE-hemla, eða angíótensínviðtaka blokka ásamt beta-blokka. Langflestir sjúklingar með hjartaekenni og augljósan klínískan ávinning af Herceptin meðferð héldu áfram meðhöndlun með Herceptin án frekari klínískra hjartakvilla.

### Brjóstakrabbamein með meinvörpum

Ekki ætti að gefa Herceptin og antracyklín samhliða í samsettri meðferð við brjóstakrabbameini með meinvörpum.

Sjúklingar með brjóstakrabbamein með meinvörpum sem hafa áður fengið antracyklín eru líka í hættu á að fá hjartavanstarfsemi með Herceptin meðferð, þó að hættan sé minni en við samhliða notkun Herceptin og antracyklína.

### Brjóstakrabbamein án meinvarpa

Fyrir sjúklinga með brjóstakrabbamein án meinvarpa á að endurtaka mat á hjartastarfsemi, eins og framkvæmt er við grunnlínu, á þriggja mánaða fresti á meðan á meðferð stendur og á 6 mánaða fresti eftir að meðferð er hætt, þar til 24 mánuðir eru liðnir frá síðustu lyfjagjöf með Herceptin. Hjá sjúklingum sem fá krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur antracyklín er mælt með frekara eftirliti, sem ætti að fara fram árlega í allt að 5 ár frá síðustu lyfjagjöf með Herceptin eða lengur ef vart verður við viðvarandi minnkun á útfallsbroti vinstri slegils.

Útilokaðir frá þátttöku í klínískum lykilrannsóknnum á notkun Herceptin sem viðbótarmeðferð (adjuvant) eða formedferð (neoadjuvant) við brjóstakrabbameini án meinvarpa voru sjúklingar með sögu um hjartadrep (myocardial infarction), hjartaöng sem þarfnaðist læknismedferðar, hjartabilun (NYHA flokkur II–IV) til staðar eða sögu um slíkt, útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) <55%, annan hjartavöðvasjúkdóm, hjartsláttartruflanir sem þörfuðust læknismedferðar, klínískt mikilvægan lokusjúkdóm, vanmeðhöndlaðan háþrýsting (sjúklingar með háþrýsting sem meðhöndlaður var með hefðbundinni læknismedferð voru gjaldgengir) og vökva í gollurshús sem hafði áhrif á blóðaflræðilegar breytur og því er ekki hægt að ráðleggja meðferð hjá slíkum sjúklingum.

### *Viðbótarmeðferð*

Ekki ætti að gefa Herceptín og antracyklín samhliða í samsettri viðbótarmeðferð.

Hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa sást aukning á tíðni hjartakvilla með eða án einkenna þegar Herceptin var gefið eftir krabbameinslyfjameðferð sem innihélt antracyklín, borið saman við meðferð með docetaxeli og carboplatíni án antracyklíns, og var þetta meira áberandi þegar Herceptin var gefið samtímis taxönum en þegar lyfið var gefið á eftir taxönum. Óháð því hvaða meðferð var notuð komu flestir hjartakvillar með einkennum fram á fyrstu 18 mánuðunum. Í einni þriggja lykilrannsóknna sem gerðar voru, með miðgildi lengdar eftirfylgni 5,5 ár (BCIRG006), sást samfelld aukning uppsafnaðrar tíðni hjartakvilla með einkennum og breytinga á útfallsbroti vinstri slegils (left ventricular ejection fraction; LVEF) hjá sjúklingum sem fengu Herceptin samtímis taxanlyfi eftir meðferð með antracyklíni í allt að 2,37%, borið saman við u.þ.b. 1% í samanburðarhópunum tveimur (sem fengu annars vegar antracyklín ásamt cýklófosfamíði, fylgt eftir með taxani og hins vegar taxan, carboplatín og Herceptin).

Meðal áhættuþátta fyrir hjartaáfalli sem komu í ljós í fjórum stórum rannsóknnum á viðbótarmeðferð með Herceptin voru hár aldur (> 50 ár), lágt útfallsbrot vinstri slegils (<55%) í upphafi, fyrir eða eftir upphaf meðferðar með paclitaxeli, lækkun útfallsbrots vinstri slegils (LVEF) um 10-15 stig og fyrri eða samtímis meðferð með lyfjum við háþrýstingi. Hjá sjúklingum sem fengu Herceptin eftir að hafa lokið viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum tengdist áhætta á hjartavanstarfsemi stærri uppsöfnuðum skömmtum af antracyklíni sem gefnir voru fyrir upphaf meðferðar með Herceptin, ásamt líkamspyngdarstuðli (BMI) > 25 kg/m<sup>2</sup>.

### *Formedferð og viðbótarmeðferð*

Hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa sem þykja ákjósanlegir fyrir formedferð og viðbótarmeðferð ætti eingöngu að nota Herceptin samhliða antracyklínum hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið lyfjameðferð áður og eingöngu með litlum skömmtum af antracyklínum, þ.e. hámarks uppsafnaðir skammtar: Doxórubicín 180 mg/m<sup>2</sup> eða epirubicín 360 mg/m<sup>2</sup>.

Ef sjúklingar hafa áður fengið fulla meðferð með lágskammta antracyklínum og Herceptíni í formedferð ætti ekki að gefa viðbótar frumueyðandi lyfjameðferð eftir skurðaðgerð. Við aðrar aðstæður á að taka ákvörðun um viðbótarmeðferð með frumudrepandi lyfjum út frá einstaklingsbundnum þáttum.

Reynsla af trastuzúmab lyfjagjöf samhliða lágskammta antracyklín lyfjagjöf er takmörkuð við tvær rannsóknir eins og er (M016432 og B022227).

Í lykilrannsókninni M016432 var Herceptin gefið samhliða forkrabbameinslyfjameðferð sem samanstóð af þremur meðferðarlotum af doxórúbicíni (uppsafnaður skammtur 180 mg/m<sup>2</sup>).

Tíðni hjartavanstarfsemi með einkennum var 1,7% hjá Herceptin hópunum.

Lykilrannsóknin B022227 var hönnuð til að sýna fram á að meðferð með Herceptin sem gefið er undir húð væri ekki lakari kostur en meðferð með Herceptin sem gefið er í æð, samkvæmt helstu sameiginlegu lyfjahvarfabreytum (lágildid þéttni trastuzúmabs (C<sub>trough</sub>) fyrir skammt í meðferðarlotu 8) og mælibreytum fyrir virkni (tíðni algerrar meinafræðilegrar svörunar (pathological complete response, pCR) við endanlega skurðaðgerð (definitive surgery)) (sjá kafla 5.1. í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Herceptin stungulyf til gjafar undir húð). Í lykilrannsókninni B022227 var Herceptin gefið samtímis formeðferð með krabbameinslyfjum sem samanstóð af fjórum meðferðarlotum með epirúbicíni (uppsafnaður skammtur 300 mg/m<sup>2</sup>); miðgildislengd eftirfylgni var meiri en 70 mánuðir, tíðni hjartabilunar/blóðfylluhjartabilunar (congestive cardiac failure) var 0,3% hjá hópnunum sem fékk Herceptin í æð.

Klínísk reynsla er takmörkuð hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

#### Innrennslistengdar aukaverkanir og ofnæmi

Alvarlegar innrennslistengdar aukaverkanir af Herceptin innrennsli sem greint hefur verið frá eru m.a. mæði, lágþrýstingur, sog- eða blísturshljóð við öndun, háþrýstingur, berkjukrampi, ofanslegils hraðsláttarglöp, minnkuð súrefnismettun, bráðafnæmi, andnauð, ofsakláði og ofsabjúgur (sjá kafla 4.8). Nota má forlyfjagjöf (pre-medication) til að draga úr hættu á slíkum viðbrögðum. Flest þessara einkenna komu fram innan 2,5 klukkustunda frá því að fyrsta innrennsli hófst. Ef innrennslisviðbrögð koma fram skal hætta Herceptin innrennsli eða hægja á því og fylgjast með sjúklingunum þar til öll slík einkenni eru horfin (sjá kafla 4.2). Hægt er að meðhöndla slík einkenni með verkja- og hitastillandi lyfjum svo sem meperidíni eða paracetamóli eða andhistamíni svo sem difenhýdramíni. Einkenni gengu til baka hjá flestum sjúklingum og fengu þeir síðar frekara Herceptin innrennsli. Alvarleg innrennslisviðbrögð hafa verið meðhöndluð með góðum árangri með stuðningsmeðferð eins og súrefni, beta-örvum og barksterum. Í sjaldgæfum tilvikum hafa þessi viðbrögð verið hluti af klínískri þróun sem hefur leitt til dauða sjúklings. Sjúklingar sem finna fyrir hvíldarmæði vegna fylgikvilla langt gengins æxlisvaxtar og annarra sjúkdóma geta verið í meiri hættu á lífshættulegum innrennslisviðbrögðum. Því á ekki að meðhöndla þessa sjúklinga með Herceptin (sjá kafla 4.3).

Þá hefur verið lýst versnandi ástandi í kjölfar upphafsþata sem og síðkomnum aukaverkunum með skyndilegri versnun líkamsástands. Dauðsföll hafa orðið innan nokkurra klukkustunda og allt að einni viku eftir innrennsli. Í einstaka tilvikum hafa sjúklingar fundið fyrir fyrstu innrennsliseinkennum og lungnaeinkennum meira en sex klukkustundum eftir að innrennsli Herceptin hófst. Vara skal sjúklinga við möguleika á slíkum síðkomnum einkennum og skal ráðleggja þeim að hafa samband við lækni ef þessi einkenni koma fram.

#### Lungnakvillar

Við notkun Herceptin hefur verið tilkynnt um alvarlega lungnakvilla eftir að lyfið kom á markað (sjá kafla 4.8). Þessir kvillar hafa einstaka sinnum verið lífshættulegir. Að auki hefur verið tilkynnt um millivefslungnasjúkdóm, þ.m.t. íferðir í lungum, brátt andnauðarheilkenni, lungnabólgu, bólgu í lungum (pneumonitits), fleiðruvökva, andnauð, bráðan lungnabjúg og skerta lungnastarfsemi. Meðal áhættuþátta sem tengjast millivefslungnasjúkdómi eru fyrri eða samtímis meðferð með öðrum æxlishefjandi meðferðum sem vitað er að tengjast þessum kvilla, svo sem meðferð með taxönum, gemcitabíni eða vinorelbíni og geislameðferð. Þessir kvillar geta komið fram sem hluti af viðbrögðum sem tengjast innrennsli eða komið fram síðar. Sjúklingar sem finna fyrir hvíldarmæði vegna fylgikvilla

langt gengings æxlisvaxtar og annarra sjúkdóma geta verið í meiri hættu á að fá lungnakvilla. Því á ekki að meðhöndla þessa sjúklinga með Herceptin (sjá kafla 4.3). Gæta skal varúðar vegna bólgu í lungum (pneumonitits), einkum hjá sjúklingum sem fá samtímis meðferð með taxani.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar formlegar rannsóknir á milliverkunum við önnur lyf. Ekki hafa sést neinar klínískt mikilvægar milliverkanir milli Herceptin og lyfja sem notuð voru samhliða í klínískum rannsóknum.

##### *Áhrif trastuzúmabs á lyfjahvörf annarra æxlishefjandi lyfja*

Gögn um lyfjahvörf úr rannsóknunum BO15935 og M77004, sem gerðar voru á konum með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum, bentu til þess að útsetning fyrir paclitaxeli og doxorubicini (og helstu niðurbrotsefnum þeirra: 6- $\alpha$  hýdroxýl-paclitaxel, POH og doxórubicínóli, DOL) væri óbreytt í návist trastuzúmabs (8 mg/kg hleðsluskammtur í bláæð og síðan 6 mg/kg í bláæð á þriggja vikna fresti eða 4 mg/kg hleðsluskammtur í bláæð og síðan 2 mg/kg í bláæð einu sinni í viku).

Trastuzúmab gæti þó aukið heildarútsetningu fyrir einu niðurbrotsefni doxórubicíns, (7-deoxý-13 dhýdró- doxórubicínóns, D7D). Líffræðileg virkni D7D og klínísk áhrif aukningar á þessu niðurbrotsefni var óþekkt.

Gögn úr JP16003-rannsókninni, sem var einarma rannsókn þar sem allir þátttakendur fengu sömu skammta af Herceptin (4 mg/kg hleðsluskammt í bláæð og 2 mg/kg í bláæð í hverri viku) og docetaxeli (60 mg/m<sup>2</sup> í bláæð), og gerð var á japönskum konum með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum, bentu til þess að samtímis gjöf Herceptin hefði engin áhrif á lyfjahvörf stakra skammta af docetaxeli. JP19959-rannsóknin var undirrannsókn BO18255-rannsóknarinnar (ToGA), sem gerð var á karlkyns og kvenkyns japönskum sjúklingum með langt gengið krabbamein í maga, til að rannsaka lyfjahvörf capecitabins og cisplatíns við notkun með eða án Herceptin. Niðurstöður þessarar hlutrannsóknar bentu til þess að útsetning fyrir líffræðilega virkum niðurbrotsefnum capecitabins (t.d. 5-FU) breyttist ekki við samtímis notkun cisplatíns eða samhliða notkun cisplatíns og Herceptin. Þéttni capecitabins var þó meiri og helmingunartími þess lengri þegar lyfið var gefið samtímis Herceptin. Niðurstöðurnar benda einnig til þess að lyfjahvörf cisplatíns breytist ekki við samhliða notkun capecitabins eða samhliða notkun capecitabins og Herceptin.

Gögn um lyfjahvörf úr H4613g/GO01305 rannsókninni hjá sjúklingum með HER2-jákvætt krabbamein sem var með meinvörpum eða staðbundið, langt gengið og óskurðtækt gáfu til kynna að trastuzúmab hafði engin áhrif á lyfjahvörf carboplatíns.

##### *Áhrif annarra æxlishefjandi lyfja á lyfjahvörf trastuzúmabs*

Við samanburð á hermílíkani fyrir þéttni trastuzúmabs í sermi eftir meðferð með Herceptin einu sér (4 mg/kg hleðsluskammtur/2 mg/kg á viku fresti í bláæð) og mældri þéttni í sermi hjá japönskum konum með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum (JP16003-rannsóknin) sáust engar vísbendingar um áhrif samtímis gjafar docetaxels á lyfjahvörf trastuzúmabs.

Samanburður á niðurstöðum varðandi lyfjahvörf úr tveimur II. stigs rannsóknum (BO15935 og M77004) og einni III. stigs rannsókn (H0648g), þar sem sjúklingar fengu samtímis Herceptin og paclitaxel, og tveimur II. stigs rannsóknum þar sem Herceptin var gefið eitt sér (W016229 og MO16982) hjá konum með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum, bendir til þess að einstök gildi og meðalgildi fyrir lágmarksþéttni trastuzúmabs í sermi væru breytileg bæði innan rannsókna og milli rannsókna, en engin skýr áhrif sáust af samtímis gjöf paclitaxels á lyfjahvörf trastuzúmabs. Samanburður á gögnum um lyfjahvörf trastuzúmabs úr M77004 rannsókninni, þar sem konur með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum fengu samtímis meðferð með Herceptin, paclitaxeli og doxorubicíni og gögnum um lyfjahvörf trastuzúmabs í rannsóknum þar sem Herceptin var gefið eitt sér (H0649g) eða ásamt antracyklíni og cýklófosfamíði eða paclitaxeli (H0648g rannsóknin), benti til þess að doxórubicín og paclitaxel hefðu engin áhrif á lyfjahvörf trastuzúmabs.

Gögn um lyfjahvörf úr H4613g/GO01305 rannsókninni gáfu til kynna að carboplatín hafði engin áhrif á lyfjahvörf trastuzúmabs.

Samtímis gjöf anastrózóls virtist ekki hafa áhrif á lyfjahvörf trastuzúmabs.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

##### *Konur á barneignaraldri*

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Herceptin stendur og í 7 mánuði eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 5.2).

##### *Meðganga*

Rannsóknir á æxlun hafa verið gerðar hjá cynomolgus öpum í skömmtum sem eru allt að 25 faldir vikulegir viðhaldsskammtar handa mönnum miðað við 2 mg/kg af Herceptin í æð og hafa þær hvorki sýnt truflanir á frjósemi né skaðleg áhrif á fóstur. Flutningur trastuzúmabs um fylgju á fyrstu stigum (20. til 50. degi þungunar) og síðkomnum stigum fósturþroska (120. til 150. degi þungunar) kom fram. Ekki er vitað hvort Herceptin hafi áhrif á æxlunargetu. Þar sem dýratilraunir á æxlun endurspeglu ekki alltaf svörum hjá mönnum skal forðast notkun Herceptin á meðgöngu nema mögulegt gagn fyrir móður vegi þyngra en mögulegt hættu fyrir fóstur.

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá tilvikum um óeðlilegan vöxt nýrna hjá fósturum og/eða skerta virkni nýrna í tengslum við legvatnsbrest, sum í tengslum við lífshættulega vanþroskun lungna hjá fósturinu, hjá þunguðum konum sem fá Herceptin. Konum sem verða þungaðar skal greint frá hugsanlegum fósturskaða. Ef þunguð kona er á Herceptin meðferð eða ef kona verður þunguð meðan hún er á Herceptin meðferð eða innan 7 mánaða eftir að hún fær síðasta skammt af Herceptin er æskilegt að hún sé undir nánu eftirliti þverfaglegs teymis.

##### *Brjóstagjöf*

Rannsókn hjá mjólkandi cynomolgus öpum í skömmtum sem voru 25 sinnum hærri en vikulegir viðhaldsskammtar hjá mönnum sem námu 2 mg/kg af Herceptin í æð sýndu að trastuzúmab berst í mjólkina. Trastuzúmab í sermi apaunga var ekki tengt neinni aukaverkun tengdri vexti eða þroska frá fæðingu og að eins mánaðar aldri. Ekki er vitað hvort trastuzúmab berst í brjóstamjólk. Þar sem IgG1 úr mönnum berst í brjóstamjólk og ekki er vitað hvort lyfið veldur fósturskaða, eiga konur ekki að vera með barn á brjósti meðan á Herceptin meðferð stendur og ekki í 7 mánuði eftir síðasta skammt.

##### *Frjósemi*

Engin gögn liggja fyrir um áhrif á frjósemi.

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Herceptin gæti haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8). Sjúklingum sem finna fyrir einkennum sem tengjast innrennslinu (sjá kafla 4.4) skal ráðlagt að aka hvorki bíl né nota vélar fyrr en einkennin eru horfin.

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt öryggisupplýsinga

Meðal alvarlegustu og/eða algengustu aukaverkana sem hingað til hafa verið tilkynntar við notkun Herceptin (í æð eða undir húð) eru hjartavanstarfsemi, innrennslitengd viðbrögð, eituráhrif á blóð (einkum daufkyrningafæð), sýkingar og aukaverkanir á lungu.

##### Tafla yfir aukaverkanir

Í þessum kafla eru notaðir eftirtaldir tíðniflokkar: mjög algengar (<sup>3</sup> 1/10), algengar (<sup>3</sup> 1/100 til < 1/10), sjaldgæfar (<sup>3</sup> 1/1.000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (<sup>3</sup> 1/10.000 til < 1/1.000), koma örsjaldan

fyrir (< 1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar fyrst.

Í töflu 1 eru aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar í tengslum við notkun Herceptin í bláæð eins sér eða ásamt krabbameinslyfjum í klínískum lykilrannsóknum og eftir markaðssetningu.

Allt sem talið er upp er byggt á hæsta prósentuhlutfalli sem sást í klínísku lykilrannsóknunum.

Tafla 1 Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um við notkun á Herceptin í æð einu sér eða ásamt krabbameinslyfjum í klínískum lykilrannsóknum (N=8386) og eftir markaðssetningu lyfsins

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking	Mjög algeng
	Nefkoksbólga	Mjög algeng
	Daufkyrningafæð með sýklasótt	Algeng
	Blöðrubólga	Algeng
	Ristill	Algeng
	Inflúensa	Algeng
	Skútabólga	Algeng
	Húðsýking	Algeng
	Nefslímubólga	Algeng
	Sýking í efri hluta öndunarfæra	Algeng
	Þvagfærasýking	Algeng
	Heimakoma (erysipelas)	Algeng
	Húðbeðsbólga	Algeng
	Kokbólga	Algeng
Sýklasótt	Sjaldgæf	
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	Framrás illkynja æxlismyndunar	Tíðni ekki þekkt
	Framrás æxlismyndunar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð með hita	Mjög algeng
	Blóðleysi	Mjög algeng
	Daufkyrningafæð	Mjög algeng
	Fækkun hvítra blóðkorna/hvítfrumnafæð	Mjög algeng
	Blóðflagnafæð	Mjög algeng
	Prótrómbínskortur í blóði	Tíðni ekki þekkt
	Sjálfvakin blóðflagnafæð	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi	Ofnæmi	Algeng
	<sup>+</sup> Bráðaofnæmisviðbrögð	Tíðni ekki þekkt
	<sup>+</sup> Ofnæmislost	Tíðni ekki þekkt
Efnaskipti og næring	Minnkuð líkamsþyngd/þyngdartap	Mjög algeng
	Lystarleysi	Mjög algeng
	Blóðkalíumhækkun	Tíðni ekki þekkt
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Mjög algeng
	Kvíði	Algeng
	Þunglyndi	Algeng
	Óeðlilegar hugsanir	Algeng

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni	
Taugakerfi	<sup>1</sup> Skjálfti	Mjög algeng	
	Sundl	Mjög algeng	
	Höfuðverkur	Mjög algeng	
	Náladofi	Mjög algeng	
	Bragðtruflanir	Mjög algeng	
	Úttaugakvilli	Algeng	
	Ofstæling	Algeng	
	Svefnhöfgi	Algeng	
	Hreyfiglöp (ataxia)	Algeng	
	Lömunarsnertur	Mjög sjaldgæf	
	Heilabjúgur	Tíðni ekki þekkt	
	Augu	Tárubólga	Mjög algeng
		Aukin taramyndun	Mjög algeng
Augþurrkur		Algeng	
Doppubjúgur		Tíðni ekki þekkt	
Sjónublæðing		Tíðni ekki þekkt	
Eyru og völundarhús	Heyrnarleysi	Sjaldgæf	
Hjarta	<sup>1</sup> Lækkaður blóðþrýstingur	Mjög algeng	
	<sup>1</sup> Hækkaður blóðþrýstingur	Mjög algeng	
	<sup>1</sup> Óreglulegur hjartsláttur	Mjög algeng	
	<sup>1</sup> Hjartsláttarónot	Mjög algeng	
	<sup>1</sup> Hjartaflökt	Mjög algeng	
	Lækkun í útfallsbroti*	Mjög algeng	
	<sup>+</sup> Hjartabilun (congestive)	Algeng	
	<sup>+</sup> Ofanslegils hraðsláttarglöp	Algeng	
	Hjartavöðvakvilli	Algeng	
	Gollurshússvökvi (pericardial effusion)	Sjaldgæf	
	Hjartalost	Tíðni ekki þekkt	
	Gollurhússbólga	Tíðni ekki þekkt	
	Hægsláttur	Tíðni ekki þekkt	
	Valhoppstaktur (gallop rhythm)	Tíðni ekki þekkt	
	Æðar	Hitakóf	Mjög algeng
<sup>+</sup> <sup>1</sup> Lágþrýstingur		Algeng	
Æðavíkkun		Algeng	

<b>Líffæraflokkur</b>	<b>Aukaverkun</b>	<b>Tíðni</b>
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<sup>+</sup> 1Sog- eða blísturshljóð við öndun	Mjög algeng
	<sup>+</sup> Mæði	Mjög algeng
	Hósti	Mjög algeng
	Blóðnasir	Mjög algeng
	Nefrennsli	Mjög algeng
	<sup>+</sup> Lungnabólga	Algeng
	Astmi	Algeng
	Lungnakvilli (lung disorder)	Algeng
	<sup>+</sup> Fleiðruvökvi	Algeng
	Bólga í lungum (pneumonitits)	Mjög sjaldgæf
	<sup>+</sup> Bandvefsmýndun í lungum	Tíðni ekki þekkt
	<sup>+</sup> Andnauð	Tíðni ekki þekkt
	<sup>+</sup> Öndunarbílun	Tíðni ekki þekkt
	<sup>+</sup> Íferðir í lungum	Tíðni ekki þekkt
	<sup>+</sup> Bráður lungnabjúgur	Tíðni ekki þekkt
	<sup>+</sup> Brátt andnauðarheilkenni	Tíðni ekki þekkt
	<sup>+</sup> Berkjukrampi	Tíðni ekki þekkt
	<sup>+</sup> Vefildisskortur	Tíðni ekki þekkt
	<sup>+</sup> Lækkuð súrefnismettun	Tíðni ekki þekkt
	Barkakýlisbjúgur	Tíðni ekki þekkt
	Leguandköf (orthopnoea)	Tíðni ekki þekkt
	Lungnabjúgur	Tíðni ekki þekkt
	Millivefslungnasjúkdómur	Tíðni ekki þekkt
Meltingarfæri	Niðurgangur	Mjög algeng
	Uppköst	Mjög algeng
	Ógleði	Mjög algeng
	<sup>1</sup> Varabólga	Mjög algeng
	Kviðverkur	Mjög algeng
	Meltingartruflanir	Mjög algeng
	Hægðatregða	Mjög algeng
	Munnbólga	Mjög algeng
	Gyllinæð	Algeng
	Munnþurrkur	Algeng
	Lifur og gall	Lifrarfrumuskemmd
Lifrabólga		Algeng
Lifrareymsli		Algeng
Gula		Mjög sjaldgæf
Lifrabílun		Tíðni ekki þekkt

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Húð og undirhúð	Hörundsroði	Mjög algeng
	Útbrot	Mjög algeng
	<sup>1</sup> Andlitsbólga	Mjög algeng
	Hárlos	Mjög algeng
	Naglakvilli	Mjög algeng
	Handa- fótaheilkenni (Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome)	Mjög algeng
	Prymlabólur	Algeng
	Húðþurrkur	Algeng
	Flekkblæðing	Algeng
	Ofsvitnun	Algeng
	Dröfnuörðuútbrot (maculopapular rash)	Algeng
	Kláði	Algeng
	Stökkar neglur	Algeng
	Húðbólga	Algeng
	Ofsakláði	Sjaldgæf
Ofsabjúgur	Tíðni ekki þekkt	
Stoðkerfi og stoðvefur	Liðverkir	Mjög algeng
	<sup>1</sup> Stífleiki í vöðvum (muscle tightness)	Mjög algeng
	Vöðvaþrautir	Mjög algeng
	Liðbólga	Algeng
	Bakverkur	Algeng
	Beinverkir	Algeng
	Vöðvakrampar	Algeng
	Verkur í hálsi	Algeng
	Verkur í útlimum	Algeng
Nýru og þvagfæri	Nýrnakvilli (renal disorder)	Algeng
	Himnunýrnahnoðrabólga	Tíðni ekki þekkt
	Nýrnahnoðrakvilli	Tíðni ekki þekkt
	Nýrnabilun	Tíðni ekki þekkt
Meðganga, sængurlega og burðarmál	Legvatnsbrestur	Tíðni ekki þekkt
	Nýrnavanþroski	Tíðni ekki þekkt
	Lungnavanþroski	Tíðni ekki þekkt
Æxlunarfæri og brjóst	Þroti í brjóstum/brjóstabólga	Algeng
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi	Mjög algeng
	Verkur fyrir brjósti	Mjög algeng
	Hrollur	Mjög algeng
	Preyta	Mjög algeng
	Inflúensulík einkenni	Mjög algeng
	Innrennslistengd viðbrögð	Mjög algeng
	Verkur	Mjög algeng
	Sótthiti	Mjög algeng
	Slímhúðarbólga	Mjög algeng
	Útlímabjúgur	Mjög algeng
	Vanlíðan (malaise)	Algeng
	Bjúgur	Algeng
Áverkar og eitranir	Mar	Algeng

+ Aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar í tengslum við dauðsföll.

1 Aukaverkanir sem tilkynntar er að stórum hluta í tengslum við innrennslistengd viðbrögð. Tiltekið hlutfall fyrir þessar aukaverkanir er ekki fyrirbyggjandi.

\* Kom fram eftir samhliða meðferð með taxan eftir antracyclín meðferð.

## Lýsing á ákveðnum aukaverkunum

### Vanstarfsemi hjarta

Hjartabilun (congestive heart failure), (NYHA flokkur II – IV) er algeng aukaverkun sem tengist notkun Herceptin og hefur verið tengd dauðsföllum. Ummerki og einkenni hjartabilunar, svo sem mæði, mæði í hvíld, aukinn hósti, lungnabjúgur, þriðja hjartahljóð (S3 gallop) eða minnkað útfallsbrot slegils, hafa komið fram hjá sjúklingum sem fengu Herceptin (sjá kafla 4.4).

Í 3 lykilrannsóknnum á gjöf Herceptin sem viðbótarmeðferð ásamt krabbameinslyfjameðferð var tíðni hjartakvilla af stigi 3/4 (einkum hjartabilun með einkennum) svipuð hjá sjúklingum sem eingöngu fengu krabbameinslyfjameðferð (þ.e. fengu ekki Herceptin) og hjá sjúklingum sem fengu Herceptin eftir meðferð með taxani (0,3-0,4%). Tíðnin var hæst hjá sjúklingum sem fengu Herceptin samtímis taxani (2,0%). Reynsla er takmörkuð af samhliða gjöf Herceptin og lágskammta antracyclína sem formeðferð (neoadjuvant) (sjá kafla 4.4).

Þegar Herceptin var gefið eftir lok viðbótarmeðferðar með krabbameinslyfjum sást hjartabilun í NYHA flokki III-IV hjá 0,6% sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð í eitt ár, eftir eftirfylgni með 12 mánaða miðgildislengd. Eftir eftirfylgni með 8 ára miðgildislengd var tíðni alvarlegrar hjartabilunar (NYHA flokkur III & IV) 0,8% og tíðni vægrar vanstarfsemi vinstri slegils, með eða án einkenna 4,6% hjá Herceptin 1 árs meðferðarhópnum í BO16348 rannsókninni. Afturkræfni alvarlegrar hjartabilunar (skilgreind sem a.m.k. tvær mælingar í röð eftir tilvikid sem sýna LVEF gildi  $\geq 50\%$ ) var greinileg hjá 71,4% sjúklinga sem fengu Herceptin. Sýnt var fram á afturkræfni vægrar vanstarfsemi vinstri slegils, með eða án einkenna, hjá 79,5% sjúklinga. U.þ.b. 17 % tilvika hjartakvilla komu fram eftir að meðferð með Herceptin lauk.

Í lykilrannsóknnum á langt gengnu krabbameini og Herceptini í æð var tíðni hjartavanstarfsemi á bilinu 9 % - 12 % þegar Herceptin var gefið ásamt paclitaxel, samanborið við 1 % - 4 % þegar paclitaxel var gefið eitt sér. Tíðni fyrir einlyfjameðferð var 6 % - 9 %. Hæsta tíðni hjartavanstarfsemi kom fram hjá sjúklingum sem fengu Herceptin ásamt anthracyclín/cyclophosphamíð samhliða (27%) og var hún marktækt hærri en fyrir anthracyclín/cyclophosphamíð eitt sér (7 % - 10 %). Í síðari rannsókn með fyrirfram ákveðnu eftirliti með hjartastarfsemi, var tíðni hjartabilunar með einkennum 2,2 % hjá sjúklingum sem fengu Herceptin og docetaxel, samanborið við 0 % hjá sjúklingum sem fengu docetaxel eitt sér. Flestir sjúklinganna (79 %) sem fengu hjartavanstarfsemi í þessum rannsóknnum urðu betri eftir hefðbundna meðferð við hjartabilun.

### *Innrennslisviðbrögð, ofnæmislík viðbrögð og ofnæmi*

Áætlað er að u.þ.b. 40% sjúklinga sem meðhöndlaðir eru með Herceptin fái einhvers konar innrennslislistengd viðbrögð. Flest þessara viðbragða eru hinsvegar væg til miðlungi alvarleg (NCI-CTC flokkunarkerfi) og koma yfirleitt fram snemma í meðferðinni, þ.e. við fyrsta, annað eða þriðja innrennslisli, og tíðni þeirra minnkar við síðari innrennslisli. Meðal þessara viðbragða eru hrollur, hiti, mæði, lágþrýstingur, hvæsandi önghljóð, berkjukrampi, hraðsláttur, minnkuð súrefnismettun, andnaud, útbrot, ógleði, uppköst og höfuðverkur (sjá kafla 4.4). Tíðni innrennslislistengdra viðbragða af öllum alvarleikastigum, var breytileg milli rannsókna og fór það eftir ábendingum, aðferðum við gagnasöfnun og hvort trastuzúmab var gefið samtímis krabbameinslyfjameðferð eða sem einlyfjameðferð.

Alvarleg bráðaofnæmisviðbrögð sem krefjast tafarlausra inngripa eru mjög sjaldgæf og koma yfirleitt fram við fyrsta eða annað innrennslisli Herceptin (sjá kafla 4.4) og hafa tengst dauðsföllum.

Bráðaofnæmislík viðbrögð hafa sést í einstaka tilvikum.

### *Eituráhrif á blóð*

Daufkyrningafæð með hita, hvítfrumnafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð og daufkyrningafæð voru mjög algengar aukaverkanir. Tíðni prótrombínskorts í blóði er ekki þekkt. Hætta á daufkyrningafæð getur aukist lítillega þegar trastuzúmab er gefið ásamt docetaxeli eftir meðferð með antracyclíni.

### *Lungnakvillar*

Alvarlegar aukaverkanir í lungum koma fram í tengslum við notkun Herceptin og hafa tengst dauðsföllum. Þessar aukaverkanir eru m.a. íferðir í lungum, brátt andnaðarheilkenni, lungnabólga, bólga í lungum (pneumonitits), fleiðruvökvi, andnað, bráður lungnabjúgur og skert lungnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Upplýsingar um aðgerðir til að lágmarka áhættu sem eru í samræmi við „EU Risk Management Plan“ eru í kafla 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun.

### Ónæmingargeta (immunogenicity)

Í rannsókninni á formeðferð eða viðbótarmeðferð við brjóstakrabbameini án meinvarpa (BO22227), með miðgildislengd eftirfylgni sem var meiri en 70 mánuðir, mynduðu 10,1 % (30/296) þeirra sjúklinga sem fengu Herceptin í æð mótefni gegn trastuzúmabi. Hlutleysandi mótefni gegn trastuzúmabi greindust í sýnum sem tekin voru eftir upphaf meðferðar hjá 2 af 30 sjúklingum sem fengu Herceptin í æð.

Klínískt mikilvægi þessara mótefna er ekki þekkt. Mótefni gegn trastuzúmabi höfðu engin áhrif á lyfjahvörf, virkni (metin sem alger meinafræðileg svörun (pathological Complete Response, [pCR]), lifun án þess að sjúkdómur tæki sig upp að nýju (event-free survival, [EFS])) eða öryggi, metið sem tíðni viðbragða sem tengdust gjöf Herceptin í æð (administration related reactions (ARRs)).

Engin gögn liggja fyrir um ónæmingargetu við meðferð með Herceptin við krabbameini í maga.

### Skipt um meðferð úr Herceptin í æð í Herceptin undir húð og öfugt

Í MO22982-rannsókninni voru rannsökuð skipti milli meðferðar með Herceptin í æð og meðferðar með Herceptin undir húð, með það að aðalmarkmiði að meta hvort sjúklingar vildu frekar fá trastuzúmab í æð eða undir húð. Í rannsókninni voru tveir hópar (annar fékk stungulyf undir húð úr hettuglasi en hinn fékk stungulyf undir húð úr lyfjagjafarbúnaði) rannsakaðir í tvískiptri víxlunarrannsókn, þar sem 488 sjúklingum var slembiraðað til að fá aðra hvora eftirtalinnna raða af þriggja vikna meðferðarlotum með Herceptin (í æð [lotur 1-4]→ undir húð [lotur 5-8] eða undir húð [lotur 1-4]→ í æð [lotur 5-8]). Sjúklingar höfðu ýmist ekki áður fengið meðferð með Herceptin í æð (20,3%) eða höfðu áður fengið Herceptin í æð (79,7%). Fyrir lotur í æð→ undir húð (stungulyf undir húð úr hettuglasi og stungulyf undir húð úr lyfjagjafarbúnaði samanlagt) var tíðni aukaverkana (af öllum stigum) 53,8% fyrir skiptin (lotur 1-4) samanborið við 56,4% eftir skiptin (lotur 5-8). Fyrir lotur undir húð→ í æð (stungulyf undir húð úr hettuglasi og stungulyf undir húð úr lyfjagjafarbúnaði samanlagt) var tíðni aukaverkana (af öllum stigum) 65,4% fyrir skiptin samanborið við 48,7% eftir skiptin.

Tíðni alvarlegra aukaverkana, aukaverkana af stigi 3 og meðferðarloka vegna aukaverkana var lág (<5%) fyrir skiptin (lotur 1-4) og svipuð tíðninni eftir skiptin (lotur 5-8). Ekki var tilkynnt um neinar aukaverkanir af stigi 4 eða 5.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V\\*](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun í klínískum rannsóknum hjá mönnum. Stakir skammtar af Herceptin einu sér sem eru stærri en 10 mg/kg hafa ekki verið gefnir í klínískum rannsóknum. Í klínískri rannsókn á sjúklingum með magakrabbamein með meinvörpum var 10 mg/kg viðhaldsskammtur á þriggja vikna fresti eftir gjöf 8 mg/kg hleðsluskammts rannsakaður. Skammtar að þessu marki þoldust vel.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishemjandi lyf, einstofna mótefni, ATC flokkur: L01XC03

Trastuzúmab er raðbrigða manna IgG<sub>1</sub> einstofna mótefni gegn manna húðþekjuvaxtarþáttaviðtaka 2 (HER2). Yfirtjáning á HER2 finnst í 20-30 % brjóstakrabbameina. Rannsóknir á tíðni HER2-jákvæðni hvað varðar magakrabbamein þegar notast var við vefjalitun (IHC) og FISH (fluorescence *in situ* hybridisation) eða CISH (chromogenic *in situ* hybridisation) hafa sýnt að HER2-jákvæðni er mjög breytileg, á bilinu 6,8% til 34,0% hvaða varðar IHC og 7,1% til 42,6% hvað varðar FISH. Rannsóknir benda til þess að hjá þeim sjúklingum með brjóstakrabbamein þar sem æxli tjá mikið af HER2 sé lifun án sjúkdómseinkenna styttri en hjá þeim sjúklingum með æxli sem yfirtjá ekki HER2. Sá hluti viðtakans sem er utan frumuhimnu (ECD, p105) getur losnað út í blóðið og er hægt að mæla hann í sermissýnum.

#### Verkunarháttur

Trastuzúmab binst með mikilli sækni og sértækni við utanfrumuhluta HER2 viðtakans nálægt frumuhimnunni. Binding trastuzúmabs við HER2 kemur í veg fyrir virkjun HER2 viðtakans og hindrar bindils/ hvata-óháða (ligand independent) boðmiðlun HER2. Fyrir vikið hefur verið sýnt fram á, bæði í *in vitro* mælingu og hjá dýrum, að trastuzúmab hamlar frumuskiptingu æxlisfruma í mönnum sem tjá mikið af HER2. Að auki er trastuzúmab öflugur milliliður mótefnaháðra frumu-milliliða frumudráps (ADCC). *In vitro* hefur verið sýnt fram á að trastuzúmab-milliliðað ADCC beiti sér fremur gegn krabbameinsfrumum með yfirtjáningu af HER2 en krabbameinsfrumum sem ekki tjá mikið af HER2.

#### Greining HER2 yfirtjáningar eða HER2 genamögnunar

*Greining HER2 yfirtjáningar eða HER2 genamögnunar hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein* Herceptin á einungis að nota hjá sjúklingum sem hafa æxli sem yfirtjá HER2 eða hafa HER2 genamögnun sem ákvörðuð er með nákvæmri og gildaðri mæliaðferð. HER2 yfirtjáningu á að mæla með vefjalitun (IHC) á föstum æxlum (sjá kafla 4.4). HER2 genamögnun á að mæla með FISH (fluorescence *in situ* hybridisation) eða CISH (chromogenic *in situ* hybridisation) á föstum æxlum. Sjúklingar eru ákjósanlegir fyrir Herceptin meðferð ef þeir yfirtjá HER2 eins og lýst er við stig 3+ skv. IHC eða fá jákvæða FISH eða CISH niðurstöðu.

Til þess að tryggja nákvæmar niðurstöður sem hægt er að fá aftur fram, verður að gera prófunina á sérhæfðum rannsóknarstofum sem geta tryggt vottun prófunaraðferðarinnar.

Ráðlagt stigakerfi til þess að meta IHC litamynstur er eins og fram kemur í töflu 2:

Tafla 2 Ráðlagt stigakerfi til þess að meta IHC litamynstur í brjóstakrabbameini

Stig	Lítamynstur	Mat á yfirtjáningu HER2
0	Enginn litur finnst eða himnulitun kemur fram hjá < 10 % æxlisfrumna	Neikvætt
1+	Dauf/naumlega merkjanleg himnulitun greinist í > 10 % æxlisfrumna. Frumurnar litast aðeins á hluta himnunnar	Neikvætt
2+	Væg eða miðlungi mikil heildar himnulitun greinist í > 10 % æxlisfrumna	Óvisst
3+	Mikil, alger himnulitun greinist í > 10 % æxlisfrumna	Jákvætt

Almennt er FISH álitid jákvætt ef hlutfall fjölda HER2 genaíntaka í æxlisfrumu á móti fjölda eíntaka af litningi 17 er meira eða sama sem 2, eða ef fleiri en 4 eíntök af HER2 genum finnast í hverri æxlisfrumu ef ekki er notaður samanburður við litning 17.

Almennt er CISH álitid jákvætt ef fleiri en 5 eíntök eru af HER2 geni í hverjum kjarna í meira en 50 % æxlisfruma.

Fyrir frekari upplýsingar um framkvæmd mælinga og túlkun þeirra er vísað til fylgiseðla fyrir gildaðar FISH og CISH mæliaðferðir. Opinberar ráðleggingar um HER2 prófanir geta einnig átt við.

Ef aðrar aðferðir eru notaðar til þess að meta HER2 prótein eða genatjáningu á greiningin einungis að fara fram hjá rannsóknarstofum sem veita fullnægjandi fyrsta flokks þjónustu með gilduðum aðferðum. Slíkar aðferðir þurfa augljóslega að vera nákvæmar og nægilega ítarlegar til þess að sýna fram á yfirtjáningu á HER2 og þurfa að geta greint á milli miðlungs (samsvarandi 2+) og mikillar (samsvarandi 3+) yfirtjáningar HER2.

*Greining HER2 yfirtjáningar eða HER2 genamögnunar hjá sjúklingum með magakrabbamein*  
HER2 yfirtjáningu eða HER2 genamögnun á aðeins að ákvarða með nákvæmri og gildaðri mæliaðferð. Vefjalitun (IHC) er ráðlögð sem frumaðferð við prófun og í þeim tilvikum þar sem einnig er þörf á að meta HER2 genamögnun skal nota annaðhvort SISH (silver-enhanced *in situ* hybridization) eða FISH tækni. SISH tækni er þó ráðlögð til að hægt sé að meta æxlið vefja- og formfræðilega samhliða. Til að tryggja að prófunarferli séu gilduð og niðurstöður nákvæmar og endurtakanlegar verður HER2 prófun að fara fram á rannsóknastofu með þjálfuðu starfsfólki. Fara á í hvívetna eftir leiðbeiningum sem fylgja HER2 mæliaðferðum varðandi aðferð við mælingar og túlkun á niðurstöðum.

Í ToGA (BO18255) rannsókninni voru sjúklingar með æxli sem voru annaðhvort IHC3+ eða FISH jákvæð skilgreindir sem HER2 jákvæðir og því með í rannsókninni. Á grundvelli niðurstaðna úr klínískum rannsóknum var ávinning einungis að finna hjá sjúklingum með hæsta stig HER2 prótein yfirtjáningu, skilgreint sem stig 3+ skv. IHC eða stig 2+ skv. IHC og með jákvæða FISH niðurstöðu.

Í rannsókn þar sem bornar voru saman prófunaraðferðir (rannsókn D008548) kom fram hærri gráða samsvörunar (>95%) fyrir SISH og FISH tækni til ákvörðunar á HER2 genamögnun hjá sjúklingum með magakrabbamein.

HER2 yfirtjáningu á að mæla með vefjalitun (IHC) á föstum æxlum. HER2 genamögnun á að mæla með staðbundinni þáttapörun (ISH, *in situ* hybridisation) með annaðhvort SISH eða FISH á föstum æxlum.

Ráðlagt stigakerfi til að meta IHC litamynstur er eins og fram kemur í töflu 3:

Tafla 3 Ráðlagt stigakerfi til þess að meta IHC litamynstur í magakrabbameini

Stig	Sýni úr skurðaðgerð - litamynstur	Vefsýni - litamynstur	Mat á yfirtjáningu HER2
0	Engin virkni eða himnuvirkni í < 10 % æxlisfrumna	Engin virkni eða himnuvirkni í neinum æxlisfrumum	Neikvætt
1+	Dauf/naumlega merkjanleg himnuvirkni í $\geq 10\%$ æxlisfrumna. Frumurnar eru aðeins virkar í hluta himnunnar	Æxlisfrumnaþyrping með daufri/naumlega merkjanlegri himnuvirkni, hver svo sem hundraðshluti litaðra æxlisfrumna er	Neikvætt
2+	Veik eða miðlungi mikil, algjör basolateral eða lateral himnuvirkni í $\geq 10\%$ of æxlisfrumna	Æxlisfrumnaþyrping með veikri eða miðlungi mikilli, algjörri basolateral eða lateral himnuvirkni, hver svo sem hundraðshluti litaðra æxlisfrumna er	Óvisst
3+	Mikil, algjör basolateral eða lateral himnuvirkni í $\geq 10\%$ æxlisfrumna	Æxlisfrumnaþyrping með mikilli, algjörri basolateral eða lateral himnuvirkni, hver svo sem hundraðshluti litaðra æxlisfrumna er	Jákvætt

Almennt er SISH eða FISH álitid jákvætt ef hlutfall fjölda HER2 genaeyntaka í æxlisfrumu á móti fjölda eintaka af litningi 17 er hærra en eða sama sem 2.

#### Verkun og öryggi

##### Brjóstakrabbamein með meinvörpum

Herceptin hefur verið notað í klínískum rannsóknum sem einlyfjameðferð hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum þar sem æxli yfirtjá HER2 og þar sem ein eða fleiri lyfjameðferð hafa ekki borið árangur (Herceptin eitt).

Herceptin hefur einnig verið notað í samsetningu með paclitaxeli eða docetaxeli til meðferðar hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið lyfjameðferð gegn brjóstakrabbameini með meinvörpum. Sjúklingar sem áður höfðu fengið viðbótar lyfjameðferð byggða á antracyklíni voru meðhöndlaðir með paclitaxeli ( $175 \text{ mg/m}^2$  innrennsli á 3 klukkustundum) með eða án Herceptin. Í lykilrannsókn með docetaxeli ( $100 \text{ mg/m}^2$  í innrennsli á 1 klukkustund) með eða án Herceptin höfðu 60 % sjúklinganna fengið áður viðbótar lyfjameðferð byggða á antracyklíni. Sjúklingar voru meðhöndlaðir með Herceptin þar til sjúkdómurinn versnaði.

Ekki hefur verið rannsökuð virkni Herceptin í samsetningu með paclitaxeli hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið viðbótar antracyklín áður. Hins vegar hafði Herceptin ásamt docetaxeli virkni hjá sjúklingum, hvort sem þeir höfðu áður fengið viðbótar antracyklín eða ekki.

Við prófunaraðferð fyrir yfirtjáningu á HER2 sem er notuð til þess að ákvarða meðferðarhæfni sjúklinga í lykilrannsókn á Herceptin einlyfjameðferð og Herceptin ásamt paclitaxeli í klínískum rannsóknum var notuð vefjalitun (IHC) til að finna HER2 úr ákveðnum búp úr brjóstaxelínu þar sem notuð voru einstofna nagdýramótefnin CB11 og 4D5. Æxlisvefirnir voru geymdir í formalíni eða Bouins festi (fixative). Þessi klíníska mæling í rannsóknarskyni var framkvæmd í miðlægri rannsóknarstofu og notaður var kvarði 0 til 3+. Sjúklingar flokkaðir með litastig 2+ eða 3+ voru hafðir með en þeir sem höfðu litastig 0 eða 1+ voru útilokaðir. Meira en 70 % sjúklinga sem voru prófaðir sýndu 3+ yfirtjáningu. Niðurstöðurnar benda til þess að ávinningur sé meiri meðal sjúklinga með hærra stig HER2 yfirtjáningar (3+).

Aðal rannsóknaraðferðin til þess að ákvarða jákvætt HER2 í lykilrannsókn á docetaxeli, með eða án Herceptin, var vefjalitun. Minnihluti sjúklinga var rannsakaður með því að nota FISH (fluorescence *in situ* hybridisation). Í þessari rannsókn höfðu 87 % sjúklinga sem tóku þátt sjúkdóm sem var IHC3+ og 95 % sjúklinga sem tóku þátt höfðu sjúkdóm sem var IHC3+ og/eða FISH-jákvæður.

*Vikuleg skömmtun fyrir brjóstakrabbamein með meinvörpum*

Niðurstöður á virkni úr rannsóknum einlyfjameðferðar og samsettrar meðferðar eru teknar saman í töflu 4:

Tafla 4 Niðurstöður varðandi virkni úr rannsóknum á einlyfjameðferð og samsettri meðferð

Mælibreyta	Einlyfjameðferð	Samsett meðferð			
	Herceptin <sup>1</sup>	Herceptin ásamt paclitaxel <sup>2</sup>	Paclitaxel <sup>2</sup>	Herceptin ásamt docetaxel <sup>3</sup>	Docetaxel <sup>3</sup>
	N = 172	N = 68	N = 77	N = 92	N = 94
<b>Svörunarhlutfall (95% öryggismörk)</b>	18% (13 – 25)	49% (36 – 61)	17% (9 – 27)	61% (50 – 71)	34% (25 – 45)
<b>Miðgildi svörunarlengdar (mánuðir) (95% öryggismörk)</b>	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)
<b>Miðgildi TTP (mánuðir) (95% öryggismörk)</b>	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)
<b>Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% öryggismörk)</b>	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 = tími að versnun; „ne“ þýðir að ekki var hægt að meta eða ekki var komið að því

1. Rannsókn H0649g: IHC3+ hlutmengi
2. Rannsókn H0648g: IHC3+ hlutmengi
3. Rannsókn M77001: Fullt greiningarmengi (meðferð áætluð (intent to treat)), 24 mánaða niðurstöður

#### *Samsett meðferð með Herceptin og anastrozólí*

Herceptin hefur verið rannsakað í samsetningu með anastrozólí sem fyrsta meðferð hjá sjúklingum eftir tíðahvörf við brjóstakrabbameini með meinvörpum með hárrí HER2 tjáningu sem er hormónajákvætt (þ.e. estrógen-viðtaka (ER) og/eða prógesterón-viðtaka (PR)). Gildi fyrir lifun án versnunar sjúkdóms tvöfaldaðist í hópnum sem fékk Herceptin ásamt anastrozólí samanborið við anastrozól (4,8 mánuðir á móti 2,4 mánuðum). Önnur mæligildi sem sýndu framfarir hjá hópnum sem fékk samsetta meðferð voru fyrir heildarsvörun (16,5 % á móti 6,7 %); klínískt ávinningshlutfall (42,7 % á móti 27,9 %); tíma að versnun (4,8 mánuðir á móti 2,4 mánuðum). Ekki var hægt að sjá mun á tíma fram að svörun og lengd svörunar á milli þessara hópa. Miðgildi fyrir heildarlifun jókst um 4,6 mánuði hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð. Munurinn var ekki tölfræðilega martækur en hins vegar skipti um helmingur sjúklingana í hópnum sem fékk anastrozól eitt sér yfir á meðferðina sem innihélt einnig Herceptin eftir versnun sjúkdómsins.

*Þriggja vikna skömmun fyrir brjóstakrabbamein með meinvörpum*

Niðurstöður á virkni úr rannsóknum á einlyfjameðferð án samanburðar og samsettri meðferð án samanburðar eru teknar saman í töflu 5:

Tafla 5 Niðurstöður varðandi virkni úr rannsóknum á einlyfjameðferð og samsettri meðferð án samanburðar

Mælibreyta	Einlyfjameðferð		Samsett meðferð	
	Herceptin <sup>1</sup> N=105	Herceptin <sup>2</sup> N=72	Herceptin ásamt paclitaxel <sup>3</sup> N=32	Herceptin ásamt docetaxel <sup>4</sup> N=110
<b>Svörunarhlutfall (95% öryggismörk)</b>	24% (15 - 35)	27% (14 - 43)	59% (41-76)	73% (63-81)
<b>Miðgildi svörunarlengdar (mánuðir) (á bilinu)</b>	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
<b>Miðgildi TTP (mánuðir) (95% öryggismörk)</b>	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11-16)
<b>Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% öryggismörk)</b>	ne	ne	ne	47,3 (32-ne)

TTP = tími að versnun; „ne“ þýðir að ekki var hægt að meta eða ekki var komið að því

1. Rannsókn WO16229: hleðsluskammtur 8 mg/kg, fylgt eftir með 6 mg/kg 3 vikna áætlun
2. Rannsókn MO16982: hleðsluskammtur 6 mg/kg á viku x 3; fylgt eftir með 6 mg/kg 3 vikna áætlun
3. Rannsókn BO15935
4. Rannsókn MO16419

*Staðsetning versnunar*

Tíðni versnunar í lifur lækkaði marktækt hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með Herceptin og paclitaxel, borið saman við þá sem einungis fengu meðferð með paclitaxeli (21,8% borið saman við 45,7%; p=0,004). Fleiri sjúklingum sem fengu meðferð með Herceptin og paclitaxeli versnaði í miðtaugakerfi en þeim sem einungis fengu meðferð með paclitaxeli (12,6% borið saman við 6,5%; p=0,377).

### Brjóstakrabbamein án meinvarpa (viðbótarmeðferð)

Brjóstakrabbamein án meinvarpa er skilgreint sem fyrsta stigs ífarandi krabbamein í brjósti án meinvarpa.

Sem viðbótarmeðferð var Herceptin rannsakað í 4 stórum fjölsetra, slembiröðuðum rannsóknum:

- BO16348 rannsóknin var hönnuð til þess að bera eins árs og tveggja ára meðferð með skömmtum á þriggja vikna fresti af Herceptin saman við eftirlit með sjúklingum með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein án meinvarpa eftir skurðaðgerð, viðurkennda lyfjameðferð og geislameðferð (ef við átti). Að auki var tveggja ára meðferð með Herceptin borin saman við eins árs meðferð með Herceptin. Sjúklingum í Herceptin hópnum var gefinn hleðsluskammtur í upphafi sem nam 8 mg/kg, fylgt eftir með 6 mg/kg á þriggja vikna fresti í eitt eða tvö ár.
- NSABP B-31 og NCCTG N9831 rannsóknirnar, en niðurstöður þeirra voru greindar sameiginlega, voru hannaðar til þess að rannsaka klínískt notagildi Herceptin meðferðar samhliða paclitaxeli eftir AC krabbameinslyfjameðferð, að auki voru áhrif þess að bæta Herceptin meðferð við á eftir AC→P krabbameinslyfjameðferð hjá sjúklingum með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein án meinvarpa rannsökuð í NCCTG N9831 rannsókninni.
- BCIRG 006 rannsóknin var hönnuð til þess að rannsaka áhrif Herceptin meðferðar samhliða docetaxeli, annaðhvort eftir AC krabbameinslyfjameðferð eða samhliða docetaxeli og carboplatíni hjá sjúklingum með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein án meinvarpa, eftir skurðaðgerð.

Brjóstakrabbamein án meinvarpa í HERA rannsókninni var afmarkað við skurðtækt, fyrsta stigs, ífarandi, kirtilkrabbamein í brjósti, með jákvæða eitla í holhönd eða neikvæða eitla í holhönd ef æxli eru að minnsta kosti 1 cm í þvermál.

Í sameiginlegri greiningu niðurstaðna úr NSABP B-31 og NCCTG N9831 rannsóknunum var brjóstakrabbamein án meinvarpa afmarkað við konur með skurðtækt brjóstakrabbamein með mikilli áhættu, skilgreint sem HER2-jákvætt og með jákvæða eitla í holhönd eða sem HER2-jákvætt með neikvæða eitla í holhönd og einkenni mikillar áhættu (æxlisstærð > 1 cm og ER-neikvætt eða æxlisstærð > 2 cm, óháð hormónastöðu).

Í BCIRG 006 rannsókninni var HER2-jákvætt brjóstakrabbamein án meinvarpa skilgreint sem annaðhvort sjúklingar með jákvæða eitla eða sjúklingar með neikvæða eitla en í mikilli áhættu, með neikvæða (pN0) eitlastöðu og a.m.k. 1 eftirtalinna þátta: æxlisstærð meiri en 2 cm, estrógen viðtaka og prógesteron viðtaka neikvætt, vefjafræðileg og/eða kjarnastigun 2-3, eða aldur < 35 ára).

Niðurstöður á virkni úr BO16348 rannsókninni, eftir eftirfylgni að miðgildislengd 12 mánuðir\* og 8 ár\*\* koma fram í töflu 6:

Tafla 6 Niðurstöður varðandi virkni úr BO16348 rannsókninni

Mælibreyta	Eftirfylgni að miðgildislengd 12 mánuðir		Eftirfylgni að miðgildislengd 8 ár	
	Eftirlit N=1693	Herceptin 1 ár N = 1693	Eftirlit N= 1697***	Herceptin 1 ár N = 1702***
Lifun án sjúkdóms				
- Fjöldi sjúklinga með tilvik	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Fjöldi sjúklinga án tilviks	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
P-gildi borið saman við eftirlit	< 0,0001		< 0,0001	
Áhættuhlutfall borið saman við eftirlit	0,54		0,76	
Lifun án endurkomu sjúkdóms				
- Fjöldi sjúklinga með tilvik	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Fjöldi sjúklinga án tilviks	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
P-gildi borið saman við eftirlit	< 0,0001		< 0,0001	
Áhættuhlutfall borið saman við eftirlit	0,51		0,73	
Lifun án meinvarpa				
- Fjöldi sjúklinga með tilvik	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Fjöldi sjúklinga án tilviks	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
P-gildi borið saman við eftirlit	< 0,0001		< 0,0001	
Áhættuhlutfall borið saman við eftirlit	0,50		0,76	
Heildarlifun (andlát)				
- Fjöldi sjúklinga með tilvik	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Fjöldi sjúklinga án tilviks	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
P-gildi borið saman við eftirlit	0,24		0,0005	
Áhættuhlutfall borið saman við eftirlit	0,75		0,76	

\* Sameiginlega aðalmælibreytan lifun án sjúkdóms eftir 1 ár, borið saman við eftirlit, náði fyrir fram skilgreindum tölfræðilegum mörkum

\*\* Lokagreining (þ.m.t. víxlun 52% sjúklinga úr hópnum sem var undir eftirliti yfir í hópinn sem fékk Herceptin)

\*\*\* Misræmi er í heildarfjölda vegna lítils fjölda sjúklinga sem var slembiraðað eftir lokadagsetningu fyrir greiningu á eftirfylgni að miðgildislengd 12 mánuðir

Niðurstöður varðandi virkni úr áfangagreiningu á virkni náðu fyrir fram skilgreindum tölfræðilegum mörkum fyrir samanburð á 1 árs meðferð með Herceptin og eingöngu eftirliti. Eftir eftirfylgni að miðgildislengd 12 mánuðir var áhættuhlutfall fyrir lifun án sjúkdóms 0,54 (95% öryggismörk 0,44; 0,67), sem sýnir afgerandi ávinning sem nemur 7,6 af hundraði (85,8 % á móti 78,2 %) hvað varðar lifun án sjúkdóms í 2 ár, Herceptin hópnum í hag.

Lokagreining var framkvæmd eftir eftirfylgni að miðgildislengd 8 ár og sýndi hún að meðferð með Herceptin í 1 ár tengist 24% minnkun á áhættu, borið saman við eftirlit eingöngu (áhættuhlutfall=0,76; 95% öryggismörk 0,67; 0,86). Það sýnir afgerandi ávinning sem nemur 6,4 af hundraði hvað varðar lifun án sjúkdóms í 8 ár, Herceptin hópnum í hag.

Í lokagreiningunni kom ekki í ljós ávinningur af því að lengja meðferð með Herceptin í tvö ár, umfram meðferð í 1 ár [áhættuhlutfall fyrir lifun án sjúkdóms hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla, fyrir 2 ár borið saman við 1 ár=0,99 (95% öryggismörk: 0,87; 1,13), p-gildi=0,90 og áhættuhlutfall fyrir

heildarlifun=0,98 (0,83; 1,15); p-gildi=0,78]. Tíðni hjartavanstarfsemi án einkenna var aukin hjá hópnum sem fékk meðferð í 2 ár (8,1%, borið saman við 4,6% hjá hópnum sem fékk meðferð í 1 ár). Fleiri sjúklingar fengu a.m.k. eina 3. eða 4. stigs aukaverkun í hópnum sem fékk meðferð í 2 ár (20,4%) en í hópnum sem fékk meðferð í 1 ár (16,3%).

Í NSABP B-31 og NCCTG N9831 rannsóknunum var Herceptin gefið samhliða paclitaxeli, eftir AC krabbameinslyfjameðferð.

Doxorubicín og cýklófosfamíð voru gefin samtímis sem hér segir:

- doxorubicín með inndælingu í bláæð, 60 mg/m<sup>2</sup>, 4 lotur á 3 vikna fresti.
- cýklófosfamíð í bláæð, 600 mg/m<sup>2</sup> á 30 mínútum, 4 lotur á 3 vikna fresti.

Paclitaxel var gefið ásamt Herceptini sem hér segir:

- paclitaxel í bláæð - 80 mg/m<sup>2</sup> sem samfelld innrennsli í bláæð, gefið vikulega í 12 vikur eða
- paclitaxel í bláæð - 175 mg/m<sup>2</sup> sem samfelld innrennsli í bláæð, gefið á 3 vikna fresti í 4 lotum (á fyrsta degi hvers lotu)

Niðurstöður varðandi virkni, úr sameiginlegri greiningu NSABP B-31 og NCCTG 9831 rannsókna á þeim tíma sem endanleg greining var gerð á lifun án sjúkdóms\*, eru dregnar saman í töflu 7. Miðgildislengd eftirfylgni var 1,8 ár fyrir sjúklinga í AC→P hóp og 2,0 ár fyrir sjúklinga í AC→PH hóp:

Tafla 7 Samantekt á niðurstöðum varðandi virkni úr sameiginlegri greiningu NSABP B-31 og NCCTG 9831 rannsókna á þeim tíma sem endanleg greining var gerð á lifun án sjúkdóms\*

Mælibreyta	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Áhættuhlutfall á móti AC→P (95% CI) p-gildi
Lifun án sjúkdóms Fjöldi sjúklinga með tilvik (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p<0,0001
Endurkoma fjarlæggra meinvarpa Fjöldi sjúklinga með tilvik	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p<0,0001
Dauðsföll (heildarlifun): Fjöldi sjúklinga með tilvik	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) P=0,014**

A: doxorubicín; C: cýklófosfamíð; P: paclitaxel; H: trastúzumab

\* Eftir eftirfylgni að miðgildislengd 1,8 ár fyrir sjúklinga í AC→P hópnum og 2,0 ár fyrir sjúklinga í AC→PH hópnum

\*\* p-gildi fyrir heildarlifun fór ekki yfir fyrir fram skilgreind tölfræðileg mörk fyrir samanburð á AC→PH og AC→P

Fyrir aðalendapunkt, lifun án sjúkdóms, olli viðbót Herceptin við meðferð með paclitaxeli 52% minnkun á hættu á endurkomu sjúkdóms. Áhættuhlutfallið samsvarar raunhækkun um 11,8 prósentustig (87,2 % á móti 75,4 %) í 3 ára lifun án sjúkdóms, AC→PH (Herceptin) hópnum í vil. Greining á lifun án sjúkdóms, við uppfærslu niðurstaðna varðandi öryggi eftir eftirfylgni að miðgildislengd 3,5-3,8 ár, staðfesti þá stærðargráðu ávinnings sem sást í lokagreiningu á lifun án sjúkdóms. Þrátt fyrir að skipt hafi verið yfir í Herceptin í samanburðarhópnum olli viðbót Herceptin við meðferð með paclitaxeli 52% minnkun á hættu á endurupptöku sjúkdóms. Viðbót Herceptin við meðferð með paclitaxeli olli einnig 37% minnkun á dánarlíkum.

Fyrir fram ákveðin lokagreining á heildarlifun úr sameiginlegri greiningu NSABP B-31 og NCCTG N9831 rannsóknanna var gerð þegar 707 dauðsföll höfðu orðið (miðgildislengd eftirfylgni 8,3 ár fyrir sjúklinga í AC→PH hópnum). Meðferð með AC→PH leiddi til tölfræðilega marktæks ávinnings í heildarlifun borið saman við AC→P (lagskipt áhættuhlutfall=0,64; 95% öryggismörk [0,55; 0,74]; log-rank p-gildi <0,0001). Eftir 8 ár var lifunartíðni metin 86,9% í AC→PH hópnum og 79,4% í AC→P hópnum, sem er heildarávinningur sem nemur 7,4% (95% öryggismörk 4,9%; 10,0%).

Niðurstöður úr lokagreiningu á heildarlifun úr sameiginlegri greiningu NSABP B-31 og NCCTG N9831 rannsóknanna eru teknar saman í töflu 8 hér fyrir neðan:

Tafla 8 Lokagreining á heildarlifun úr sameiginlegri greiningu NSABP B-31 og NCCTG N9831 rannsóknanna

Mælibreyta	AC→P (N=2032)	AC→PH (N=2031)	p-gildi fyrir samanburð við AC→P	Áhættuhlutfall fyrir samanburð við AC→P (95% CI)
Dauðsföll (heildarlifun): Fjöldi sjúklinga með tilvik (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

A: doxorubicín; C: cýklófosfamíð; P: paclitaxel; H: trastúzumab

Greining á lifun án sjúkdóms var framkvæmd við lokagreiningu á heildarlifun úr samanlagðri greiningu á rannsóknunum NSABP B-31 og NCCTG N9831. Uppfærðar rannsóknarniðurstöður á lifun án sjúkdóms (lagskipt áhættuhlutfall= 0,61; 95% öryggismörk [0,54, 0,69]) sýndu svipaðan ávinning á lifun án sjúkdóms í samanburði við upphaflegu greininguna á lifun án sjúkdóms, þrátt fyrir að 24,8% sjúklinga í AC→P hópnum hafi færst yfir í Herceptin hóp. Eftir 8 ár var lifunartíðni án sjúkdóms metin 77,2% (95% öryggishlutfall: 75,4, 79,1) í AC→PH hópnum, sem er heildarávinningur sem nemur 11,8% í samanburði við AC→P hópinn.

Í BCIRG 006 rannsókninni var Herceptin gefið annaðhvort samhliða docetaxeli, eftir AC krabbameinslyfjameðferð (AC→DH) eða samhliða docetaxeli og carbóplatíni (DCarbH).

Docetaxel var gefið sem hér segir:

- docetaxel í bláæð – 100 mg/m<sup>2</sup> sem innrennsli í bláæð á 1 klukkustund, gefið á 3 vikna fresti í 4 lotum (á 2. degi fyrstu docetaxel lotu, síðan á 1. degi í síðari lotum)

eða

- docetaxel í bláæð - 75 mg/m<sup>2</sup> sem innrennsli í bláæð á 1 klukkustund, gefið á 3 vikna fresti í 6 lotum (á 2. degi fyrstu lotu, síðan á 1. degi í síðari lotum)

sem fylgt var eftir af:

- carbóplatín – markgildi AUC = 6 mg/ml/mín, gefið með innrennsli í bláæð á 30-60 mínútum, endurtekið á 3 vikna fresti, alls sex lotur

Herceptin var gefið vikulega ásamt krabbameinslyfjameðferð og síðan á þriggja vikna fresti, alls í 52 vikur.

Niðurstöður varðandi virkni úr BCIRG 006 rannsókninni eru teknar saman í töflum 9 og 10. Miðgildislengd eftirfylgni var 2,9 ár í AC→D hópnum og 3,0 ár í AC→DH og DCarbH hópnum.

Tafla 9 Yfirlit yfir niðurstöður varðandi virkni í BCIRG 006 rannsókninni AC→D versus AC→DH

Mælibreyta	AC→D (N=1073)	AC→DH (N=1074)	Áhættuhlutfall á móti AC→D (95% CI) p-gildi
Lifun án sjúkdóms Fjöldi sjúklinga með tilvik	195	134	0,61 (0,49; 0,77) P<0.0001
Endurkoma fjarlæggra meinvarpa Fjöldi sjúklinga með tilvik	144	95	0,59 (0,46; 0,77) P<0.0001
Dauðsföll (heildarlifun): Fjöldi sjúklinga með tilvik	80	49	0,58 (0,40; 0,83) P=0.0024

AC→D = doxórubicín ásamt cyklófosfamíði, fylgt eftir af docetaxeli; AC→DH = doxórubicín ásamt cyklófosfamíði, fylgt eftir af docetaxeli ásamt trastúzumabi; CI = öryggismörk

Tafla 10 Yfirlit yfir niðurstöður varðandi virkni í BCIRG 006 rannsókninni AC→D á móti DCarbH

Mælibreyta	AC→D (N=1073)	DCarbH (N=1074)	Áhættuhlutfall á móti AC→D (95% CI) p-gildi
Lifun án sjúkdóms Fjöldi sjúklinga með tilvik	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p=0.0003
Endurkoma fjarlæggra meinvarpa Fjöldi sjúklinga með tilvik	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p=0.0008
Dauðsföll (heildarlifun): Fjöldi sjúklinga með tilvik	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p=0.0182

AC→D = doxórubicín ásamt cyklófosfamíði, fylgt eftir af docetaxeli; DCarbH = docetaxel, carbóplatín og trastúzumab; CI = öryggismörk

Fyrir aðalendapunkt í BCIRG 006 rannsókninni, lifun án sjúkdóms, samsvarar áhættuhlutfallið raunhækkun um 5,8 prósentustig (86,7 % á móti 80,9 %) í 3 ára lifun án sjúkdóms, AC→DH (Herceptin) hópnum í vil og um 4,6 prósentustig (85,5 % á móti 80,9 %) DCarbH (Herceptin) hópnum í vil, borið saman við AC→D.

Í BCIRG 006 rannsókninni höfðu 213 af 1075 sjúklingum í DCarbH (TCH) hópnum, 221 af 1074 sjúklingum í AC@ DH (AC@ TH) hópnum og 217 af 1073 sjúklingum í AC→D (AC@ T) hópnum Karnofsky færnistig ≤90 (annaðhvort 80 eða 90). Enginn ávinningur varðandi lifun án sjúkdóms sást hjá þessum undirhópi sjúklinga (áhættuhlutfall = 1,16, 95% CI [0,73; 1,83] fyrir DCarbH (TCH) borið saman við AC@ D (AC@ T); áhættuhlutfall 0,97, 95% CI [0,60, 1,55] fyrir AC@ DH (AC@ TH) borið saman við AC@ D).

Að auki var gerð könnunargreining á niðurstöðum úr tengdu klínísku rannsóknunum NSABP B-31/NCCTG N9831\* og BCIRG006 sem tekur saman tilfelli um lifun án sjúkdóms og hjartatilfelli með einkennum, niðurstöður er að finna í töflu 11:

Tafla 11 Niðurstöður sameiginlegrar könnunargreiningar á klínísku rannsóknunum NSABP B-31/NCCTG N9831\* og BCIRG006 þar sem tekin eru saman tilfelli um lifun án sjúkdóms og hjartatilfelli með einkennum

	<u>AC® PH</u> (vs. AC® P) (NSABP B-31 og NCCTG B9831)*	<u>AC® DH</u> (vs. AC® D) (BCIRG 006)	<u>DcarbH</u> (vs. AC® D) (BCIRG 006)
Aðalgreining á verkun DFS áhættuhlutfall (95% CI) p-gildi	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
Greining á langtíma eftirfylgni með verkun** DFS áhættuhlutfall (95% CI) p-gildi	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
Könnunargreining með lifun án sjúkdóms og hjärtatilfelli með einkennum Langtíma eftirfylgni** Áhættuhlutfall (95% CI)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

A: Doxórúbisín; C: Cýklófosfamíð; P: Paclitaxel; D: Docetaxel; Carb: Carboplatín; H: Trastúzumab  
CI= öryggismörk

\* Á þeim tíma sem endanleg greining var gerð á lifun án sjúkdóms. Miðgildislengd eftirfylgni var 1,8 ár fyrir sjúklinga í AC→P hópnum og 2,0 ár fyrir sjúklinga í AC→PH hópnum

\*\*Miðgildi fyrir langtíma eftirfylgni á sameiginlegri greiningu á klínískum rannsóknum var 8,3 ár (á bilinu: 0,1 to 12,1) fyrir AC→PH hópinn og 7,9 ár (á bilinu: 0,0 til 12,2) fyrir AC→P hópinn. Miðgildi fyrir langtíma eftirfylgni fyrir BCIRG 006 rannsóknina var 10,3 ár bæði í AC→D hópi (á bilinu: 0,0 til 12,6) og DcarbH hópi (á bilinu: 0,0 til 13,1), og var 10,4 ár (á bilinu: 0,0 til 12,7) í AC→DH hópnum

### Brjóstakrabbamein án meinvarpa (formeðferð-viðbótarmeðferð)

Enn sem komið er eru engar tiltækar niðurstöður sem bera saman verkun Herceptin ásamt krabbameinslyfjameðferð sem viðbótarmeðferð og Herceptin ásamt krabbameinslyfjameðferð í formeðferð/viðbótarmeðferð.

MO16432 rannsóknin beindist að formeðferð og viðbótarmeðferð og var slembiröðuð fjölsetra rannsókn, hönnuð til að rannsaka klíníska verkun samtímis gjafar Herceptin og formeðferðar sem innihélt bæði antracyklín og taxan fylgt eftir með viðbótarmeðferð með Herceptin í allt að 1 árs samtals meðferðarlengd. Inn í rannsóknina voru teknir sjúklingar með nýlega greint staðbundið langt gengið brjóstakrabbamein (Stig III) eða brjóstakrabbamein með bólgu án meinvarpa. Sjúklingum með HER2+ æxli var slembiraðað til að fá annaðhvort formeðferð ásamt formeðferð og viðbótarmeðferð með Herceptin, eða eingöngu forlyfjameðferð.

Í MO16432 rannsókninni var Herceptin (8 mg/kg hleðsluskammtur, fylgt eftir með 6 mg/kg viðhaldsskammti á 3ja vikna fresti) gefið ásamt 10 lotum af formeðferð með krabbameinslyfjum.

Lyfjagjöf var sem hér segir:

- Doxórúbisín 60 mg/m<sup>2</sup> ásamt paclitaxel 150 mg/m<sup>2</sup> gefið í 3 lotur með 3 vikna millibili,

sem var fylgt eftir með

- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> gefið í 4 lotur með 3 vikna millibili,

sem var fylgt eftir með

- CMF á degi 1 og 8 í 3 lotur með 4 vikna millibili

sem eftir skurðaðgerð var fylgt eftir með

- meðferðarlotum af viðbótarmeðferð með Herceptin, (bætt við til að ljúka 1 árs meðferð)á

Niðurstöður MO16432 rannsóknarinnar varðandi virkni eru teknar saman í töflu 12. Miðgildislengd eftirfylgni í hópnum sem fékk Herceptin var 3,8 ár.

Tafla 12 Niðurstöður varðandi virkni úr MO16432 rannsókninni

Mælibreyta	Krabbameinslyf + Herceptin (n=115)	Eingöngu krabbameinslyf (n=116)	
Lifun án sjúkdómstilvika			Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)
Fjöldi sjúklinga með sjúkdómstilvik	46	59	0,65 (0,44, 0,96) p=0,0275
Heildarhlutfall meinafræðilegrar svörunar * (95% öryggismörk)	40% (31,0, 49,6)	20,7% (13,7, 29,2)	P=0,0014
Heildar lifun			Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)
Fjöldi sjúklinga með sjúkdómstilvik	22	33	0,59 (0,35, 1,02) p=0,0555

\* Skilgreint sem ekkert ífarandi krabbamein í eitlum í brjósti eða holhönd

Áætlaður var 13 prósentustiga (65 % borið saman við 52 %) ávinningur Herceptin í vil varðandi 3ja ára lifun án sjúkdómstilvika.

#### Magakrabbamein með meinvörpum

Herceptin hefur verið rannsakað í einni slembiraðaðri, opinni fasa III rannsókn ToGA (BO18255) ásamt krabbameinslyfjameðferð á móti krabbameinslyfjameðferð einni sér

Krabbameinslyfjameðferð var gefin sem hér segir:

- capecitabín – 1000 mg/m<sup>2</sup> til inntöku tvisvar á dag í 14 daga á 3 vikna fresti í 6 lotum (frá kvöldi 1. dags til morguns 15. dags í hverri lotu)
- eða
- 5-flúoróúracíl í bláæð - 800 mg/m<sup>2</sup>/dag sem samfellt innrennsli í bláæð í 5 daga, gefið á 3 vikna fresti í 6 lotum (á 1. degi til 5. dags í hverri lotu)

Með hvoru um sig var gefið:

- cisplatín - 80 mg/m<sup>2</sup> á 3 vikna fresti í 6 lotum á 1. degi hvernar lotu.

Yfirlit yfir virkniniðurstöður úr BO18225 rannsókninni er að finna í töflu 13:

Tafla 13 Niðurstöður varðandi virkni úr BO18225 rannsókninni

Mælibreyta	FP N = 290	FP+H N = 294	Áhættuhlutfall (95% bil milli vikmarka)	p-gildi
Heildarlifun, miðgildismánuðir	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Lifun án versunar, miðgildismánuðir	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Tími fram að versnun sjúkdóms, miðgildismánuðir	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
Heildarsvörunarhlutfall, %	34,5%	47,3%	1,70 <sup>a</sup> (1,22, 2,38)	0,0017
Tímalengd svörunar, miðgildismánuðir	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	< 0,0001

FP+H: Flúorópýrímidín/cisplatín + Herceptin

FP: Flúorópýrímidín/cisplatín

a Líkindahlutfall

Til þátttöku í rannsókninni voru skráðir sjúklingar sem höfðu ekki áður fengið meðferð við HER2-jákvæðu, óskurðtæku kirtilkrabbameini í maga eða á mótum maga og vélinda, sem var langt gengið staðbundið eða þrálátt og/eða með meinvörpum og ekki móttækilegt fyrir lækningarlegri meðferð. Aðalendapunktur var heildarlifun sem skilgreind var sem tíminn frá dagsetningu slembiröðunar fram að andláti af hvaða orsök sem var. Þegar greiningin var gerð höfðu dáið samtals 349 sjúklingar sem hafði verið slembiraðað; 182 sjúklingar (62,8 %) í samanburðarhópi og 167 sjúklingar (56,8 %) í meðferðarhópi. Meirihluti dauðsfalla stafaði af atvikum í tengslum við undirliggjandi krabbameinið.

Frekari greiningar á undirhópum gefa til kynna að jákvæð meðferðaráhrif takmarkast við markæxli með hærri gildi HER2 próteins (IHC 2+/FISH+ eða IHC 3+). Miðgildis heildarlifun hópsins með mikla HER2 tjáningu var 11,8 mánuðir á móti 16 mánuðum, áhættuhlutfall 0,65 (95 % CI 0,51-0,83) og miðgildislifun án versunar sjúkdóms var 5,5 mánuðir á móti 7,6 mánuðum, áhættuhlutfall 0,64 (95 % CI 0,51-0,79) hjá hópnum á flúorópýrímidíni samanborið við þá sem fengu flúorópýrímidín+Herceptin. Hvað varðar heildarlifun var áhættuhlutfallið 0,75 (95% bil milli vikmarka 0,51-1,11) hjá hópnum á IHC 2+/FISH+ og áhættuhlutfallið var 0,58 (95% CI 0,41-0,81) hjá IHC 3+/FISH+ hópnum.

Í könnunargreiningu á undirhópum sem gerð var á ToGA (BO18255) rannsókninni var ekki sýnilegur neinn ávinningur á heildarlifun af því að bæta Herceptin við hjá sjúklingum með sjúkdóm sem var ECOG PS 2 við grunnlínu [HR 0,96 (95% CI 0,51-1,79)], ekki mælanlegur [HR 1,78 (95% CI 0,87-3,66)] og langt genginn staðbundið [HR 1,20 (95% CI 0,29-4,97)].

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Herceptin hjá einum eða fleiri undirhópum barna við brjóst- og magakrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf trastuzúmabs voru metin með greiningu á þýðislíkani fyrir lyfjahvörf þar sem notuð voru samsöfnuð gögn frá 1.582 einstaklingum, þ.m.t. sjúklingum með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum (metastatic breast cancer, MBC), brjóstakrabbamein án meinvarpa (early breast cancer, EBC), langt gengið magakrabbamein (advanced gastric cancer, AGC) eða aðrar tegundir krabbameina, auk heilbrigðra sjálfboðaliða, sem fengu Herceptin í æð í 18 I., II. og III. stigs rannsóknum. Tveggja hólfa líkan með samhlíða línulegu og ólínulegu brotthvarfi úr miðlæga hólfinu lýsti ferli þéttni trastuzúmabs með tíma. Vegna ólínulegs brotthvarfs jókst heildarúthreinsun með

minnkandi þéttni. Því er ekki hægt að ákvarða fast gildi fyrir helmingunartíma trastuzúmabs. Helmingunartíminn ( $t_{1/2}$ ) minnkar með minnkandi þéttni innan hvers skammtabils (sjá töflu 16). Lyfjahvarfabreytur (t.d. úthreinsun (clearance, CL) og dreifingarrúmmál innhólfs (central compartment volume,  $V_c$ ) og spáð útsetning fyrir þýðið við jafnvægi ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$  og AUC) voru svipaðar hjá sjúklingum með MBC og EBC. Línuleg úthreinsun var 0,136 l/dag fyrir MBC, 0,112 l/dag fyrir EBC og 0,176 l/dag fyrir AGC. Breytur fyrir ólínulegt brotthvarf voru 8,81 mg/dag fyrir hámarkshraða brotthvarfs ( $V_{max}$ ) og 8,92  $\mu\text{g/ml}$  fyrir Michaelis-Menten fasta ( $K_m$ ) hjá sjúklingum með MBC, EBC og AGC. Rúmmál miðlæga hólfsins var 2,62 l hjá sjúklingum með MBC og EBC en 3,63 l hjá sjúklingum með AGC. Auk upprunalegrar æxlisgerðar voru líkamsþyngd og þéttni aspartat amínótransferasa og albúmíns í sermi greind sem tölfraðilega marktækar skýribreytur (covariates) sem hefðu áhrif á útsetningu fyrir trastuzúmabi, í endanlegu þýðislíkani fyrir lyfjahvörf. Stærðargráða áhrifa þessara skýribreyta á útsetningu fyrir trastuzúmabi bendir þó til þess að ólíklegt sé að þær hafi áhrif á þéttni trastuzúmabs sem skipta máli klínískt.

Spáð útsetningargildi fyrir þýðið (miðgildi með 5. – 95. hundraðshlutabili (percentile)) og lyfjahvarfabreytur ( $C_{max}$  og  $C_{min}$ ) við þéttni sem skiptir máli klínískt hjá sjúklingum með MBC, EBC og AGC sem fá meðferð samkvæmt samþykktum vikulegum (q1w) og þriðju hverja viku (q3w) skömmtunaráætlunum eru sýnd í töflu 14 (meðferðarlota 1), töflu 15 (við jafnvægi) og töflu 16 (lyfjahvarfabreytur) hér fyrir neðan.

Tafla 14 Spáð þýðisgildi fyrir útsetningu í meðferðarlota 1 (miðgildi með 5. – 95. hundraðshlutabili) hjá sjúklingum með MBC, EBC og AGC sem fá Herceptin í æð samkvæmt mismunandi skömmtunaráætlunum

Skömmtunaráætlun	Upprunaleg æxlisgerð	N	$C_{min}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$AUC_{0-21\text{dagar}}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{dag/ml}$ )
8 mg/kg + 6 mg/kg þriðju hverja viku	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 vikulega	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)

Tafla 15 Spáð þýðisgildi fyrir útsetningu við jafnvægi (miðgildi með 5. – 95. hundraðshlutabili) hjá sjúklingum með MBC, EBC og AGC sem fá Herceptin í æð samkvæmt mismunandi skömmtunaráætlunum

Skömmtunaráætlun	Upprunaleg æxlisgerð	N	C <sub>min,ss</sub> * (µg/ml)	C <sub>max,ss</sub> ** (µg/ml)	AUC <sub>ss, 0-21dagar</sub> (µg.dag/ml)	Tími að jafnvægi*** (vika)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	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 qw	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<sub>min,ss</sub> – C<sub>min</sub> við jafnvægi

\*\*C<sub>max,ss</sub> = C<sub>max</sub> við jafnvægi

\*\*\* tími að 90% af jafnvægisgildi

Tafla 16 Spáð þýðisgildi fyrir lyfjahvarfabreytur við jafnvægi hjá sjúklingum með MBC, EBC og AGC sem fá Herceptin í æð samkvæmt mismunandi skömmtunaráætlunum

Skömmtunaráætlun	Upprunaleg æxlisgerð	N	Heildar CL bil frá C <sub>max,ss</sub> til C <sub>min,ss</sub> (l/dag)	t <sub>1/2</sub> bil frá C <sub>max,ss</sub> til C <sub>min,ss</sub> (dagar)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	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 qw	MBC	805	0,213 - 0,259	17,2 - 20,4
	EBC	390	0,184 - 0,221	19,7 - 23,2

### Útskolun trastuzúmabs

Útskolunartími trastuzúmabs var metinn með þýðislíkani fyrir lyfjahvörf eftir gjöf lyfsins í æð q1w eða q3w. Niðurstöður hermunarinnar benda til þess að a.m.k. 95% sjúklinganna muni ná þéttni <1 µg/ml (u.þ.b. 3% af spáðu C<sub>min,ss</sub>-gildi fyrir þýðið, eða u.þ.b. 97% útskolun) eftir 7 mánuði.

### HER2 ECD sem losna út í blóðrásina

Könnunargreining á skýribreytum, sem upplýsingar lágu aðeins fyrir um hjá undirhópi sjúklinga, benti til þess að hjá þeim sjúklingum þar sem meira af HER2-ECD losnaði út í blóðrásina væri ólínuleg úthreinsun hraðari (lægra K<sub>m</sub>) (P<0,001). Fylgni var milli magns mótefnavaka sem losnaði út í blóðrásina og gilda SGOT/ASAT; hugsanlegt er að skýra megi hluta áhrifa mótefnavaka sem losnaði út í blóðrásina á úthreinsun með gildum SGOT/ASAT.

Við upphaf rannsóknar var magn HER2 ECD sem losnaði hjá sjúklingum með MGC sambærilegt við það magn sem losnaði hjá sjúklingum með MBC og EBC og ekki komu fram nein augljós áhrif á útskilnað trastuzumab.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Engin merki bráðrar eða fjölskammtaháðrar eitrunar komu fram í rannsóknum sem stóðu í allt að sex mánuði. Ekki komu heldur fram merki um eitiráhrif á æxlun í rannsóknum á vansköpunaráhrifum,

frjósemi kvenna eða gulbúseitrun/fylgjuflutningi seint á meðgöngu. Herceptin hefur ekki eituráhrif á erfðaeefni. Rannsókn á trehalósa, aðalhjálparefnis lyfjaformsins sýndi ekki nein eituráhrif.

Ekki hafa verið gerðar langtíma rannsóknir hjá dýrum til að komast að því hvort Herceptin hafi krabbameinsvaldandi áhrif eða til þess að ákvarða áhrif þess á frjósemi karla.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

L-histidín hýdróklóríð einhýdrat  
L-histidín  
 $\alpha,\alpha$ -trehalosi díhýdrat  
pólýsorbit 20

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda lyfinu saman við né þynna það með öðrum lyfjum en þeim sem nefnd eru í kafla 6.6.

Ekki má þynna þetta lyf með glúkósalausnum þar sem þær valda samsöfnun próteina.

### 6.3 Geymsluþol

#### Óopnað hettuglas

4 ár.

#### Blöndun og þynning að viðhafðri smitgát:

Eftir blöndun með sæfðu vatni fyrir stungulyf að viðhafðri smitgát hefur verið sýnt fram á eðlis- og efnafræðilegan stöðugleika blandaðrar lausnar í 48 klukkustundir við 2°C-8°C.

Eftir þynningu í pólývínýlklóríð-, pólýetýlen- eða pólýprópýlenpokum sem innihalda natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) lausn fyrir stungulyf að viðhafðri smitgát hefur verið sýnt fram á eðlis- og efnafræðilegan stöðugleika Herceptin í allt að 7 daga við 2°C-8°C og síðan í 24 klukkustundir við hita sem ekki er hærri en 30°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota blandaða lausn og Herceptin innrennslislausn tafarlaust. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust, eru geymslutími við notkun og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda, og á geymslutími almennt ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2°C til 8°C, nema blöndun og þynning hafi farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður, að viðhafðri smitgát.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Ekki má frysta blandaða lausn.

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3 og 6.6.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

#### *Herceptin hettuglas:*

Eitt 15 ml glært hettuglas af glergerð I með bútýl gúmmítappa klæddum flúoro-resín þynnu, sem inniheldur 150 mg af trastuzúmabi.

Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Herceptin til gjafar í bláæð er í sæfðum einnota hettuglösum, án rotvarnarefna eða hitavaldandi efna.

Viðhafa skal smitgát við blöndun og þynningu lyfsins. Gæta skal að því að blandaðar lausnir haldist sæfðar. Þar sem lyfið inniheldur hvorki rotvarnarefni gegn örverum né bakteríuhemjandi efni verður að gæta smitgátar.

### Blöndun, meðhöndlun og geymsla að viðhafðri smitgát:

Tryggja verður að smitgát sé viðhöfð þegar innrennslislausnin er blönduð. Blöndun á að:

- vera framkvæmd af þjálfuðu starfsfólki að viðhafðri smitgát og í samræmi við góðar verklagsvenjur, einkum með tilliti til smitgátar við blöndun lyfja til gjafar í bláæð.
- fara fram í sóttvarnarskáp (laminar flow hood) eða öryggisskáp (biological safety cabinet), að viðhöfðum hefbundnum varúðarráðstöfunum til öruggrar meðferðar lyfja til gjafar í bláæð.
- vera fylgt eftir með geymslu tilbúinna lausna til innrennslis í bláæð við fullnægjandi aðstæður, til að tryggja að smitgátaraðstæðum sé viðhaldið

Innihald úr hverju hettuglasi með Herceptin er blandað með 7,2 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf (fylgir ekki). Forðast skal að nota aðra leysa til blöndunar.

Úr þessu verða 7,4 ml af lausn til að nota í einum skammti, sem inniheldur um 21 mg/ml af trastuzúmabi og er sýrustigið um 6,0. Umframrúmmál sem nemur 4 % tryggir að fá má 150 mg skammt úr hverju hettuglasi eins og merkimiði segir til um.

Við blöndunina skal fara varlega með Herceptin. Ef of mikil froða myndast við blöndunina eða blönduð lausn er hrist, getur verið erfitt að ná því magni af Herceptin sem þarf úr hettuglasinu.

Blönduð lausn má ekki frjósa.

### Leiðbeiningar um blöndun að viðhafðri smitgát:

- 1) Dælið hægt 7,2 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf í hettuglasið með frostþurrkuðu Herceptin með sæfðri nál og beinið bununni á frostþurrkaðan klumpinn.
- 2) Snúið hettuglasinu varlega til þess að blandist betur. **HRISTIÐ EKKI!**

Ekki er óvanalegt að lítils háttar froða myndist við blöndunina. Láta skal hettuglasið standa óhreyft í um 5 mínútur. Þegar búið er að blanda verður Herceptin litlaus eða fölgul, gegnsæ lausn og á hún að vera laus við sjáanlegar smáagnir.

### Leiðbeiningar um þynningu blandaðrar lausnar að viðhafðri smitgát

Ákvarðið rúmmál þeirrar lausnar sem þarf:

- á grundvelli hleðsluskammts sem nemur 4 mg af trastuzúmabi/kg líkamsþyngdar eða eftirfylgjandi vikulegs skammts sem nemur 2 mg af trastuzúmabi/kg líkamsþyngdar:

**Rúmmál (ml) =  $\frac{\text{Líkamsþyngd (kg)} \times \text{skammtur (4 mg/kg fyrir hleðslu eða 2 mg/kg fyrir viðhald)}}{21}$  (mg/ml þykkni af blandaðri lausn)**

- á grundvelli hleðsluskammts sem nemur 8 mg af trastuzúmabi/kg líkamsþyngdar, eða eftirfylgjandi 3 vikna skammts sem nemur 6 mg af trastuzúmabi/kg líkamsþyngdar:

**Rúmmál (ml) =  $\frac{\text{Líkamsþyngd (kg)} \times \text{skammtur (8 mg/kg fyrir hleðslu eða 6 mg/kg fyrir viðhald)}}{21}$  (mg/ml þykkni af blandaðri lausn)**

Draga skal upp viðeigandi magn lausnar úr hettuglasinu og bæta því í innrennslispoka með 250 ml af 0,9 % natríumklóríðlausn. Ekki á að nota það með glúkósalausnum (sjá kafla 6.2). Hvolfa á pokanum varlega við blöndun lausnarinnar til þess að forðast froðumyndun.

Stungulyf skal skoða m.t.t. agna og upplitunar áður en þau eru gefin.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Ekki hefur orðið vart við ósamrýmanleika milli Herceptin og poka úr pólývínýlklóríði, pólýetýleni eða pólýprópýleni.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/00/145/001.

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28 ágúst 2000  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 28. ágúst 2010

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

## 1. HEITI LYFS

Herceptin 600 mg stungulyf, lausn í hettuglasi.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Eitt 5 ml hettuglas inniheldur 600 mg af trastuzúmabi, mannaaðlöguðu (humanised) IgG1 einstofna mótefni sem framleitt er í spendýrafrumurækt (úr eggjastokkum kínverskra hamstra) og hreinsað með sækniljun og jónaskiptum, þar á meðal með sértækri veiruóvirkjun og brottnámi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær eða ópallýsandi lausn, litlaus eða gulleit.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Brjóstakrabbamein

#### Brjóstakrabbamein með meinvörpum

Herceptin er ætlað til meðferðar fullorðinna sjúklinga með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum:

- sem einlyfjameðferð hjá sjúklingum sem hafa fengið a.m.k. tvær lyfjameðferðir við brjóstakrabbameini með meinvörpum. Fyrri lyfjameðferðir verða að hafa innihaldið antracyklín og taxan nema að frábendingar séu fyrir þeim lyfjum. Hormónameðferð þarf einnig að hafa mistekist hjá sjúklingum með hormónajákvæðan sjúkdóm, að því tilskildu að frábendingar séu ekki til staðar fyrir þeirri meðferð.
- ásamt paclitaxeli til meðferðar hjá þeim sjúklingum sem ekki hafa fengið lyfjameðferð við brjóstakrabbameini með meinvörpum og antracyklín eru talin ónothæf.
- ásamt docetaxeli til meðferðar hjá þeim sjúklingum sem ekki hafa fengið lyfjameðferð við brjóstakrabbameini með meinvörpum.
- ásamt aromatasahemli til meðferðar hjá sjúklingum eftir tíðahvörf sem eru með hormónajákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum sem hafa ekki áður verið meðhöndlaðir með trastuzúmabi.

#### Brjóstakrabbamein án meinvarpa

Herceptin er ætlað til meðferðar fullorðinna sjúklinga með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein án meinvarpa:

- eftir skurðaðgerð, krabbameinslyfjameðferð (formeðferð eða viðbótarmeðferð) og geislameðferð (ef við á) (sjá kafla 5.1).
- eftir viðbótarkrabbameinslyfjameðferð með doxórubicíni og cýklófosfamíði, samhliða meðferð með paclitaxeli eða docetaxeli.

- ásamt viðbótarkrabbameinslyfjameðferð með docetaxeli og carbóplatíni.
- ásamt forkrabbameinslyfjameðferð sem fylgt er eftir með viðbótar Herceptin meðferð, við staðbundnu langt gengnu brjóstakrabbameini (þ.m.t. með bólgu) eða æxlum > 2 cm í þvermál (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Herceptin á einungis að nota hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með eða án meinvarpa sem annaðhvort yfirtjá HER2 í æxlinu eða hafa æxli með HER2 genamögnun sem hefur verið staðfest með nákvæmri og gildaðri mælingu (sjá kafla 4.4. og 5.1).

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skylt er að framkvæma HER2 prófun áður en Herceptin meðferð er hafin (sjá kafla 4.4 og 5.1). Aðeins lækni með reynslu í gjöf æxlishefjandi lyfja á að hefja Herceptin meðferð (sjá kafla 4.4) og aðeins heilbrigðisstarfsmenn eiga að gefa lyfið.

Mikilvægt er að aðgæta merkimiða lyfsins til að tryggja að sjúklingum sé gefið rétt lyfjaform (lyf til notkunar í æð eða lyf til notkunar í föstum skömmtum undir húð), samkvæmt ávísun. Herceptin til notkunar undir húð er ekki ætlað til notkunar í æð og á aðeins að gefa með inndælingu undir húð.

Í MO22982-rannsókninni voru rannsökuð skipti úr meðferð með Herceptin í æð og Herceptin undir húð og öfugt, með skömmtun á þriggja vikna fresti (q3w) (sjá kafla 4.8).

Til að koma í veg fyrir mistök við lyfjagjöf er mikilvægt að aðgæta merkimiða á hettuglösum til að ganga úr skugga um að lyfið sem er blandað og gefið sé Herceptin (trastuzúmab) en ekki Kadcyła (trastuzúmab emtansín).

### Skammtar

Ráðlagður skammtur af Herceptin til gjafar undir húð er 600 mg, án tillits til líkamsþyngdar sjúklingsins. Ekki er nauðsynlegt að gefa hleðsluskammt. Gefa á þennan skammt undir húð á 2 – 5 mínútum á þriggja vikna fresti.

Í lykilrannsókn (BO2227) var Herceptin gefið undir húð sem formeðferð eða viðbótarmeðferð hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa. Krabbameinslyfjameðferð fyrir skurðaðgerð innihélt docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) sem fylgt var eftir með FEC (5FU, epirúbicín og cýklófosfamíð) í venjulegum skömmtum.

Sjá skammta samsettrar lyfjameðferðar í kafla 5.1.

### *Lengd meðferðar*

Sjúklinga með brjóstakrabbamein með meinvörpum á að meðhöndla með Herceptin þar til sjúkdómurinn versnar. Sjúklinga með brjóstakrabbamein án meinvarpa á að meðhöndla með Herceptin í 1 ár eða þar til sjúkdómurinn tekur sig upp aftur, hvort sem verður fyrr; ekki er ráðlagt að halda meðferð við brjóstakrabbameini án meinvarpa áfram lengur en í eitt ár (sjá kafla 5.1).

### *Minnkun skammta*

Skammtar af Herceptin voru ekki minnkaðir meðan á klínískum rannsóknum stóð. Sjúklingar mega halda meðferð áfram þótt mergbæling af völdum lyfjameðferðar komi tímabundið fram en fylgjast skal gaumgæfilega með hvort daufkyrningafæð komi fram á þessum tíma. Vísað er til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir paclitaxel, docetaxel eða arómatasa hemil varðandi upplýsingar um minnkun skammta eða seinkun þeirra.

Ef útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) fellur um  $\geq 10$  prósentustig frá grunnlínu OG niður fyrir 50 % á að bíða með meðferð og endurtaka mat á útfallsbroti vinstri slegils innan um það bil þriggja vikna. Ef útfallsbrot vinstri slegils er ekki orðið betra eða hefur versnað eða ef hjartabilun með einkennum hefur

komið fram, á alvarlega að íhuga að hætta meðferð með Herceptin, nema að ávinningurinn fyrir sjúklinginn sé talinn meiri en áhættan. Öllum slíkum sjúklingum á að vísa í mat hjá hjartalækni og fylgja eftir.

#### *Skömmtum sleppt*

Ef sjúklingurinn missir af Herceptin skammti undir húð er ráðlagt að gefa næsta 600 mg skammt (þ.e. skammtinn sem gleymdist) eins fljótt og kostur er. Tíminn milli gjafa síðari skammta af Herceptin undir húð ætti ekki að vera skemmri en þrjár vikur.

#### *Sérstakir sjúklingahópar*

Ekki hafa verið gerðar sérstakar rannsóknir á lyfjahvörfum hjá öldruðum eða sjúklingum með nýrna- eða lifrabilun. Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var sýnt fram á að aldur og skert nýrnastarfsemi höfðu ekki áhrif á móttækileika fyrir trastuzúmabi.

#### *Börn*

Engin viðeigandi not eru fyrir Herceptin hjá börnum.

#### Lyfjagjöf

Gefa á 600 mg skammt með inndælingu undir húð á 2-5 mínútum á þriggja vikna fresti. Velja á stungustaði til skiptis á hægri og vinstra læri. Nýjan skammt skal gefa a.m.k. 2,5 cm frá fyrri stungustað og aldrei á svæðum þar sem húðin er rauð, marín, aum eða hörð. Meðan á meðferð með Herceptin skömmtum undir húð stendur á að leitast við að velja aðra stungustaði til að gefa önnur lyf til notkunar undir húð. Fylgjast skal með sjúklingum í sex klukkustundir eftir fyrstu inndælingu og í tvær klukkustundir eftir síðari inndælingar, með tilliti til einkenna um viðbrögð sem tengjast lyfjagjöfinni (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Sjá leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun Herceptin skammta undir húð í kafla 6.6.

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir trastuzúmabi, músapróteinum, hýalúrónídasa eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Alvarleg hvíldarmæði vegna fylgikvilla langt gengins æxlisvaxtar eða þörf fyrir súrefni.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Rekjanleiki

Til að auka rekjanleika líffræðilegra lyfja ætti að skrá greinilega heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er.

Prófun á tjáningu HER2 verður að framkvæma á sérhæfðum rannsóknarstofum sem geta tryggt viðunandi vottun á prófunarferlinu (sjá kafla 5.1).

Engar upplýsingar úr klínískum rannsóknum eru fyrirbyggjandi eins og er um sjúklinga sem fá endurmeðferð eftir að hafa fengið Herceptin áður sem viðbótarmeðferð.

#### Vanstarfsemi hjarta

#### Almenn íhugunarefni

Sjúklingar sem fá Herceptin eru í aukinni hættu á að fá hjartabilun (New York Heart Association [NYHA] flokkur II-IV) eða hjartavanstarfsemi án einkenna. Slík tilvik hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá Herceptin meðferð eina sér eða ásamt paclitaxeli eða docetaxeli, sérstaklega eftir lyfjameðferð sem inniheldur antracyklín (doxorúbicín eða epirúbicín). Slík tilvik geta verið meðalsvæsin eða alvarleg og hafa tengst andláti (sjá kafla 4.8). Ennfremur á að gæta varúðar við

meðhöndlun sjúklinga sem hafa einhverja áhættuþætti hjartasjúkdóms t.d. háþrýsting, staðfestan kransæðasjúkdóm, hjartabilun, útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) <55%, háan aldur.

Alla þá sem eiga að fá Herceptin meðferð en sérstaklega þá sem áður hafa fengið antracyklín og cyclofosfamíð (AC) á að meta m.t.t. hjartasjúkdóms, þ.m.t. sögu og læknisskoðun, hjartalínurit, hjartaómun og/eða MUGA skönnun eða segulómun. Með eftirliti er hugsanlega hægt að bera kennsl á þá sjúklinga sem munu þróa með sér hjartavanstarfsemi. Endurtaka á hjartarannsóknir eins og gerðar eru við upphaf meðferðar á 3 mánaða fresti meðan á meðferð stendur og á 6 mánaða fresti frá því að meðferð er hætt og þar til 24 mánuðir eru liðnir frá því að sjúklingurinn fékk síðasta skammt af Herceptin. Gera skal áhættumat áður en ákveðið er að meðhöndla með Herceptin.

Þýðisgreining á öllum tiltækum gögnum um lyfjahvörf hefur sýnt að trastuzúmab getur haldist í blóðrásinni í allt að 7 mánuði eftir að Herceptin meðferð er hætt (sjá kafla 5.2). Sjúklingar sem fá antracyklín eftir að meðferð með Herceptin er hætt eru hugsanlega í aukinni hættu á hjartavanstarfsemi. Ef hægt er skulu læknar forðast meðferð sem byggir á antracyklíni í allt að 7 mánuði eftir að Herceptin meðferð er hætt. Ef antracyklín eru notuð skal fylgjast vandlega með hjartastarfsemi sjúklingsins.

Íhuga skal formlegt mat á hjartastarfsemi hjá sjúklingum þar sem talin er hætta á hjartakvillum eftir skimun við grunnlínu. Hafa skal frekara eftirlit með hjartastarfseminni hjá öllum sjúklingum meðan á meðferðinni stendur (t.d. á 12 vikna fresti). Eftirlit getur auðveldað að finna sjúklinga sem fá truflanir á hjartastarfsemi. Hjá sjúklingum sem fá einkennalausar truflanir á hjartastarfsemi getur tíðara eftirlit verið gagnlegt (t.d. á 6-8 vikna fresti). Við áframhaldandi skerðingu á starfsemi vinstri slegils hjá sjúklingi sem helst einkennalaus á læknirinn að íhuga að hætta meðferð ef enginn sjáanlegur ávinningur er af Herceptin meðferðinni.

Öryggi áframhaldandi notkunar eða endurmeðferðar með Herceptin hjá sjúklingum sem finna fyrir hjartavanstarfsemi hefur ekki verið rannsakað framsýnt. Ef útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) fellur um  $\geq 10$  prósentustig frá grunnlínu OG niður fyrir 50 % á að bíða með meðferð og endurtaka mat á útfallsbroti vinstri slegils innan um það bil þriggja vikna. Ef útfallsbrot vinstri slegils er ekki orðið betra, eða hefur versnað, eða ef hjartabilun með einkennum hefur komið fram á alvarlega að íhuga að hætta meðferð með Herceptin, nema að ávinningurinn fyrir sjúklinginn sé talinn meiri en áhættan. Öllum slíkum sjúklingum á að vísa í mat hjá hjartalækni og fylgja eftir.

Ef einkenni hjartabilunar koma fram meðan á Herceptin meðferð stendur skal meðhöndla með hefðbundnum lyfjum við hjartabilun. Flestir sjúklingar sem þróuðu með sér hjartabilun eða einkennalaus hjartavanstarfsemi í aðalrannsóknunum sýndu bata með hefðbundinni meðferð við hjartabilun sem innihélt ACE-hemla, eða angíótensínviðtaka blokka ásamt beta-blokka. Langflestir sjúklingar með hjartaekenni og augljósan klínískan ávinning af Herceptin meðferð héldu áfram meðhöndlun með Herceptin án frekari klínískra hjartakvilla.

#### *Brjóstakrabbamein með meinvörpum*

Ekki ætti að gefa Herceptin og antracyklín samhliða í samsettri meðferð við brjóstakrabbameini með meinvörpum.

Sjúklingar með brjóstakrabbamein með meinvörpum sem hafa áður fengið antracyklín eru líka í hættu á að fá hjartavanstarfsemi með Herceptin meðferð, þó að hættan sé minni en við samhliða notkun Herceptin og antracyklína.

#### *Brjóstakrabbamein án meinvarpa*

Fyrir sjúklinga með brjóstakrabbamein án meinvarpa á að endurtaka mat á hjartastarfsemi, eins og framkvæmt er við grunnlínu, á þriggja mánaða fresti á meðan á meðferð stendur og á 6 mánaða fresti eftir að meðferð er hætt, þar til 24 mánuðir eru liðnir frá síðustu lyfjagjöf með Herceptin. Hjá sjúklingum sem fá krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur antracyklín er mælt með frekara eftirliti,

sem ætti að fara fram árlega í allt að 5 ár frá síðustu lyfjagjöf með Herceptin eða lengur ef vart verður við viðvarandi minnkun á útfallsbroti vinstri slegils.

Útilokaðir frá þátttöku í klínískum lykilrannsóknum á notkun Herceptin sem viðbótarmeðferð (adjuvant) eða formeðferð (neoadjuvant) við brjóstakrabbameini án meinvarpa voru sjúklingar með sögu um hjartadrep (myocardial infarction), hjartaöng sem þarfnaðist lækni meðferðar, hjartabilun (NYHA flokkur II–IV) til staðar eða sögu um slíkt, útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) <55%, annan hjartavöðvasjúkdóm, hjartsláttartruflanir sem þörfuðust lækni meðferðar, klínískt mikilvægan lokusjúkdóm, vanmeðhöndlaðan háþrýsting (sjúklingar með háþrýsting sem meðhöndlaður var með hefðbundinni lækni meðferð voru gjaldgengir) og vökva í gollurshús sem hafði áhrif á blóðaflfræðilegar breytur og því er ekki hægt að ráðleggja meðferð hjá slíkum sjúklingum.

#### *Viðbótarmeðferð*

Ekki ætti að gefa Herceptín og antracyklín samhliða í samsettri viðbótarmeðferð.

Hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa sást aukning á tíðni hjartakvilla með eða án einkenna þegar Herceptin var gefið í æð eftir krabbameinslyfjameðferð sem innihélt antracyklín, borið saman við meðferð með docetaxeli og carboplatíni án antracyklíns, og var þetta meira áberandi þegar Herceptin var gefið í æð samtímis taxönum en þegar lyfið var gefið á eftir taxönum. Óháð því hvaða meðferð var notuð komu flestir hjartakvillar með einkennum fram á fyrstu 18 mánuðunum. Í einni þriggja lykilrannsókna sem gerðar voru, með miðgildi lengdar eftirfylgni 5,5 ár (BCIRG006), sást samfelld aukning uppsafnaðrar tíðni hjartakvilla með einkennum og breytinga á útfallsbroti vinstri slegils (left ventricular ejection fraction; LVEF) (allt að 2,37%) hjá sjúklingum sem fengu Herceptin samtímis taxan-lyfi eftir meðferð með antracyklíni, borið saman við u.þ.b. 1% í samanburðarhópunum tveimur (sem fengu annars vegar antracyklín ásamt cýklófosfamíði, fylgt eftir með taxani og hins vegar taxan, carbóplatín og Herceptin).

Meðal áhættuþátta fyrir hjartaáfalli sem komu í ljós í fjórum stórum rannsóknum á viðbótarmeðferð með Herceptin voru hár aldur (> 50 ár), lágt útfallsbrot vinstri slegils (<55%) í upphafi, fyrir eða eftir upphaf meðferðar með paclitaxeli, lækkun útfallsbrots vinstri slegils (LVEF) um 10-15 stig og fyrri eða samtímis meðferð með lyfjum við háþrýstingi. Hjá sjúklingum sem fengu Herceptin eftir að hafa lokið viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum tengdist áhætta á hjartavanstarfsemi stærri uppsöfnuðum skömmtum af antracyklíni sem gefnir voru fyrir upphaf meðferðar með Herceptin, ásamt líkamspýngdarstuðli (BMI) > 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Formeðferð og viðbótarmeðferð*

Hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa sem þykja ákjósanlegir fyrir formeðferð og viðbótarmeðferð ætti eingöngu að nota Herceptin samhliða antracyklínum hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið lyfjameðferð áður og eingöngu með litlum skömmtum af antracyklínum, þ.e. hámarks uppsafnaðir skammtar af doxórubicíni 180 mg/m<sup>2</sup> eða epirubicíni 360 mg/m<sup>2</sup>.

Ef sjúklingar hafa áður fengið fulla meðferð með lágskammta antracyklínum og Herceptíni í formeðferð ætti ekki að gefa viðbótar frumueyðandi lyfjameðferð eftir skurðaðgerð. Við aðrar aðstæður á að taka ákvörðun um viðbótarmeðferð með frumudrepani lyfjum út frá einstaklingsbundnum þáttum.

Reynsla af trastuzúmab lyfjagjöf samhliða lágskammta antracyklín lyfjagjöf er takmörkuð við tvær rannsóknir eins og er, (MO16432 og BO22227).

Í lykilrannsókninni MO16432 var Herceptin gefið samhliða forkrabbameinslyfjameðferð sem samanstóð af þremur meðferðarlotum af doxórubicíni (uppsafnaður skammtur 180 mg/m<sup>2</sup>). Tíðni hjartavanstarfsemi með einkennum var 1,7% hjá Herceptin hópunum.

Í lykilrannsókninni BO22227 var Herceptin gefið samtímis formeðferð með krabbameinslyfjum sem samanstóð af fjórum meðferðarlotum með epirubicíni (uppsafnaður skammtur 300 mg/m<sup>2</sup>);

miðgildislengd eftirfylgni var meiri en 70 mánuðir, tíðni hjartabilunar/blóðfylluhjartabilunar (congestive cardiac failure) var 0,3% hjá hópnum sem fékk Herceptin í æð. Hjá sjúklingum með minni líkamsþyngd (<59 kg, léttasti fjórðungur sjúklinga) tengdist sú fasta skammtastærð sem notuð var við gjöf Herceptin undir húð ekki aukinni hættu á aukaverkunum á hjarta eða marktækri lækkun LVEF.

Klínísk reynsla er takmörkuð hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

#### Viðbrögð sem tengjast lyfjagjöf

Þekkt er að viðbrögð sem tengjast lyfjagjöfinni koma fyrir við notkun Herceptin undir húð. Nota má lyfjaforgjöf til að draga úr hættu á því að viðbrögð sem tengjast lyfjagjöfinni komi fram.

Þó ekki hafi verið tilkynnt um alvarleg viðbrögð sem tengjast lyfjagjöf, þ.m.t. mæði, lágþrýsting, sog- eða blísturshljóð við öndun, berkjukrampa, hraðslátt, minnkaða súrefnismettun og öndunarerfiðleika, í klínískum rannsóknum á notkun Herceptin undir húð, ber að gæta varúðar þar sem slík einkenni hafa komið fram við notkun lyfsins í æð. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til viðbragða sem tengjast lyfjagjöf í sex klukkustundir eftir fyrstu inndælingu og í tvær klukkustundir eftir síðari inndælingar. Hægt er að meðhöndla slík einkenni með verkja- og hitastillandi lyfjum svo sem meperidíni eða paracetamóli eða andhistamíni svo sem dífenhýdramíni. Alvarleg viðbrögð við gjöf Herceptin í æð hafa verið meðhöndluð með góðum árangri með stuðningsmeðferð eins og súrefni, beta-örvum og barksterum. Í sjaldgæfum tilvikum hafa þessi viðbrögð verið hluti af klínískri þróun sem hefur leitt til dauða sjúklings. Sjúklingar sem finna fyrir hvíldarmæði vegna fylgikvilla langt gengins æxlisvaxtar og annarra sjúkdóma geta verið í meiri hættu á lífshættulegum viðbrögðum við lyfjagjöf. Því á ekki að meðhöndla þessa sjúklinga með Herceptin (sjá kafla 4.3).

#### Lungnakvillar

Gæta skal varúðar við notkun Herceptin undir húð, þar sem tilkynnt hefur verið um alvarlega lungnakvilla við notkun lyfsins í æð eftir að það kom á markað (sjá kafla 4.8). Þessir kvillar hafa einstaka sinnum leitt til dauða og geta komið fram sem hluti af viðbrögðum sem tengjast innrennsli eða koma fram síðar. Að auki hefur verið tilkynnt um millivefslungnasjúkdóm, þ.m.t. íferðir í lungum, brátt andnauðarheilkenni, lungnabólgu, bólgu í lungum (pneumonitits), fleiðruvökva, andnauð, bráðan lungnabjúg og skerta lungnastarfsemi. Meðal áhættuþátta sem tengjast millivefslungnasjúkdómi eru fyrri eða samtímis meðferð með öðrum æxlishefjandi meðferðum sem vitað er að tengjast þessum kvilla, svo sem meðferð með taxönum, gemcitabíni eða vinorelbíni og geislameðferð. Sjúklingar sem finna fyrir hvíldarmæði vegna fylgikvilla langt gengins æxlisvaxtar og annarra sjúkdóma geta verið í meiri hættu á að fá lungnakvilla. Því á ekki að meðhöndla þessa sjúklinga með Herceptin (sjá kafla 4.3). Gæta skal varúðar vegna bólgu í lungum (pneumonitits), einkum hjá sjúklingum sem fá samtímis meðferð með taxani.

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar formlegar rannsóknir á milliverkunum við önnur lyf. Ekki hafa sést neinar klínískt mikilvægar milliverkanir milli Herceptin og lyfja sem notuð voru samhliða í klínískum rannsóknum.

#### *Áhrif trastuzúmabs á lyfjahvörf annarra æxlishefjandi lyfja*

Gögn um lyfjahvörf úr rannsóknunum BO15935 og M77004, sem gerðar voru á konum með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum, bentu til þess að útsetning fyrir paclitaxeli og doxorubicíni (og helstu niðurbrotsefnum þeirra: 6- $\alpha$  hýdroxýl-paclitaxel, POH og doxórúbicínóli, DOL) væri óbreytt í návist trastuzúmabs (8 mg/kg hleðsluskammtur í bláæð og síðan 6 mg/kg í bláæð á þriggja vikna fresti eða 4 mg/kg hleðsluskammtur í bláæð og síðan 2 mg/kg í bláæð einu sinni í viku).

Trastuzúmab gæti þó aukið heildarútsetningu fyrir einu niðurbrotsefni doxórúbicíns, (7-deoxý-13 díhýdró- doxórúbicínóns, D7D). Líffræðileg virkni D7D og klínísk áhrif aukningar á þessu niðurbrotsefni var óþekkt.

Gögn úr JP16003-rannsókninni, sem var einarma rannsókn þar sem allir þátttakendur fengu sömu skammta af Herceptin (4 mg/kg hleðsluskammt í bláæð og 2 mg/kg í bláæð í hverri viku) og docetaxeli (60 mg/m<sup>2</sup> í bláæð), og gerð var á japönskum konum með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum, bentu til þess að samtímis gjöf Herceptin hefði engin áhrif á lyfjahlvörf stakra skammta af docetaxeli. JP19959-rannsóknin var undirannsókn BO18255-rannsóknarinnar (ToGA), sem gerð var á karlkyns og kvenkyns japönskum sjúklingum með langt gengið krabbamein í maga, til að rannsaka lyfjahlvörf capecitabins og cisplatins við notkun með eða án Herceptin. Niðurstöður þessarar hlutrannsóknar bentu til þess að útsetning fyrir líffræðilega virkum niðurbrotsefnum capecitabins (t.d. 5-FU) breyttist ekki við samtímis notkun cisplatins eða samhliða notkun cisplatins og Herceptin. Þéttni capecitabins var þó meiri og helmingunartími þess lengri þegar lyfið var gefið samtímis Herceptin. Niðurstöðurnar benda einnig til þess að lyfjahlvörf cisplatíns breyttist ekki við samhliða notkun capecitabins eða samhliða notkun capecitabins og Herceptin.

Gögn um lyfjahlvörf úr H4613g/GO01305 rannsókninni hjá sjúklingum með HER2-jákvætt krabbamein sem var með meinvörpum eða staðbundið, langt gengið og óskurðtækt gáfu til kynna að trastuzúmab hafði engin áhrif á lyfjahlvörf carboplatíns.

#### *Áhrif annarra æxlishefjandi lyfja á lyfjahlvörf trastuzúmabs*

Við samanburð á hermilkani fyrir þéttni trastuzúmabs í sermi eftir meðferð með Herceptin einu sér (4 mg/kg hleðsluskammtur/2 mg/kg á viku fresti í bláæð) og mældri þéttni í sermi hjá japönskum konum með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum (JP16003-rannsóknin) sáust engar vísbendingar um áhrif samtímis gjafar docetaxels á lyfjahlvörf trastuzúmabs.

Samanburður á niðurstöðum varðandi lyfjahlvörf úr tveimur II. stigs rannsóknum (BO15935 og M77004) og einni III. stigs rannsókn (H0648g), þar sem sjúklingar fengu samtímis Herceptin og paclitaxel, og tveimur II. stigs rannsóknum þar sem Herceptin var gefið eitt sér (W016229 og MO16982) hjá konum með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum, bendir til þess að einstök gildi og meðalgildi fyrir lágmarkspéttni trastuzúmabs í sermi væru breytileg bæði innan rannsókna og milli rannsókna, en engin skýr áhrif sáust af samtímis gjöf paclitaxels á lyfjahlvörf trastuzúmabs. Samanburður á gögnum um lyfjahlvörf trastuzúmabs úr M77004 rannsókninni, þar sem konur með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum fengu samtímis meðferð með Herceptin, paclitaxeli og doxorubicíni og gögnum um lyfjahlvörf trastuzúmabs í rannsóknum þar sem Herceptin var gefið eitt sér (H0649g) eða ásamt antracyklíni og cýklófosfamíði eða paclitaxeli (H0648g rannsóknin), benti til þess að doxorubicín og paclitaxel hefðu engin áhrif á lyfjahlvörf trastuzúmabs.

Gögn um lyfjahlvörf úr H4613g/GO01305 rannsókninni gáfu til kynna að carboplatín hafði engin áhrif á lyfjahlvörf trastuzúmabs.

Samtímis gjöf anastrózóls virtist ekki hafa áhrif á lyfjahlvörf trastuzúmabs.

## **4.6 Frjósemi, meðgangi og brjóstagjöf**

### *Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir*

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Herceptin stendur og í 7 mánuði eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 5.2).

### *Meðgangi*

Rannsóknir á æxlun hafa verið gerðar hjá cynomolgus öpum í skömmtum sem eru allt að 25 faldir vikulegir viðhaldsskammtar handa mönnum miðað við 2 mg/kg af Herceptin í æð og hafa þær hvorki sýnt truflanir á frjósemi né skaðleg áhrif á fóstur. Flutningur trastuzúmabs um fylgju á fyrstu stigum (20. til 50. degi þungunar) og síðkomnum stigum fósturþroska (120. til 150. degi þungunar) kom fram. Ekki er vitað hvort Herceptin hafi áhrif á æxlunargetu. Þar sem dýratilraunir á æxlun endurspeglu ekki alltaf svörum hjá mönnum skal forðast notkun Herceptin á meðgöngu nema mögulegt gagn fyrir móður vegi þyngra en mögulegt hættu fyrir fóstur.

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá tilvikum um óeðlilegan vöxt nýrna hjá fósturum og/eða skerta virkni nýrna í tengslum við legvatnsbrest, sum í tengslum við lífshættulega vanþroskun lungna hjá fósturinu, hjá þunguðum konum sem fá Herceptin. Konum sem verða þungaðar skal greint frá hugsanlegum fósturskaða. Ef þunguð kona er á Herceptin meðferð eða ef kona verður þunguð meðan hún er á Herceptin meðferð eða innan 7 mánaða eftir að hún fær síðasta skammt af Herceptin er æskilegt að hún sé undir nánu eftirliti þverfaglegs teymis.

#### *Brjóstgjöf*

Rannsókn hjá mjólkandi cynomolgus öpum í skömmtum sem voru 25 sinnum hærra en vikulegir viðhaldsskammtar hjá mönnum sem námu 2 mg/kg af Herceptin í æð sýndu að trastuzúmab berst í mjólkina. Trastuzúmab í sermi apaunga var ekki tengt neinni aukaverkun tengdri vexti eða þroska frá fæðingu og að eins mánaðar aldri. Ekki er vitað hvort trastuzúmab berst í brjóstamjólk. Þar sem IgG1 úr mönnum berst í brjóstamjólk og ekki er vitað hvort lyfið veldur fósturskaða, eiga konur ekki að vera með barn á brjósti meðan á Herceptin meðferð stendur og ekki í 7 mánuði eftir síðasta skammt.

#### *Frjósemi*

Engin gögn liggja fyrir um áhrif á frjósemi.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Herceptin gæti haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8). Sjúklingum sem finna fyrir einkennum sem tengjast innrennslinu (sjá kafla 4.4) skal ráðlagt að aka hvorki bíl né nota vélar fyrir en einkennin eru horfin.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt öryggisupplýsinga

Meðal alvarlegustu og/eða algengustu aukaverkana sem hingað til hafa verið tilkynntar við notkun Herceptin (í æð eða undir húð) eru hjartastarfsemi, innrennslitengd viðbrögð, eituráhrif á blóð (einkum daufkyrningafæð), sýkingar og aukaverkanir á lungu.

Öryggissnið Herceptin gefið undir húð (metið hjá 298 sjúklingum sem fengu lyfið í æð og 297 sjúklingum sem fengu lyfið undir húð) í lykilrannsókninni á brjóstakrabbameini án meinvarpa var svipað og áður þekkt öryggissnið lyfsins gefið í æð.

Alvarlegar aukaverkanir (skilgreindar samkvæmt viðmiðum bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE gráða  $\geq 3$ ) útgáfa 3.0) voru jafn algengar við notkun beggja lyfjaforma Herceptin (52,3% hjá þeim sem fengu lyfið í æð og 53,5 % hjá þeim sem fengu lyfið undir húð).

Tíðni tilkynninga sumra aukaverkana var hærra hjá þeim sem fengu lyfið undir húð:

- Alvarlegar aukaverkanir (sem flestar komu í ljós vegna innlagnar á sjúkrahús eða framlengingar sjúkrahúsvistar): 14,1 % hjá þeim sem fengu lyfið í æð og 21,5 % hjá þeim sem fengu lyfið undir húð. Mismunur á tíðni alvarlegra aukaverkana milli lyfjaformanna var aðallega vegna sýkinga með eða án daufkyrningafæðar (4,4 % samanborið við 8,1 %) og hjartasjúkdóma (0,7 % samanborið við 1,7 %).
- Sýkingar í sárum eftir skurðaðgerðir (svæsnar og/eða alvarlegar): 1,7 % hjá þeim sem fengu lyfið í æð samanborið við 3,0 % hjá þeim sem fengu lyfið undir húð.
- Viðbrögð sem tengjast lyfjagjöf: 37,2 % hjá þeim sem fengu lyfið í æð og 47,8 % hjá þeim sem fengu lyfið undir húð, meðan á meðferðinni stóð;
- Háþrýstingur: 4,7 % hjá þeim sem fengu lyfið í æð og 9,8 % hjá þeim sem fengu lyfið undir húð.

## Tafla yfir aukaverkanir við gjöf lyfsins í æð

Í þessum kafla eru notaðir eftirtaldir tíðniflokkar: mjög algengar (<sup>3</sup> 1/10), algengar (<sup>3</sup> 1/100 til < 1/10), sjaldgæfar (<sup>3</sup> 1/1.000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (<sup>3</sup> 1/10.000 til < 1/1.000), koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar fyrst.

Í töflu 1 eru aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar í tengslum við notkun Herceptin í bláæð, eins sér eða ásamt krabbameinslyfjum, í klínískum lykilrannsóknum og eftir markaðssetningu.

Allt sem talið er upp er byggt á hæsta prósentuhlutfalli sem sást í klínísku lykilrannsóknunum.

Tafla 1: Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um við notkun á Herceptin í æð einu sér eða ásamt krabbameinslyfjum, í klínískum lykilrannsóknum (N=8386) og eftir markaðssetningu lyfsins

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking	Mjög algeng
	Nefkoksbólga	Mjög algeng
	Daufkyrningafæð með sýklasótt	Algeng
	Blöðrubólga	Algeng
	Ristill	Algeng
	Inflúensa	Algeng
	Skútabólga	Algeng
	Húðsýking	Algeng
	Nefslímubólga	Algeng
	Sýking í efri hluta öndunarfæra	Algeng
	Pvagfærasýking	Algeng
	Heimakoma (erysipelas)	Algeng
	Húðbeðsbólga	Algeng
	Kokbólga	Algeng
	Sýklasótt	Sjaldgæf
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	Framrás illkynja æxlismyndunar	Tíðni ekki þekkt
	Framrás æxlismyndunar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð með hita	Mjög algeng
	Blóðleysi	Mjög algeng
	Daufkyrningafæð	Mjög algeng
	Fækkun hvítra blóðkorna/hvítfrumnafæð	Mjög algeng
	Blóðflagnafæð	Mjög algeng
	Prótrombínskortur í blóði	Tíðni ekki þekkt
	Sjálfvakín blóðflagnafæð	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi	Ofnæmi	Algeng
	<sup>+</sup> Bráðaofnæmisviðbrögð	Tíðni ekki þekkt
	<sup>+</sup> Ofnæmislost	Tíðni ekki þekkt
Efnaskipti og næring	Minnkuð líkamspyngd/pyngdartap	Mjög algeng
	Lystarleysi	Mjög algeng
	Blóðkalíumhækkun	Tíðni ekki þekkt
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Mjög algeng
	Kvíði	Algeng
	Þunglyndi	Algeng
	Óeðlilegar hugsanir	Algeng

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Taugakerfi	<sup>1</sup> Skjálfti	Mjög algeng
	Sundl	Mjög algeng
	Höfuðverkur	Mjög algeng
	Náladofi	Mjög algeng
	Bragðtruflanir	Mjög algeng
	Úttaugakvilli	Algeng
	Ofstæling	Algeng
	Svefnhöfgi	Algeng
	Hreyfiglöp (ataxia)	Algeng
	Lömunarsnertur	Mjög sjaldgæf
	Heilabjúgur	Tíðni ekki þekkt
	Augu	Tárubólga
Aukin taramyndun		Mjög algeng
Augnþurrkur		Algeng
Doppubjúgur		Tíðni ekki þekkt
Sjónublæðing		Tíðni ekki þekkt
Eyru og völundarhús	Heyrnarleysi	Sjaldgæf
Hjarta	<sup>1</sup> Lækkaður blóðþrýstingur	Mjög algeng
	<sup>1</sup> Hækkaður blóðþrýstingur	Mjög algeng
	<sup>1</sup> Óreglulegur hjartsláttur	Mjög algeng
	<sup>1</sup> Hjartsláttarónot	Mjög algeng
	<sup>1</sup> Hjartaflökt	Mjög algeng
	Lækkun í útfallsbroti*	Mjög algeng
	<sup>+</sup> Hjartabilun (congestive)	Algeng
	<sup>+</sup> Ofanslegils hraðsláttarglöp	Algeng
	Hjartavöðvakvilli	Algeng
	Gollurshússvökvi (pericardial effusion)	Sjaldgæf
	Hjartalost	Tíðni ekki þekkt
	Gollurhússbólga	Tíðni ekki þekkt
	Hægsláttur	Tíðni ekki þekkt
	Valhoppstaktur (gallop rhythm)	Tíðni ekki þekkt
Æðar	Hitakóf	Mjög algeng
	<sup>+</sup> <sup>1</sup> Lágþrýstingur	Algeng
	Æðavíkkun	Algeng

<b>Líffæraflokkur</b>	<b>Aukaverkun</b>	<b>Tíðni</b>
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<sup>+</sup> 1Sog- eða blísturshljóð við öndun	Mjög algeng
	<sup>+</sup> Mæði	Mjög algeng
	Hósti	Mjög algeng
	Blóðnasir	Mjög algeng
	Nefrennsli	Mjög algeng
	<sup>+</sup> Lungnabólga	Algeng
	Astmi	Algeng
	Lungnakvilli (lung disorder)	Algeng
	<sup>+</sup> Fleiðruvökvi	Algeng
	Bólga í lungum (pneumonitits)	Mjög sjaldgæf
	<sup>+</sup> Bandvefsmýndun í lungum	Tíðni ekki þekkt
	<sup>+</sup> Andnauð	Tíðni ekki þekkt
	<sup>+</sup> Öndunarbílun	Tíðni ekki þekkt
	<sup>+</sup> Íferðir í lungum	Tíðni ekki þekkt
	<sup>+</sup> Bráður lungnabjúgur	Tíðni ekki þekkt
	<sup>+</sup> Brátt andnauðarheilkenni	Tíðni ekki þekkt
	<sup>+</sup> Berkjukrampi	Tíðni ekki þekkt
	<sup>+</sup> Vefildisskortur	Tíðni ekki þekkt
	<sup>+</sup> Lækkuð súrefnismettun	Tíðni ekki þekkt
	Barkakýlisbjúgur	Tíðni ekki þekkt
	Leguandköf (orthopnoea)	Tíðni ekki þekkt
	Lungnabjúgur	Tíðni ekki þekkt
	Millivefslungnasjúkdómur	Tíðni ekki þekkt
Meltingarfæri	Niðurgangur	Mjög algeng
	Uppköst	Mjög algeng
	Ógleði	Mjög algeng
	<sup>1</sup> Varabólga	Mjög algeng
	Kviðverkur	Mjög algeng
	Meltingartruflanir	Mjög algeng
	Hægðatregða	Mjög algeng
	Munnbólga	Mjög algeng
	Gyllinæð	Algeng
	Munnþurrkur	Algeng
	Lifur og gall	Lifrarfrumuskemmd
Lifrabólga		Algeng
Lifrareymsli		Algeng
Gula		Mjög sjaldgæf
Lifrabílun		Tíðni ekki þekkt

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Húð og undirhúð	Hörundsroði	Mjög algeng
	Útbrot	Mjög algeng
	<sup>1</sup> Andlitsbólga	Mjög algeng
	Hárlos	Mjög algeng
	Naglakvilli	Mjög algeng
	Handa- fótaheilkenni (Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome)	Mjög algeng
	Prymlabólur	Algeng
	Húðþurrkur	Algeng
	Flekkblæðing	Algeng
	Ofsvitnun	Algeng
	Dröfnuörðuútbrot (maculopapular rash)	Algeng
	Kláði	Algeng
	Stökkar neglur	Algeng
	Húðbólga	Algeng
	Ofsakláði	Sjaldgæf
	Ofsabjúgur	Tíðni ekki þekkt
Stoðkerfi og stoðvefur	Liðverkir	Mjög algeng
	<sup>1</sup> Stífleiki í vöðvum (muscle tightness)	Mjög algeng
	Vöðvaþrautir	Mjög algeng
	Liðbólga	Algeng
	Bakverkur	Algeng
	Beinverkir	Algeng
	Vöðvakrampar	Algeng
	Verkur í hálsi	Algeng
	Verkur í útlimum	Algeng
Nýru og þvagfæri	Nýrnakvilli (renal disorder)	Algeng
	Himnunýrnahnoðrabólga	Tíðni ekki þekkt
	Nýrnahnoðrakvilli	Tíðni ekki þekkt
	Nýrnabilun	Tíðni ekki þekkt
Meðganga, sængurlega og burðarmál	Legvatnsbrestur	Tíðni ekki þekkt
	Nýrnavanþroski	Tíðni ekki þekkt
	Lungnavanþroski	Tíðni ekki þekkt
Æxlunarfæri og brjóst	Þroti í brjóstum/brjóstabólga	Algeng
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi	Mjög algeng
	Verkur fyrir brjósti	Mjög algeng
	Hrollur	Mjög algeng
	Þreyta	Mjög algeng
	Inflúensulík einkenni	Mjög algeng
	Innrennslistengd viðbrögð	Mjög algeng
	Verkur	Mjög algeng
	Sótthiti	Mjög algeng
	Slímhúðarbólga	Mjög algeng
	Útlímabjúgur	Mjög algeng
	Vanlíðan (malaise)	Algeng
	Bjúgur	Algeng
Áverkar og eitranir	Mar	Algeng

+ Aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar í tengslum við dauðsföll.

<sup>1</sup> Aukaverkanir sem tilkynntar er að stórum hluta í tengslum við innrennslistengd viðbrögð. Tilkenni hlutfall fyrir þessar aukaverkanir er ekki fyrirliggjandi.

\* Kom fram eftir samhliða meðferð með taxan eftir antracyclín meðferð.

## Lýsing á ákveðnum aukaverkunum

### Vanstarfsemi hjarta

Hjartabilun (congestive heart failure (NYHA flokkur II-IV)) er algeng aukaverkun af Herceptin. Hún hefur tengst dauðsföllum. Ummerki og einkenni hjartabilunar, svo sem mæði, mæði í hvíld, aukinn hósti, lungnabjúgur, þriðja hjartahljóð (S3 gallop) eða minnkað útfallsbrot slegils, hafa komið fram hjá sjúklingum sem fengu Herceptin (sjá kafla 4.4).

Í 3 lykilrannsóknnum með Herceptin viðbótarmeðferð (adjuvant therapy) sem var gefin í æð ásamt krabbameinslyfjameðferð, hjá sjúklingum með brjóstakrabbameini án meinvarpa var tíðni hjartabilunar af gráðu 3/4 (einkum hjartabilun með einkennum) svipuð hjá sjúklingum sem fengu bara krabbameinslyfjameðferð (þ.e. fengu ekki Herceptin) og hjá sjúklingum sem fengu Herceptin á eftir taxan (0,3-0,4 %). Tíðnin var hæst hjá sjúklingum sem fengu Herceptin samhliða taxan (2,0 %). Reynsla er takmörkuð af samhliða gjöf Herceptin og lágskammta antracyclína sem formeðferð (neoadjuvant) (sjá kafla 4.4).

Þegar Herceptin var gefið eftir lok viðbótarmeðferðar með krabbameinslyfjum sást hjartabilun í NYHA flokki III-IV hjá 0,6% sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð í eitt ár, eftir eftirfylgni með 12 mánaða miðgildislengd. Eftir eftirfylgni með 8 ára miðgildislengd var tíðni alvarlegrar hjartabilunar (NYHA flokkur III & IV) 0,8% og tíðni vægrar vanstarfsemi vinstri slegils, með eða án einkenna 4,6% hjá Herceptin 1 árs meðferðarhópnum í BO16348 rannsókninni. Afturkræfni alvarlegrar hjartabilunar (skilgreind sem a.m.k. tvær mælingar í röð eftir tilvikið sem sýna LVEF gildi  $\geq 50\%$ ) var greinileg hjá 71,4% sjúklinga sem fengu Herceptin. Sýnt var fram á afturkræfni vægrar vanstarfsemi vinstri slegils, með eða án einkenna, hjá 79,5% sjúklinga. U.þ.b. 17 % tilvika hjartakvilla komu fram eftir að meðferð með Herceptin lauk.

Í lykilrannsóknnum á langt gengnu krabbameini og Herceptini í æð var tíðni hjartavanstarfsemi á bilinu 9 % - 12 % þegar Herceptin var gefið ásamt paclitaxel, samanborið við 1 % - 4 % þegar paclitaxel var gefið eitt sér. Tíðni fyrir einlyfjameðferð var 6 % - 9 %. Hæsta tíðni hjartavanstarfsemi kom fram hjá sjúklingum sem fengu Herceptin ásamt anthracyclín/cyclophosphamíð samhliða (27%) og var hún marktækt hærri en fyrir anthracyclín/cyclophosphamíð eitt sér (7 % - 10 %). Í síðari rannsókn með fyrirfram ákveðnu eftirliti með hjartastarfsemi, var tíðni hjartabilunnar með einkennum 2,2 % hjá sjúklingum sem fengu Herceptin og docetaxel, samanborið við 0 % hjá sjúklingum sem fengu docetaxel eitt sér. Flestir sjúklinganna (79 %) sem fengu hjartavanstarfsemi í þessum rannsóknnum urðu betri eftir hefðbundna meðferð við hjartabilun.

### Viðbrögð sem tengjast lyfjagjöfnni

Viðbrögð sem tengjast lyfjagjöf/öfnæmisviðbrögð, svo sem kuldaþrollur og/eða hiti, mæði, lágþrýstingur, hvæsandi öngljóð, berkjukrampi, hraðsláttur, minnkuð súrefnismettun, andnauð, útbrot, ógleði, uppköst og höfuðverkur, komu fram í klínískum rannsóknnum á Herceptin (sjá kafla 4.4). Tíðni viðbragða sem tengdust lyfjagjöf, af öllum alvarleikastigum, var breytileg milli rannsókna og fór það eftir ábendingum, aðferðum við gagnasöfnun og hvort trastuzúmab var gefið samtímis krabbameinslyfjameðferð eða sem einlyfjameðferð.

Bráðaöfnæmislík viðbrögð hafa sést í einstaka tilvikum.

### Eituráhrif á blóð

Daufkyrningafæð með hita, hvítfrumnafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð og daufkyrningafæð voru mjög algengar aukaverkanir. Tíðni prótrombínskorts í blóði er ekki þekkt. Hætta á daufkyrningafæð getur aukist lítillega þegar trastuzúmab er gefið ásamt docetaxeli eftir meðferð með antracyclíni.

## Lungnakvillar

Alvarlegar aukaverkanir í lungum koma fram í tengslum við notkun Herceptin og hafa tengst dauðsföllum. Þessar aukaverkanir eru m.a. íferðir í lungum, brátt andnauðarheilkenni, lungnabólga, bólga í lungum (pneumonitits), fleiðruvökvi, andnauð, bráður lungnabjúgur og skert lungnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

## Lýsing valinna aukaverkana við gjöf lyfsins undir húð

### Viðbrögð sem tengjast lyfjagjöf

Í lykilrannsókninni var tíðni viðbragða sem tengdust lyfjagjöf 37,2 % hjá þeim sem fengu Herceptin í æð og 47,8 % hjá þeim sem fengu Herceptin undir húð; tilkynnt var um alvarlegar aukaverkanir af stigi 3 hjá 2,0 % þeirra sem fengu Herceptin í æð og 1,7 % þeirra sem fengu Herceptin undir húð meðan á meðferðinni stóð; engar aukaverkanir af stigi 4 eða 5 sáu. Öll alvarleg viðbrögð sem tengdust gjöf Herceptin undir húð komu fram þegar docetaxel var gefið samtímis. Algengasta alvarlega aukaverkunin var lyfjaofnæmi.

Meðal almennra aukaverkana voru ofnæmi, lágþrýstingur, hraðsláttur, hósti og mæði. Meðal staðbundinna aukaverkana voru hörundsroði, kláði, bjúgur, útbrot og verkur á stungustað.

### Sýkingar

Tíðni alvarlegra sýkinga (af NCI CTCAE stigi  $\geq 3$ ) var 5,0 % hjá þeim sem fengu Herceptin í æð og 7,1 % hjá þeim sem fengu Herceptin undir húð.

Tíðni aukaverkana sem voru alvarlegar sýkingar (sem flestar komu í ljós vegna innlagnar á sjúkrahús eða framlengingar sjúkrahúsvistar) var 4,4 % hjá þeim sem fengu Herceptin í æð og 8,1 % hjá þeim sem fengu Herceptin undir húð. Munurinn milli lyfjaforma kom aðallega í ljós við viðbótarmeðferð (einlyfjameðferð) og var einkum vegna sýkinga í sárum eftir skurðaðgerðir, en einnig vegna ýmissa annarra sýkinga svo sem sýkinga í öndunarvegi, bráðrar nýra- og skjóðubólgu (pyelonephritis) og blóðsýkinga. Allar aukaverkanir gengu til baka innan að meðaltali 13 daga hjá þeim sem fengu Herceptin í æð og að meðaltali innan 17 daga hjá þeim sem fengu Herceptin undir húð.

### Háþrýstingur

Í lykilrannsókninni BO22227 var tilkynnt um háþrýsting af öllum alvarleikastigum hjá meira en tvöfalt fleiri sjúklingum sem fengu Herceptin undir húð (4,7 % hjá þeim sem fengu Herceptin í æð, borið saman við 9,8 % hjá þeim sem fengu Herceptin undir húð), og var hann einnig alvarlegur (NCI CTCAE stig  $\geq 3$ ) hjá herra hlutfalli sjúklinganna; <1 % hjá þeim sem fengu Herceptin í æð, borið saman við 2,0 % hjá þeim sem fengu Herceptin undir húð. Allir nema einn þeirra sjúklinga sem tilkynntu um alvarlegan háþrýsting höfðu sögu um háþrýsting áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni. Sum alvarleg tilvik háþrýstings urðu þann dag sem inndæling var gefin.

### Ónæmingargeta

Í rannsókninni á formeðferð eða viðbótarmeðferð við brjóstakrabbameini án meinvarpa (BO22227), með miðgildis lengd eftirfylgni sem var meiri en 70 mánuðir, mynduðu 10,1 % (30/296) þeirra sjúklinga sem fengu Herceptin í æð og 15,9 % sjúklinga (47/295) sem fengu Herceptin undir húð mótefni gegn trastuzúmabi. Hlutleysandi mótefni gegn trastuzúmabi greindust í sýnum sem tekin voru eftir upphaf meðferðar hjá 2 af 30 sjúklingum sem fengu Herceptin í æð og hjá 3 af 47 sjúklingum sem fengu Herceptin undir húð. 21,0% sjúklinga sem fengu Herceptin undir húð mynduðu mótefni gegn hjálparefninu hýalúrónídasa (rHuPH20).

Klínískt mikilvægi þessara mótefna er ekki þekkt. Mótefni gegn trastuzúmabi höfðu engin áhrif á lyfjahvörf, virkni (metin sem alger meinafræðileg svörun (pathological Complete Response, [pCR]), lifun án þess að sjúkdómur tæki sig upp að nýju (event-free survival, [EFS])) eða öryggi, metið sem

tíðni viðbragða sem tengdust gjöf Herceptin í æð eða Herceptin undir húð (administration related reactions (ARRs)).

Upplýsingar um aðgerðir til að lágmarka áhættu sem eru í samræmi við áætlun um áhættustjórnun (EU Risk Management Plan) eru í kafla 4.4.

#### Skipt um meðferð úr Herceptin í æð í Herceptin undir húð og öfugt

Í MO22982-rannsókninni voru rannsökuð skipti milli meðferðar með Herceptin í æð og meðferðar með Herceptin undir húð, með það að aðalmarkmiði að meta hvort sjúklingar vildu frekar fá trastuzúmab í æð eða undir húð. Í rannsókninni voru tveir hópar (annar fékk stungulyf undir húð úr hettuglasi en hinn fékk stungulyf undir húð úr lyfjagjafarbúnaði) rannsakaðir í tvískiptri víxlunarrannsókn, þar sem 488 sjúklingum var slembiraðað til að fá aðra hvora eftirtalinna raða af þriggja vikna meðferðarlotum með Herceptin (í æð [lotur 1-4]→ undir húð [lotur 5-8] eða undir húð [lotur 1-4]→ í æð [lotur 5-8]). Sjúklingar höfðu ýmist ekki áður fengið meðferð með Herceptin í æð (20,3%) eða höfðu áður fengið Herceptin í æð (79,7%). Fyrir lotur í æð→ undir húð (stungulyf undir húð úr hettuglasi og stungulyf undir húð úr lyfjagjafarbúnaði samanlagt) var tíðni aukaverkana (af öllum stigum) 53,8% fyrir skiptin (lotur 1-4) samanborið við 56,4% eftir skiptin (lotur 5-8). Fyrir lotur undir húð→ í æð (stungulyf undir húð úr hettuglasi og stungulyf undir húð úr lyfjagjafarbúnaði samanlagt) var tíðni aukaverkana (af öllum stigum) 65,4% fyrir skiptin samanborið við 48,7% eftir skiptin.

Tíðni alvarlegra aukaverkana, aukaverkana af stigi 3 og meðferðarloka vegna aukaverkana var lág (<5%) fyrir skiptin (lotur 1-4) og svipuð tíðninni eftir skiptin (lotur 5-8). Ekki var tilkynnt um neinar aukaverkanir af stigi 4 eða 5.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V\\*](#).

## 4.9 Ofskömmun

Stakir skammtar, allt að 960 mg, af Herceptin til gjafar undir húð einu sér hafa verið gefnir án þess að tilkynnt hafi verið um skaðleg áhrif.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishemjandi lyf, einstofna mótEfni, ATC flokkur: L01XC03

Herceptin til gjafar undir húð inniheldur manna hýalúrónídasa sem framleiddur er með erfðatækni (rHuPH20), en það er ensím sem notað er til að auka dreifingu og frásog lyfja sem gefin eru samtímis undir húð.

Trastuzúmab er raðbrigða manna IgG<sub>1</sub> einstofna mótEfni gegn manna húðþekjuvaxtarþáttaviðtaka 2 (HER2). Yfirtjáning á HER2 finnst í 20-30 % brjóstakrabbameina. Rannsóknir benda til þess að hjá þeim sjúklingum með brjóstakrabbamein þar sem æxli tjá mikið af HER2 sé lifun án sjúkdómseinkenna styttri en hjá þeim sjúklingum með æxli sem yfirtjá ekki HER2. Sá hluti viðtakans sem er utan frumuhimnu (ECD, p105) getur losnað út í blóðið og er hægt að mæla hann í sermissýnum.

## Verkunarháttur

Trastuzúmab binst með mikilli sækni og sértækni við utanfrumuhluta HER2 viðtakans nálægt frumuhimninni. Binding trastuzúmabs við HER2 kemur í veg fyrir virkjun HER2 viðtakans og hindrar bindils/ hvata-óháða (ligand independent) boðmiðlun HER2. Fyrir vikið hefur verið sýnt fram á, bæði í *in vitro* mælingu og hjá dýrum, að trastuzúmab hamlar frumuskiptingu æxlisfruma í mönnum sem tjá mikið af HER2. Að auki er trastuzúmab öflugur milliliður mótfnaháðra frumu-milliliða frumudráps (ADCC). *In vitro* hefur verið sýnt fram á að trastuzúmab-milliliðað ADCC beiti sér fremur gegn krabbameinsfrumum með yfirtjáningu af HER2 en krabbameinsfrumum sem ekki tjá mikið af HER2.

## Greining HER2 yfirtjáningar eða HER2 genamögnunar

*Greining HER2 yfirtjáningar eða HER2 genamögnunar hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein* Herceptin á einungis að nota hjá sjúklingum sem hafa æxli sem yfirtjá HER2 eða hafa HER2 genamögnun sem ákvörðuð er með nákvæmri og gildaðri mæliaðferð. HER2 yfirtjáningu á að mæla með vefjalitun (IHC) á föstum æxlum (sjá kafla 4.4). HER2 genamögnun á að mæla með FISH (fluorescence *in situ* hybridisation) eða CISH (chromogenic *in situ* hybridisation) á föstum æxlum. Sjúklingar eru ákjósanlegir fyrir Herceptin meðferð ef þeir yfirtjá HER2 eins og lýst er við stig 3+ skv. IHC eða fá jákvæða FISH eða CISH niðurstöðu.

Til þess að tryggja nákvæmar niðurstöður sem hægt er að fá aftur fram, verður að gera prófunina á sérhæfðum rannsóknarstofum sem geta tryggt vottun prófunaraðferðarinnar.

Ráðlagt stigakerfi til þess að meta IHC litamynstur er eins og fram kemur í töflu 2:

Tafla 2: Ráðlagt stigunarkerfi til að meta IHC litamynstur

Stig	Litamynstur	Mat á yfirtjáningu HER2
0	Enginn litur finnst eða himnulitun kemur fram hjá < 10 % æxlisfrumna	Neikvætt
1+	Dauf/naumlega merkjanleg himnulitun greinist í > 10 % æxlisfrumna. Frumurnar litast aðeins á hluta himnunnar	Neikvætt
2+	Væg eða miðlungi mikil heildar himnulitun greinist í > 10 % æxlisfrumna	Óvisst
3+	Mikil, alger himnulitun greinist í > 10 % æxlisfrumna	Jákvætt

Almennt er FISH álitid jákvætt ef hlutfall fjölda HER2 genaeyntaka í æxlisfrumu á móti fjölda eyntaka af litningi 17 er meira eða sama sem 2, eða ef fleiri en 4 eyntök af HER2 genum finnast í hverri æxlisfrumu ef ekki er notaður samanburður við litning 17.

Almennt er CISH álitid jákvætt ef fleiri en 5 eyntök eru af HER2 geni í hverjum kjarna í meira en 50 % æxlisfruma.

Fyrir frekari upplýsingar um framkvæmd mælinga og túlkun þeirra er vísað til fylgiseðla fyrir gildaðar FISH og CISH mæliaðferðir. Opinberar ráðleggingar um HER2 prófanir geta einnig átt við.

Ef aðrar aðferðir eru notaðar til þess að meta HER2 prótein eða genatjáningu á greiningin einungis að fara fram hjá rannsóknarstofum sem veita fullnægjandi fyrsta flokks þjónustu með gilduðum aðferðum. Slíkar aðferðir þurfa augljóslega að vera nákvæmar og nægilega ítarlegar til þess að sýna fram á yfirtjáningu á HER2 og þurfa að geta greint á milli miðlungs (samsvarandi 2+) og mikillar (samsvarandi 3+) yfirtjáningar HER2.

## Klínísk verkun og öryggi

### Brióstakrabbamein með meinvörpum

#### *Innrennsli*

Herceptin hefur verið notað í klínískum rannsóknum sem einlyfjameðferð hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum þar sem æxli yfirtjá HER2 og þar sem ein eða fleiri lyfjameðferð hafa ekki borið árangur (Herceptin eitt).

Herceptin hefur einnig verið notað í samsetningu með paclitaxeli eða docetaxeli til meðferðar hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið lyfjameðferð gegn brjóstakrabbameini með meinvörpum. Sjúklingar sem áður höfðu fengið viðbótar lyfjameðferð byggða á antracyklíni voru meðhöndlaðir með paclitaxeli (175 mg/m<sup>2</sup> innrennsli á 3 klukkustundum) með eða án Herceptin. Í lykilrannsókn með docetaxeli (100 mg/m<sup>2</sup> í innrennsli á 1 klukkustund) með eða án Herceptin höfðu 60 % sjúklinganna fengið áður viðbótar lyfjameðferð byggða á antracyklíni. Sjúklingar voru meðhöndlaðir með Herceptin þar til sjúkdómurinn versnaði.

Virgni Herceptin hefur ekki verið rannsökuð í samsetningu með paclitaxeli hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið viðbótar antracyklín áður. Hins vegar hafði Herceptin ásamt docetaxeli virkni hjá sjúklingum, hvort sem þeir höfðu áður fengið viðbótar antracyklín eða ekki.

Við prófunaraðferð fyrir yfirtjáningu á HER2 sem er notuð til þess að ákvarða meðferðarhæfni sjúklinga í lykilrannsókn á Herceptin einlyfjameðferð og Herceptin ásamt paclitaxeli í klínískum rannsóknum var notuð vefjalitun (IHC) til að finna HER2 úr ákveðnum bót úr brjóstæxlinu þar sem notuð voru einstofna nagdýramótefnin CB11 og 4D5. Æxlisvefirnir voru geymdir í formalíni eða Bouins festi (fixative). Þessar klínísku prófunartilraunir í rannsóknarskyni voru framkvæmdar í miðlægri rannsóknarstofu og notaður var kvarði 0 til 3+. Sjúklingar flokkaðir með litastig 2+ eða 3+ voru hafðir með en þeir sem höfðu litastig 0 eða 1+ voru útilokaðir. Meira en 70 % sjúklinga sem voru prófaðir sýndu 3+ yfirtjáningu. Niðurstöðurnar benda til þess að ávinningur sé meiri meðal sjúklinga með hærri stig HER2 yfirtjáningar (3+).

Aðal rannsóknaraðferðin til þess að ákvarða jákvætt HER2 í lykilrannsókn á docetaxeli, með eða án Herceptin, var vefjalitun. Minnihluti sjúklinga var rannsakaður með því að nota merkingu með flúrljómun (fluorescence *in situ* hybridization, FISH). Í þessari rannsókn höfðu 87 % sjúklinga sem tóku þátt sjúkdóm sem var IHC3+ og 95 % sjúklinga sem tóku þátt höfðu sjúkdóm sem var IHC3+ og/eða FISH-jákvæður.

Vikuleg skömmtun fyrir brjóstakrabbamein með meinvörpum

Niðurstöður á virkni úr rannsóknum einlyfjameðferðar og samsettrar meðferðar eru teknar saman í Töflu 3:

Tafla 3: Niðurstöður varðandi virkni úr rannsóknum á einlyfjameðferð og samsettri meðferð

Mælistuðlar	Einlyfjameðferð	Samsett meðferð			
	Herceptin <sup>1</sup>	Herceptin ásamt paclitaxel <sup>2</sup>	Paclitaxel <sup>2</sup>	Herceptin ásamt docetaxel <sup>3</sup>	Docetaxel <sup>3</sup>
	N = 172	N = 68	N = 77	N = 92	N = 94
<b>Svörunarhlutfall (95% öryggismörk)</b>	18% (13 – 25)	49% (36 – 61)	17% (9 – 27)	61% (50 – 71)	34% (25 – 45)
<b>Miðgildi svörunarlengdar (mánuðir) (95% öryggismörk)</b>	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)
<b>Miðgildi TTP (mánuðir) (95% öryggismörk)</b>	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)
<b>Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% öryggismörk)</b>	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 = tími að versnun; „ne“ þýðir að ekki var hægt að meta eða ekki var komið að því

1. Rannsókn H0649g: IHC3+ hlutmengi

2. Rannsókn H0648g: IHC3+ hlutmengi

3. Rannsókn M77001: Fullt greiningarmengi (meðferð áætluð (intent to treat)), 24 mánaða niðurstöður

#### Samsett meðferð með Herceptin og anastrozólí

Herceptin hefur verið rannsakað í samsetningu með anastrozólí sem fyrsta meðferð hjá sjúklingum eftir tíðahvörf við brjóstakrabbameini með meinvörpum með HER2 oftjáningu sem er hormónajákvætt (þ.e. estrógen-viðtaka (ER) og/eða prógesterón-viðtaka (PR)). Gildi fyrir lifun án versunar sjúkdóms tvöfaldaðist í hópnum sem fékk Herceptin ásamt anastrozólí samanborið við anastrozól (4,8 mánuðir á móti 2,4 mánuðum). Önnur mæligildi sem sýndu framfarir hjá hópnum sem fékk samsetta meðferð voru fyrir heildarsvörun (16,5 % á móti 6,7 %); klínískt ávinningshlutfall (42,7 % á móti 27,9 %); tíma að versnun (4,8 mánuðir á móti 2,4 mánuðum). Ekki var hægt að sjá mun á tíma fram að svörun og lengd svörunar á milli þessara hópa. Miðgildi fyrir heildarlifun jókst um 4,6 mánuði hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð. Munurinn var ekki tölfræðilega martækur en hins vegar skipti um helmingur sjúklingana í hópnum sem fékk anastrozól eitt sér yfir á meðferðina sem innihélt einnig Herceptin eftir versnun sjúkdómsins.

*Þriggja vikna skömmun fyrir brjóstakrabbamein með meinvörpum*

Niðurstöður á virkni úr rannsóknum á einlyfjameðferð án samanburðar og samsettri meðferð án samanburðar eru teknar saman í töflu 4:

Tafla 4: Niðurstöður varðandi virkni úr rannsóknum á einlyfjameðferð og samsettri meðferð án samanburðar

Mælistuðlar	Einlyfjameðferð		Samsett meðferð	
	Herceptin <sup>1</sup> N=105	Herceptin <sup>2</sup> N=72	Herceptin ásamt paclitaxel <sup>3</sup> N=32	Herceptin ásamt docetaxel <sup>4</sup> N=110
<b>Svörunarhlutfall (95% öryggismörk)</b>	24% (15 - 35)	27% (14 - 43)	59% (41-76)	73% (63-81)
<b>Miðgildi svörunarlengdar (mánuðir) (á bilinu)</b>	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
<b>Miðgildi TTP (mánuðir) (95% öryggismörk)</b>	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11-16)
<b>Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% öryggismörk)</b>	ne	ne	ne	47,3 (32-ne)

TTP = tími að versnun; „ne“ þýðir að ekki var hægt að meta eða ekki var komið að því

1. Rannsókn WO16229: hleðsluskammtur 8 mg/kg, fylgt eftir með 6 mg/kg 3 vikna áætlun
2. Rannsókn MO16982: hleðsluskammtur 6 mg/kg á viku x 3; fylgt eftir með 6 mg/kg 3 vikna áætlun
3. Rannsókn BO15935
4. Rannsókn MO16419

*Staðsetning versnunar*

Tíðni versnunar í lifur lækkaði marktækt hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með Herceptin og paclitaxel, borið saman við þá sem einungis fengu meðferð með paclitaxeli (21,8% borið saman við 45,7%; p=0,004). Fleiri sjúklingum sem fengu meðferð með Herceptin og paclitaxeli versnaði í miðtaugakerfi en þeim sem einungis fengu meðferð með paclitaxeli (12,6% borið saman við 6,5%; p=0,377).

## Brjóstakrabbamein án meinvarpa (viðbótarmeðferð)

### *Innrennslistlyf*

Brjóstakrabbamein án meinvarpa er skilgreint sem fyrsta stigs ífarandi krabbamein í brjósti án meinvarpa. Herceptin var rannsakað sem viðbótarmeðferð í 4 stórum fjölsetra, slembiröðuðum rannsóknum:

- BO16348 rannsóknin var hönnuð til þess að bera eins árs og tveggja ára meðferð með skömmtum á þriggja vikna fresti af Herceptin saman við eftirlit með sjúklingum með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein án meinvarpa eftir skurðaðgerð, viðurkennda lyfjameðferð og geislameðferð (ef við átti). Að auki var tveggja ára meðferð með Herceptin borin saman við eins árs meðferð með Herceptin. Sjúklingum í Herceptin hópnun var gefinn hleðsluskammtur í upphafi sem nam 8 mg/kg, fylgt eftir með 6 mg/kg á þriggja vikna fresti í eitt eða tvö ár.
- NSABP B-31 og NCCTG N9831 rannsóknirnar, en niðurstöður þeirra voru greindar sameiginlega, voru hannaðar til þess að rannsaka klínískt notagildi Herceptin meðferðar samhliða paclitaxeli eftir AC krabbameinslyfjameðferð, að auki voru áhrif þess að bæta Herceptin meðferð við á eftir AC→P krabbameinslyfjameðferð hjá sjúklingum með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein án meinvarpa eftir skurðaðgerð rannsökuð í NCCTG N9831 rannsókninni.
- BCIRG 006 rannsóknin var hönnuð til þess að rannsaka áhrif Herceptin meðferðar samhliða docetaxeli, annaðhvort eftir AC krabbameinslyfjameðferð eða samhliða docetaxeli og carboplatíni hjá sjúklingum með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein án meinvarpa, eftir skurðaðgerð.

Brjóstakrabbamein án meinvarpa í BO16348 rannsókninni var afmarkað við skurðtækt, fyrsta stigs, ífarandi, kirtilkrabbamein í brjósti, með jákvæða eitla í holhönd eða neikvæða eitla í holhönd ef æxli eru að minnsta kosti 1 cm í þvermál.

Í sameiginlegri greiningu niðurstaðna úr NSABP B-31 og NCCTG N9831 rannsóknunum var brjóstakrabbamein án meinvarpa afmarkað við konur með skurðtækt brjóstakrabbamein með mikilli áhættu, skilgreint sem HER2-jákvætt og með jákvæða eitla í holhönd eða sem HER2-jákvætt með neikvæða eitla í holhönd og einkenni mikillar áhættu (æxlisstærð > 1 cm og ER-neikvætt eða æxlisstærð > 2 cm, óháð hormónastöðu).

Í BCIRG 006 rannsókninni var HER2-jákvætt brjóstakrabbamein án meinvarpa skilgreint sem annaðhvort sjúklingar með jákvæða eitla eða sjúklingar með neikvæða eitla en í mikilli áhættu, með neikvæða (pN0) eitlastöðu og a.m.k. 1 eftirtalinna þátta: æxlisstærð meiri en 2 cm, estrógen viðtaka og prógesteron viðtaka neikvætt, vefjafræðileg og/eða kjarnastigun 2-3, eða aldur < 35 ára).

Niðurstöður á virkni úr BO16348 rannsókninni eftir eftirfylgni að miðgildislengd 12 mánuðir\* eða 8 ár\*\* koma fram í töflu 5:

Tafla 5: Niðurstöður varðandi virkni úr BO16348 rannsókninni

Mælibreyta	Eftirfylgni að miðgildislengd 12 mánuðir*		Eftirfylgni að miðgildislengd 8 ár**	
	Eftirlit N=1693	Herceptin 1 ár N = 1693	Eftirlit N= 1697***	Herceptin 1 ár N = 1702***
Lifun án sjúkdóms				
- Fjöldi sjúklinga með tilvik	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Fjöldi sjúklinga án tilviks	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
P-gildi borið saman við eftirlit	< 0,0001		< 0,0001	
Áhættuhlutfall borið saman við eftirlit	0,54		0,76	
Lifun án endurkomu sjúkdóms				
- Fjöldi sjúklinga með tilvik	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Fjöldi sjúklinga án tilviks	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
P-gildi borið saman við eftirlit	< 0,0001		< 0,0001	
Áhættuhlutfall borið saman við eftirlit	0,51		0,73	
Lifun án fjarlæggra meinvarpa				
- Fjöldi sjúklinga með tilvik	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Fjöldi sjúklinga án tilviks	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
P-gildi borið saman við eftirlit	< 0,0001		< 0,0001	
Áhættuhlutfall borið saman við eftirlit	0,50		0,76	
Heildarlifun (andlát)				
- Fjöldi sjúklinga með tilvik	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Fjöldi sjúklinga án tilviks	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
P-gildi borið saman við eftirlit	0,24		0,0005	
Áhættuhlutfall borið saman við eftirlit	0,75		0,76	

\* Sameiginlega aðalmælibreytan lifun án sjúkdóms eftir 1 ár, borið saman við eftirlit, náði fyrir fram skilgreindum tölfræðilegum mörkum

\*\* Lokagreining (þ.m.t. víxlun 52% sjúklinga úr hópnum sem var undir eftirliti yfir í hópinn sem fékk Herceptin)

\*\*\* Misræmi er í heildarfjölda vegna lítils fjölda sjúklinga sem var slembiraðað eftir lokadagsetningu fyrir greiningu á eftirfylgni að miðgildislengd 12 mánuðir

Niðurstöður varðandi virkni úr áfangagreiningu á virkni náðu fyrir fram skilgreindum tölfræðilegum mörkum fyrir samanburð á 1 árs meðferð með Herceptin og eingöngu eftirliti. Eftir eftirfylgni að miðgildislengd 12 mánuðir var áhættuhlutfall fyrir lifun án sjúkdóms 0,54 (95% öryggismörk 0,44; 0,67), sem sýnir afgerandi ávinning sem nemur 7,6 af hundraði (85,8 % á móti 78,2 %) hvað varðar lifun án sjúkdóms í 2 ár, Herceptin hópnum í hag.

Lokagreining var framkvæmd eftir eftirfylgni að miðgildislengd 8 ár og sýndi hún að meðferð með Herceptin í 1 ár tengist 24% minnkun á áhættu, borið saman við eftirlit eingöngu (áhættuhlutfall=0,76; 95% öryggismörk 0,67; 0,86). Það sýnir afgerandi ávinning sem nemur 6,4 af hundraði hvað varðar lifun án sjúkdóms í 8 ár, hópnum sem fékk meðferð með Herceptin í 1 ár í hag.

Í lokagreiningunni kom ekki í ljós ávinningur af því að lengja meðferð með Herceptin í tvö ár, umfram meðferð í 1 ár [áhættuhlutfall fyrir lifun án sjúkdóms hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla, fyrir 2 ár borið saman við 1 ár=0,99 (95% öryggismörk: 0,87; 1,13), p-gildi=0,90 og áhættuhlutfall fyrir

heildarlifun=0,98 (0,83; 1,15); p-gildi=0,78]. Tíðni hjartavanstarfsemi án einkenna var aukin hjá hópnum sem fékk meðferð í 2 ár (8,1%, borið saman við 4,6% hjá hópnum sem fékk meðferð í 1 ár). Fleiri sjúklingar fengu a.m.k. eina 3. eða 4. stigs aukaverkun í hópnum sem fékk meðferð í 2 ár (20,4%) en í hópnum sem fékk meðferð í 1 ár (16,3%).

Í NSABP B-31 og NCCTG N9831 rannsóknunum var Herceptin gefið samhliða paclitaxeli, eftir AC krabbameinslyfjameðferð.

Doxorubicín og cýklófosfamíð voru gefin samtímis sem hér segir:

- doxorubicín með inndælingu í bláæð, 60 mg/m<sup>2</sup>, 4 lotur á 3 vikna fresti.
- cýklófosfamíð í bláæð, 600 mg/m<sup>2</sup> á 30 mínútum, 4 lotur á 3 vikna fresti.

Paclitaxel var gefið ásamt Herceptini sem hér segir:

- paclitaxel í bláæð - 80 mg/m<sup>2</sup> sem samfelld innrennsli í bláæð, gefið vikulega í 12 vikur eða
- paclitaxel í bláæð - 175 mg/m<sup>2</sup> sem samfelld innrennsli í bláæð, gefið á 3 vikna fresti í 4 lotum (á fyrsta degi hvers lotu)

Niðurstöður varðandi virkni, úr sameiginlegri greiningu NSABP B-31 og NCCTG 9831 rannsókna á þeim tíma sem endanleg greining var gerð á lifun án sjúkdóms\*, eru dregnar saman í töflu 6. Miðgildislengd eftirfylgni var 1,8 ár fyrir sjúklinga í AC→P hóp og 2,0 ár fyrir sjúklinga í AC→PH hóp:

Tafla 6: Samantekt á niðurstöðum varðandi virkni úr sameiginlegri greiningu NSABP B-31 og NCCTG N9831 rannsókna á þeim tíma sem endanleg greining var gerð á lifun án sjúkdóms\*

Mælibreyta	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Áhættuhlutfall á móti AC→P (95% CI) p-gildi
Lifun án sjúkdóms Fjöldi sjúklinga með tilvik (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p<0.0001
Endurkoma fjarlæggra meinvarpa Fjöldi sjúklinga með tilvik	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p<0.0001
Dauðsföll (heildarlifun): Fjöldi sjúklinga með tilvik	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) P=0.014**

A: doxorubicín; C: cýklófosfamíð; P: paclitaxel; H: trastúzumab

\* Eftir eftirfylgni að miðgildislengd 1,8 ár fyrir sjúklinga í AC→P hópnum og 2,0 ár fyrir sjúklinga í AC→PH hópnum

\*\* p-gildi fyrir heildarlifun fór ekki yfir fyrir fram skilgreind tölfræðileg mörk fyrir samanburð á AC→PH og AC→P

Fyrir aðalendapunkt, lifun án sjúkdóms, olli viðbót Herceptin við meðferð með paclitaxeli 52% minnkun á hættu á endurkomu sjúkdóms. Áhættuhlutfallið samsvarar raunhækkun um 11,8 prósentustig (87,2 % á móti 75,4 %) í 3 ára lifun án sjúkdóms, AC→PH (Herceptin) hópnum í vil. Greining á lifun án sjúkdóms, við uppfærslu niðurstaðna varðandi öryggi eftir eftirfylgni að miðgildislengd 3,5-3,8 ár, staðfesti þá stærðargráðu ávinnings sem sást í lokagreiningu á lifun án sjúkdóms. Þrátt fyrir að skipt hafi verið yfir í Herceptin í samanburðarhópnum olli viðbót Herceptin við meðferð með paclitaxeli 52% minnkun á hættu á endurupptöku sjúkdóms. Viðbót Herceptin við meðferð með paclitaxeli olli einnig 37% minnkun á dánarlíkum.

Fyrir fram ákveðin lokagreining á heildarlifun úr sameiginlegri greiningu NSABP B-31 og NCCTG N9831 rannsóknanna var gerð þegar 707 dauðsföll höfðu orðið (miðgildislengd eftirfylgni 8,3 ár fyrir sjúklinga í AC→PH hópnum). Meðferð með AC→PH leiddi til tölfræðilega marktæks ávinnings í heildarlifun borið saman við AC→P (lagskipt áhættuhlutfall=0,64; 95% öryggismörk [0,55; 0,74]; log-rank p-gildi <0,0001). Eftir 8 ár var lifunartíðni metin 86,9% í AC→PH hópnum og 79,4% í AC→P hópnum, sem er heildarávinningur sem nemur 7,4% (95% öryggismörk 4,9%; 10,0%).

Niðurstöður úr lokagreiningu á heildarlifun úr sameiginlegri greiningu NSABP B-31 og NCCTG N9831 rannsóknanna eru teknar saman í töflu 7 hér fyrir neðan:

Tafla 7: Lokagreining á heildarlifun úr sameiginlegri greiningu NSABP B-31 og NCCTG N9831 rannsóknanna

Mælibreyta	AC→P (N=2032)	AC→PH (N=2031)	p-gildi fyrir samanburð við AC→P	Áhættuhlutfall fyrir samanburð við AC→P (95% CI)
Dauðsföll (heildarlifun): Fjöldi sjúklinga með tilvik (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

A: doxorúbicín; C: cýklófosfamíð; P: paclitaxel; H: trastúzumab

Greining á lifun án sjúkdóms var framkvæmd við lokagreiningu á heildarlifun úr samanlagðri greiningu á rannsóknun um NSABP B-31 og NCCTG N9831. Uppfærðar rannsóknarniðurstöður á lifun án sjúkdóms (lagskipt áhættuhlutfall= 0,61; 95% öryggismörk [0,54, 0,69]) sýndu svipaðan ávinning á lifun án sjúkdóms í samanburði við upphaflegu greininguna á lifun án sjúkdóms, þrátt fyrir að 24,8% sjúklinga í AC→P hópnum hafi færst yfir í Herceptin hóp. Eftir 8 ár var lifunartíðni án sjúkdóms metin 77,2% (95% öryggishlutfall: 75,4, 79,1) í AC→PH hópnum, sem er heildarávinningur sem nemur 11,8% í samanburði við AC→P hópinn.

Í BCIRG 006 rannsókninni var Herceptin gefið annaðhvort samhliða docetaxeli, eftir AC krabbameinslyfjameðferð (AC→DH) eða samhliða docetaxeli og carbóplatíni (DCarbH).

Docetaxel var gefið sem hér segir:

- docetaxel í bláæð – 100 mg/m<sup>2</sup> sem innrennsli í bláæð á 1 klukkustund, gefið á 3 vikna fresti í 4 lotum (á 2. degi fyrstu docetaxel lotu, síðan á 1. degi í síðari lotum)

eða

- docetaxel í bláæð - 75 mg/m<sup>2</sup> sem innrennsli í bláæð á 1 klukkustund, gefið á 3 vikna fresti í 6 lotum (á 2. degi fyrstu lotu, síðan á 1. degi í síðari lotum)

sem fylgt var eftir af:

- carbóplatín – markgildi AUC = 6 mg/ml/mín, gefið með innrennsli í æð á 30-60 mínútum, endurtekið á 3 vikna fresti, alls sex lotur

Herceptin var gefið vikulega ásamt krabbameinslyfjameðferð og síðan á þriggja vikna fresti, alls í 52 vikur.

Niðurstöður varðandi virkni úr BCIRG 006 rannsókninni eru teknar saman í töflum 8 og 9.

Miðgildislengd eftirfylgni var 2,9 ár í AC→D hópnum og 3,0 ár í AC→DH og DCarbH hópnum.

Tafla 8: Yfirlit yfir niðurstöður varðandi virkni í BCIRG 006 rannsókninni AC→D versus AC→DH

Mælibreyta	AC→D (N=1073)	AC→DH (N=1074)	Áhættuhlutfall á móti AC→D (95% CI) p-gildi
Lifun án sjúkdóms Fjöldi sjúklinga með tilvik	195	134	0,61 (0,49; 0,77) P<0.0001
Endurkoma fjarlæggra meinvarpa Fjöldi sjúklinga með tilvik	144	95	0,59 (0,46; 0,77) P<0.0001
Dauðsföll (heildarlifun): Fjöldi sjúklinga með tilvik	80	49	0,58 (0,40; 0,83) P=0.0024

AC→D = doxórubicín ásamt cyklófosfamíði, fylgt eftir af docetaxeli; AC→DH = doxórubicín ásamt cyklófosfamíði, fylgt eftir af docetaxeli ásamt trastúzumabi; CI = öryggismörk

Tafla 9: Yfirlit yfir niðurstöður varðandi virkni í BCIRG 006 rannsókninni AC→D á móti DCarbH

Mælibreyta	AC→D (N=1073)	DCarbH (N=1074)	Áhættuhlutfall á móti AC→D (95% CI) p-gildi
Lifun án sjúkdóms Fjöldi sjúklinga með tilvik	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p=0.0003
Endurkoma fjarlæggra meinvarpa Fjöldi sjúklinga með tilvik	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p=0.0008
Dauðsföll (heildarlifun): Fjöldi sjúklinga með tilvik	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p=0.0182

AC→D = doxórubicín ásamt cyklófosfamíði, fylgt eftir af docetaxeli; DCarbH = docetaxel, carbóplatín og trastúzumab; CI = öryggismörk

Fyrir aðalendapunkt í BCIRG 006 rannsókninni, lifun án sjúkdóms, samsvarar áhættuhlutfallið raunhækkun um 5,8 prósentustig (86,7 % á móti 80,9 %) í 3 ára lifun án sjúkdóms, AC→DH (Herceptin) hópnum í vil og um 4,6 prósentustig (85,5 % á móti 80,9 %) DCarbH (Herceptin) hópnum í vil, borið saman við AC→D.

Í BCIRG 006 rannsókninni höfðu 213 af 1075 sjúklingum í DCarbH (TCH) hópnum, 221 af 1074 sjúklingum í AC@ DH (AC@ TH) hópnum og 217 af 1073 sjúklingum í AC→D (AC@ T) hópnum Karnofsky færnistig ≤90 (annaðhvort 80 eða 90). Enginn ávinningur varðandi lifun án sjúkdóms sást hjá þessum undirhópi sjúklinga (áhættuhlutfall = 1,16, 95% CI [0,73; 1,83] fyrir DCarbH (TCH) borið saman við AC@ D (AC@ T); áhættuhlutfall 0,97, 95% CI [0,60, 1,55] fyrir AC@ DH (AC@ TH) borið saman við AC@ D).

Að auki var gerð könnunargreining á niðurstöðum úr tengdu klínísku rannsóknunum NSABP B-31/NCCTG N9831\* og BCIRG006 sem tekur saman tilfelli um lifun án sjúkdóms og hjartatilfelli með einkennum, niðurstöður er að finna í töflu 10:

Tafla 10: Niðurstöður sameiginlegrar post-hoc könnunargreiningar á klínísku rannsóknunum NSABP B-31/NCCTG N9831\* og BCIRG006, þar sem tekin eru saman tilfelli um lifun án sjúkdóms og hjartatilfelli með einkennum

	<u>AC® PH</u> (vs. AC® P) (NSABP B-31 og NCCTG B9831)*	<u>AC® DH</u> (vs. AC® D) (BCIRG 006)	<u>DcarbH</u> (vs. AC® D) (BCIRG 006)
Aðalgreining á verkun DFS áhættuhlutfall (95% CI) p-gildi	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
Greining á langtíma eftirfylgni með verkun** DFS áhættuhlutfall (95% CI) p-gildi	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
Könnunargreining með lifun án sjúkdóms og hjärtatilfelli með einkennum Langtíma eftirfylgni** Áhættuhlutfall (95% CI)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: Doxórúbisín; C: Cýklófosfamíð; P: Paclitaxel; D: Docetaxel; Carb: Carboplatín; H: Trastúzumab  
CI= öryggismörk

\* Á þeim tíma sem endanleg greining var gerð á lifun án sjúkdóms. Miðgildislengd eftirfylgni var 1,8 ár fyrir sjúklinga í AC→P hópnum og 2,0 ár fyrir sjúklinga í AC→PH hópnum

\*\*Miðgildi fyrir langtíma eftirfylgni á sameiginlegri greiningu á klínískum rannsóknum var 8,3 ár (á bilinu: 0,1 to 12,1) fyrir AC→PH hópinn og 7,9 ár (á bilinu: 0,0 til 12,2) fyrir AC→P hópinn. Miðgildi fyrir langtíma eftirfylgni fyrir BCIRG 006 rannsóknina var 10,3 ár bæði í AC→D hópi (á bilinu: 0,0 til 12,6) og DcarbH hópi (á bilinu: 0,0 til 13,1), og var 10,4 ár (á bilinu: 0,0 til 12,7 ár) í AC→DH hópnum.

### Brjóstakrabbamein án meinvarpa (formeðferð-viðbótarmeðferð)

#### *Innrennsliislyf*

Enn sem komið er eru engar tiltækar niðurstöður sem bera saman verkun Herceptin ásamt krabbameinslyfjameðferð sem viðbótarmeðferð og Herceptin ásamt krabbameinslyfjameðferð í formeðferð/viðbótarmeðferð.

MO16432 rannsóknin beindist að formeðferð og viðbótarmeðferð og var slembiröðuð fjölsetra rannsókn, hönnuð til að rannsaka klíníska verkun samtímis gjafar Herceptin og forkrabbameinslyfjameðferðar sem innihélt bæði antracyklín og taxan fylgt eftir með viðbótarmeðferð með Herceptin í allt að 1 árs samtals meðferðarlengd. Inn í rannsóknina voru teknir sjúklingar með nýlega greint staðbundið langt gengið brjóstakrabbamein (Stig III) eða brjóstakrabbamein með bólgu án meinvarpa. Sjúklingum með HER2+ æxli var slembiraðað til að fá annaðhvort forkrabbameinslyfjameðferð ásamt formeðferð og viðbótarmeðferð með Herceptin, eða eingöngu forkrabbameinslyfjameðferð.

Í MO16432 rannsókninni var Herceptin (8 mg/kg hleðsluskammtur, fylgt eftir með 6 mg/kg viðhaldsskammti á 3ja vikna fresti) gefið ásamt 10 lotum af forkrabbameinslyfjameðferð sem hér segir:

- Doxórúbisín 60 mg/m<sup>2</sup> ásamt paclitaxel 150 mg/m<sup>2</sup> gefið í 3 lotur með 3 vikna millibili,

sem var fylgt eftir með

- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> gefið í 4 lotur með 3 vikna millibili,

sem var fylgt eftir með

- CMF á degi 1 og 8 í 3 lotur með 4 vikna millibili

sem eftir skurðaðgerð var fylgt eftir með

- meðferðarlotum af viðbótarmeðferð með Herceptin (bætt við til að ljúka 1 árs meðferð)

Niðurstöður MO16432 rannsóknarinnar varðandi virkni eru teknar saman í töflu 11. Miðgildislengd eftirfylgni í hópnum sem fékk Herceptin var 3,8 ár.

Tafla 11: Niðurstöður varðandi virkni úr MO16432 rannsókninni

Mælibreyta	Krabbameinslyf + Herceptin (n=115)	Eingöngu krabbameinslyf (n=116)	
Lifun án sjúkdómstilvika			Áhættuhlutfall (95% öryggismörk) 0,65 (0,44, 0,96) p=0,0275
Fjöldi sjúklinga með sjúkdómstilvik	46	59	
Heildarhlutfall meinafræðilegrar svörunar * (95% öryggismörk)	40% (31,0, 49,6)	20,7% (13,7, 29,2)	P=0,0014
Heildar lifun			Áhættuhlutfall (95% öryggismörk) 0,59 (0,35, 1,02) p=0,0555
Fjöldi sjúklinga með sjúkdómstilvik	22	33	

\* Skilgreint sem ekkert ífarandi krabbamein í eitlum í brjósti eða holhönd

Áætlaður var 13 prósentustiga (65 % borið saman við 52 %) ávinningur Herceptin í vil varðandi 3ja ára lifun án sjúkdómstilvika.

#### *Stungulyf til notkunar undir húð*

BO2227 rannsóknin var hönnuð til að sýna fram á að meðferð með Herceptin sem gefið er undir húð væri ekki lakari kostur en meðferð með Herceptin í æð, samkvæmt helstu sameiginlegu lyfjahvarfabreytum (lágildi þéttni trastuzúmabs (C<sub>trough</sub>) fyrir skammt í meðferðarlotu 8) og mælibreytum fyrir virkni (tíðni algerrar meinafræðilegrar svörunar (pathological complete response, pCR) við endanlega skurðaðgerð (definitive surgery)). Alls fengu 595 sjúklingar með HER2-jákvætt, skurðtækt eða staðbundið langt gengið brjóstakrabbamein, þ.m.t. brjóstakrabbamein með bólgu, átta meðferðarlotur með annaðhvort Herceptin innrennslyfi eða Herceptin stungulyfi, samtímis krabbameinslyfjameðferð (4 lotur af docetaxeli, 75 mg/m<sup>2</sup> innrennsli í bláæð, fylgt eftir með 4 lotum af FEC [5-Flúorúrácíl, 500 mg/m<sup>2</sup>; epirúbicín, 75 mg/m<sup>2</sup>; cýklófosfamíd, 500 mg/m<sup>2</sup>, öll lyf gefin sem hleðsluskammtur eða innrennsli í bláæð]), síðan fylgt eftir með skurðaðgerð og meðferð haldið áfram með Herceptin innrennslyfi eða Herceptin stungulyfi samkvæmt upphaflegri slambiröðun í 10 meðferðarlotur til viðbótar, og stóð meðferðin alls í eitt ár.

Greining á sameiginlegri aðalmælibreytu, algerri meinafræðilegri svörun (pathological Complete Response, pCR), sem skilgreind var sem engar ífarandi æxlisfrumur í brjósti, sýndi tíðnina 40,7 % (95 % öryggismörk: 34,7; 46,9) hjá hópnum sem fékk Herceptin í æð og 45,4 % (95 % öryggismörk: 39,2 %; 51,7 %) hjá hópnum sem fékk Herceptin undir húð, munurinn var 4,7% Herceptin stungulyfi í hag. Lægri mörk einhliða 97,5 % öryggisbils fyrir mun á pCR tíðni var -4,0, sem staðfestir að Herceptin stungulyf sé ekki lakari kostur varðandi sameiginlegu aðalmælibreyturnar

Tafla 12: Samantekt á algerri meinafræðilegri svörun (pCR)

	Herceptin í æð (IV) (N = 263)	Herceptin undir húð (SC) (N=260)
pCR (engar ífarandi æxlisfrumur í brjósti)	107 (40,7%)	118 (45,4%)
Svara ekki	156 (59,3%)	142 (54,6%)
Nákvæm 95% öryggismörk fyrir tíðni pCR*	(34,7; 46,9)	(39,2; 51,7)
Munur á pCR (SC hópur mínus IV hópur)		4,70
Lægri mörk einhliða 97,5% öryggismarkna fyrir mun á pCR**		-4,0

\*Öryggismörk fyrir eins sýnis tvíliðugreiningu (one sample binomial) með aðferð Pearson-Clopper

\*\*Samfelluleiðrétting (continuity correction) Anderson og Hauck (1986) var notuð við þessa útreikninga

Greining á lengri eftirfylgni með miðgildislengd meiri en 40 mánuðir studdi það að virkni Herceptin sem gefið er undir húð sé ekki lakari en virkni Herceptin sem gefið er í æð og voru niðurstöður sambærilegar varðandi bæði lifun án þess að sjúkdómur tæki sig upp að nýju (event-free survival, EFS) og heildarlifun (overall survival, OS) (3 ára tíðni EFS var 73% í hópnum sem fékk Herceptin í æð og 76% í hópnum sem fékk Herceptin undir húð, en 3 ára tíðni OS var 90% í hópnum sem fékk Herceptin í æð og 92% í hópnum sem fékk Herceptin undir húð).

Varðandi það hvort stungulyf sé ekki lakari kostur en innrennslislyf með tilliti til sameiginlegrar aðallyfjahvarfabreytu, lággildi þéttni trastuzúmabs (Ctough) við jafnvægi í lok meðferðarlotu 7, er vísað í kafla 5.2 Lyfjahlvörð. Sjá kafla 4.8 varðandi samantekt á öryggissniði.

Lokagreining, sem gerð var þegar miðgildislengd eftirfylgni var orðin meiri en 70 mánuðir, sýndi svipaða lifun án þess að sjúkdómurinn tæki sig upp á ný og heildarlifun hjá sjúklingum sem fengu Herceptin í æð og hjá sjúklingum sem fengu Herceptin undir húð. Tíðni lifunar án þess að sjúkdómurinn tæki sig upp á ný eftir 6 ár var 65% í báðum hópnum (þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT): áhættuhlutfall=0,98 [95% öryggismörk: 0,74;1,29]) og tíðni heildarlifunar var 84% í báðum hópnum (þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT): áhættuhlutfall=0,94 [95% öryggismörk: 0,61;1,45]).

Í MO28048-rannsókninni, þar sem rannsakað var öryggi og þolun Herceptin til gjafar undir húð sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein án meinvarpa, sem teknir voru inn í annaðhvort hóp sem fékk Herceptin úr hettuglasi undir húð (N=1868 sjúklingar, þ.m.t. 20 sjúklingar sem fengu formeðferð) eða hóp sem fékk Herceptin með lyfjagjafarbúnaði undir húð (N=710 sjúklingar, þ.m.t. 21 sjúklingur sem fékk formeðferð), komu ekki fram nein ný öryggisatriði. Niðurstöður voru í samræmi við þekkt öryggissnið Herceptin til gjafar í æð og Herceptin til gjafar undir húð. Auk þess tengdist formeðferð léttari sjúklinga með brjóstakrabbamein án meinvarpa með Herceptin í föstum skömmtum undir húð hvorki meiri áhættu né fleiri aukaverkunum eða alvarlegum aukaverkunum en hjá þyngri sjúklingum. Lokaniðurstöður BO22227-rannsóknarinnar, með eftirfylgni sem að miðgildi var meiri en 70 mánuðir, voru einnig í samræmi við þekkt öryggissnið Herceptin til notkunar í æð og Herceptin til notkunar undir húð og engin ný öryggisatriði komu fram.

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Herceptin hjá einum eða fleiri undirhópum barna við brjóstakrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf trastuzúmabs eftir gjöf 600 mg skammts undir húð á þriggja vikna fresti voru borin saman við lyfjahvörf eftir gjöf í æð (8 mg/kg hleðsluskammtur, 6 mg/kg viðhaldsskammtar á þriggja vikna fresti) í III. stigs rannsókninni BO22227. Niðurstöður sem myndar einn meginendapunkta lyfjahvarfabreytu, lággildi þéttni ( $C_{\text{trough}}$ ) fyrir skammt í meðferðarlotu 8, sýndu að Herceptin stungulyf væri ekki lakari kostur en Herceptin innrennslislyf, að teknu tilliti til líkamsþyngdar.

Meðalgildi lággildis þéttni ( $C_{\text{trough}}$ ) fyrir skammt í meðferðarlotu 8 meðan á formeðferð stóð var hærra hjá hópnum sem fékk Herceptin stungulyf (78,7  $\mu\text{g/ml}$ ) en hjá hópnum sem fékk Herceptin innrennslislyf (57,8  $\mu\text{g/ml}$ ). Meðalgildi lággildis þéttni ( $C_{\text{trough}}$ ) fyrir skammt í meðferðarlotu 13 meðan á viðbótarmeðferð stóð voru 90,4  $\mu\text{g/ml}$  hjá hópnum sem fékk Herceptin stungulyf og 62,1  $\mu\text{g/ml}$  hjá hópnum sem fékk Herceptin innrennslislyf. Á grundvelli gagna úr BO22227 rannsókninni náðist jafnvægi við meðferðarlotu 8 við gjöf lyfsins í æð. Þegar Herceptin var gefið undir húð var þéttin nokkurn veginn í jafnvægi eftir skammt í meðferðarlotu 7 (fyrir skammt í meðferðarlotu 8) en jókst síðan lítillega (<15%) fram að meðferðarlotu 13. Meðalgildi lággildis þéttni ( $C_{\text{trough}}$ ) fyrir skammt í meðferðarlotu 18 var 90,7  $\mu\text{g/ml}$ , svipað og í meðferðarlotu 13, sem bendir til þess að þéttin aukist ekki frekar eftir meðferðarlotu 13.

Miðgildi  $T_{\text{max}}$  eftir gjöf undir húð var u.þ.b. 3 dagar, með miklum einstaklingsbreytileika (gildi á bilinu 1-14 dagar). Meðalgildi  $C_{\text{max}}$  var eins og búast mátti við lægra hjá hópnum sem fékk Herceptin undir húð (149  $\mu\text{g/ml}$ ) en hjá hópnum sem fékk lyfið í æð (gildi við lok innrennslis: 221  $\mu\text{g/ml}$ ).

Meðalgildi  $AUC_{0-21 \text{ daga}}$  eftir skammt í meðferðarlotu 7 var u.þ.b. 10 % hærra hjá hópnum sem fékk Herceptin undir húð en hjá hópnum sem fékk Herceptin innrennslislyf, og voru meðalgildi  $AUC$  2.268  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{dag}$  fyrir fyrrnefnda hópinn en 2.056  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{dag}$  fyrir þann síðarnefnda. Gildi  $AUC_{0-21 \text{ daga}}$  eftir skammt í meðferðarlotu 12 var u.þ.b. 20 % hærra hjá hópnum sem fékk Herceptin undir húð en hjá hópnum sem fékk Herceptin í æð, og voru meðalgildi  $AUC$  2.610  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{dag}$  fyrir fyrrnefnda hópinn en 2.179  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{dag}$  fyrir þann síðarnefnda. Vegna umtalsverðra áhrifa líkamsþyngdar á úthreinsun trastuzúmabs og notkunar fastra skammta til gjafar undir húð var munur á útsetningu milli gjafar lyfsins undir húð eða í æð háður líkamsþyngd: hjá sjúklingum sem vógu <51 kg var meðalgildi  $AUC$  fyrir trastuzúmab við jafnvægi u.þ.b. 80% hærra eftir gjöf lyfsins undir húð en eftir gjöf þess í æð, en í þyngsta þyngdarflokknum (>90 kg) var  $AUC$  20% lægra eftir gjöf lyfsins undir húð en eftir gjöf þess í æð.

Tveggja hólfa lyfjahvarfalíkan með samhliða línulegu og ólínulegu brotthvarfi úr miðlæga hólfinu var útbúið úr samsöfnuðum gögnum um lyfjahvörf Herceptin sem gefið var undir húð og Herceptin sem gefið var í æð í III. stigs rannsókninni BO22227, til að lýsa mældri þéttni eftir gjöf Herceptin undir húð og Herceptin í æð hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa. Aðgengi trastuzúmabs sem gefið var undir húð var metið 77,1% og fyrstu gráðu frásogsstuðull (first order absorption rate constant) var metinn 0,4 dag<sup>-1</sup>. Línuleg úthreinsun var 0,111 l/dag og rúmmál miðlæga hólsins ( $V_c$ ) var 2,91 l. Gildi Michaelis-Menten stærða voru 11,9 mg/dag ( $V_{\text{max}}$ ) og 33,9  $\mu\text{g/ml}$  ( $K_m$ ). Líkamsþyngd og gildi alanín amínótransferasa (SGPT/ALAT) í sermi höfðu tölfræðilega marktæk áhrif á lyfjahvörf, en hermun leiddi í ljós að ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum handa sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa. Spáð útsetningargildi fyrir þýðið (miðgildi með 5. – 95. hundraðshlutabili) fyrir skömmtunaráætlun fyrir Herceptin sem gefið er undir húð hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa eru sýnd í töflu 13 hér fyrir neðan.

Tafla 13 Spáð þýðisgildi fyrir útsetningu (miðgildi með 5. – 95. hundraðshlutabili) hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa sem fá Herceptin undir húð samkvæmt 600 mg q3w skömmtunaráætlun

Upprunaleg æxlisgerð og skömmtunaráætlun	Meðferðarlota	N	Cmin (µg/ml)	Cmax (µg/ml)	AUC <sub>0-21dagar</sub> (µg.dag/ml)
Brjóstakrabbamein án meinvarpa 600 mg Herceptin undir húð q3w	Lota 1	297	28,2 (14,8 - 40,9)	79,3 (56,1 - 109)	1065 (718 - 1504)
	Lota 7 (við jafnvægi)	297	75,0 (35,1 - 123)	149 (86,1 - 214)	2337 (1258 - 3478)

#### Útskolun trastuzúmabs

Útskolunartími trastuzúmabs var metinn með þýðislíkani fyrir lyfjahvörf eftir gjöf lyfsins undir húð. Niðurstöður hermunarinnar benda til þess að a.m.k. 95% sjúklinganna muni ná þéttni <1 µg/ml (u.þ.b. 3% af spáðu Cmin,ss-gildi fyrir þýðið, eða u.þ.b. 97% útskolun) eftir 7 mánuði.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

#### Herceptin innrennslislyf í æð

Engin merki bráðrar eða fjölskammtaháðrar eitrunar komu fram í rannsóknum sem stóðu í allt að sex mánuði. Ekki komu heldur fram merki um eitúráhrif á æxlun í rannsóknum á vansköpunaráhrifum, frjósemi kvenna eða gulbúseitrun/fylgjuflutningi seint á meðgöngu. Herceptin hefur ekki eitúráhrif á erfðafni. Rannsókn á trehalósa, aðalhljálparefnis lyfjaformsins sýndi ekki nein eitúráhrif.

Ekki hafa verið gerðar langtíma rannsóknir hjá dýrum til að komast að því hvort Herceptin hafi krabbameinsvaldandi áhrif eða til þess að ákvarða áhrif þess á frjósemi karla.

#### Herceptin stungulyf til notkunar undir húð

Gerð hefur verið rannsókn á stökum skömmtum hjá kanínum og 13 vikna rannsókn á eitúráhrifum endurtekinnna skammta hjá Cynomolgus öpum. Kanínurannsóknin var gerð til að athuga sérstaklega hvernig lyfið þoldist staðbundið. 13 vikna rannsóknin var gerð til að staðfesta að breytt íkomuleið og notkun nýs hljálparefnis, hýalúronídasa úr mönnum sem framleiddur var með erfðatækni (rHuPH20), hefðu ekki áhrif á öryggi Herceptin. Herceptin stungulyf þoldist vel, bæði staðbundið og almennt.

Hýalúronídasi er til staðar í flestum vefjum mannlíkamans. Forklínískar upplýsingar um hýalúronídasa sem framleiddur er með erfðatækni benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturveknum eftir endurtekna skammta, þ.m.t. mælibreytur fyrir lyfjafræðilegt öryggi. Rannsóknir á eiturveknum rHuPH20 á æxlun sýndu eitúráhrif á fóstur og fósturvísu hjá músum við mikla almenna útsetningu, en engin vanskapandi áhrif.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Hýalúronídasi úr mönnum, framleiddur með erfðatækni (rHuPH20)

L-histidín

L-histidín hýdróklóríð einhýdrat

α,α-trehalosi díhýdrat

L-methíonín

Pólýsorbit 20

Vatn fyrir stungulyf

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Herceptin stungulyf til notkunar undir húð er tilbúin lausn sem ekki má blanda saman við né þynna með öðrum lyfjum.

## 6.3 Geymsluþol

21 mánuður.

Eftir að lyfið hefur verið dregið upp úr hettuglasinu í sprautu er það eðlis- og efnafræðilega stöðugt í 48 klukkustundir við 2°C – 8°C og síðan í 6 klukkustundir við stofuhita (að hámarki 30°C) í dreifðu dagsljósi.

Þar sem Herceptin inniheldur ekki rotvarnarefni skal nota lyfið tafarlaust, út frá örverufræðilegu sjónarmiði.

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir að Herceptin stungulyf er tekið úr kæli á að gefa lyfið innan 6 klukkustunda og ekki geyma það við hærri hita en 30°C.

Geymsluskilyrði eftir að pakkning lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3 og kafla 6.6.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

Eitt 6 ml hettuglas úr glæru gleri af tegund I með bútýl gúmmítappa klæddum flúoro-resín þynnu, sem inniheldur 5 ml af lausn (600 mg af trastuzúmabi).

Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Skoða á Herceptin fyrir notkun til að ganga úr skugga um að það innihaldi ekki agnir og sé ekki upplitað.

Herceptin er einnota.

Þar sem Herceptin inniheldur ekki rotvarnarefni skal nota lyfið tafarlaust, út frá örverufræðilegu sjónarmiði. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust skal undirbúningur þess fara fram við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát. Eftir að lyfið hefur verið dregið upp úr hettuglasinu í sprautu er ráðlagt að setja lok á sprautuna í stað nálarinnar sem notuð var til að draga lyfið upp, til að koma í veg fyrir að lausnin þorni í nálinni og lyfið skemmist. Festa á nál til inndælingar undir húð við sprautuna rétt áður en lyfið er gefið, og stilla síðan rúmmál á 5 ml.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/00/145/002

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. ágúst 2000

Dagsetning síðustu endurnýjunar: 28. ágúst 2010

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG  
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Roche Diagnostics GmbH,  
Pharma Biotech Penzberg  
Nonnenwald 2  
D-82377 Penzberg  
Þýskaland

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

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

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

Lonza Portsmouth  
101 International Dr.  
Portsmouth, NH 03801  
Bandaríkin

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Herceptin 150 mg Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Trastuzumab

**2. VIRK(T) EFNI**

Hettuglas inniheldur 150 mg trastuzumab. Eftir blöndun inniheldur 1 ml af þykkni 21 mg trastuzumab

**3. HJÁLPAEFNI**

L-histidín hýdróklóríð einhýdrat, L-histidín, pólýsorbit 20,  $\alpha,\alpha$ -trehalosi díhýdrat.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Eingöngu til notkunar í æð eftir blöndun og þynningu

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli (2°C – 8 °C)

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/00/145/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA**

**MERKIMÍÐI FYRIR HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Herceptin 150 mg Stofn fyrir innrennslisþykkni  
Trastuzumab  
Eingöngu til notkunar í bláæð

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA**

**6. ANNAÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Herceptin 600 mg stungulyf, lausn í hettuglasi  
Trastuzumab

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hettuglas inniheldur 600 mg/5 ml trastuzumab.

**3. HJÁLPAEFNI**

Hýalúroníðasi úr mönnum, framleiddur með erfðatækni (rHuPH20)  
L-histidín  
L-histidín hýdróklóríð einhýdrat  
 $\alpha,\alpha$ -trehalosi díhýdrat  
L-methíonín  
Pólýsorbit 20  
Vatn fyrir stungulyf

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn  
1 hettuglas

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar undir húð  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli (2°C – 8 °C)  
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi  
Má ekki frjósa

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/00/145/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA**

**MERKIMÍÐI FYRIR HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Herceptin 600 mg stungulyf, lausn  
Trastuzumab  
Til notkunar undir húð

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA**

600 mg/5 ml

**6. ANNAÐ**

## **B. FYLGISEDILL**

## FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

### Herceptin 150 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn Trastuzúmab

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Herceptin og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Herceptin
3. Hvernig nota á Herceptin
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Herceptin
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

### 1. Upplýsingar um Herceptin og við hverju það er notað

Herceptin inniheldur virka efnið trastuzúmab, sem er einstofna mótefni. Einstofna mótefni tengjast sérstökum próteinum eða mótefnavökum. Trastuzúmab er hannað til að bindast sértækt mótefnavaka sem kallast HER2 (human epidermal growth factor receptor 2). HER2 finnst í miklu magni á yfirborði ákveðinna krabbameinsfrumna þar sem það örvar vöxt þeirra. Þegar Herceptin bindst HER2 stöðvar það vöxt slíkra frumna og veldur dauða þeirra.

Læknirinn ávísar Herceptin til meðferðar við brjóstakrabbameini og magakrabbameini ef:

- þú ert með brjóstakrabbamein án meinvarpa, með háu gildi af próteini sem kallast HER2.
- þú ert með brjóstakrabbamein með meinvörpum (brjóstakrabbamein sem hefur dreifst út fyrir upprunalega æxlið) með háu gildi af HER2. Herceptin getur einnig verið notað í samsetningu með krabbameinslyfjunum paclitaxel eða docetaxel sem fyrsta meðferð við brjóstakrabbameini með meinvörpum eða það er notað eitt sér ef aðrar meðferðir hafa ekki reynst árangursríkar. Það er einnig notað ásamt lyfjum sem kallast arómatasahemlar hjá sjúklingum með há gildi HER2 og hormónajákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum (krabbamein sem er næmt fyrir kvenkynshormónum).
- þú ert með magakrabbamein með meinvörpum með háu gildi HER2, í samsetningu með krabbameinslyfjunum capecitabíni eða 5-flúoróúracíli og cisplatíni.

### 2. Áður en byrjað er að nota Herceptin

#### Ekki má nota Herceptin ef:

- um er að ræða ofnæmi fyrir trastuzúmab, nagdýrapróteinum (músa) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- um alvarlega öndunarörðugleika í hvíld er að ræða vegna krabbameinsins eða ef þörf er á súrefnismeðferð

#### Varnaðarorð og varúðarreglur

Læknirinn mun fylgjast náið með meðferðinni.

#### Hjartarannsóknir

Meðferð með Herceptin einu sér eða ásamt taxanlyfi getur haft áhrif á hjartað, einkum ef þú hefur einhvern tímann notað antracýklínlyf (taxanlyf og antracýklínlyf eru tveir aðrir flokkar

krabbameinslyfja). Áhrifin geta verið miðlungi alvarleg til alvarleg og geta valdið dauða. Því er hjartastarfsemin rannsökuð fyrir meðferð, á meðan á meðferð stendur (á þriggja mánaða fresti) og eftir að meðferð með Herceptin lýkur (í allt að tvö til fimm ár). Komi fram einhver einkenni hjartabilunar (ófullnægjandi dæling hjartans á blóði), er hugsanlegt að hjartastarfsemin verði rannsökuð oftar (á sex til átta vikna fresti), hugsanlegt er að þú fái meðferð við hjartabilun eða að stöðva þurfi Herceptin meðferðina.

Ræddu við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing áður en þér er gefið Herceptin ef:

- þú hefur verið með hjartabilun, kransæðasjúkdóm, hjartalokusjúkdóm (hjartaniður), háan blóðþrýsting, þú tekur eða hefur tekið einhver lyf við háþrýstingi.
- þú notar eða hefur einhvern tíman notað lyf sem heita doxorubicín eða epirubicín (lyf við krabbameini). Þessi lyf (og önnur lyf úr flokki antracyklína) geta skaddað hjartavöðvann og aukið líkur á að Herceptin valdi hjartakvillum.
- þú þjáist af mæði, einkum ef þú notar lyf sem innihalda taxan. Herceptin getur valdið öndunarörðugleikum, einkum þegar það er gefið í fyrsta skipti. Þetta gæti verið alvarlegra ef mæði er þegar fyrir hendi. Sjúklingar með alvarlega öndunarerfiðleika fyrir meðferð hafa í einstaka tilvikum látist þegar þeim var gefið Herceptin.
- þú hefur áður fengið meðferð við krabbameini.

Ef þú færð Herceptin ásamt öðru krabbameinslyfi, svo sem paclitaxeli, docetaxeli, arómatasahemli, capecitabíni, 5-flúoróúracíli eða cisplatíni, ættir þú einnig að lesa fylgiseðla fyrir þau lyf.

### **Börn og unglingar**

Notkun Herceptin er ekki ráðlögð hjá einstaklingum undir 18 ára aldri.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Herceptin**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Það geta liðið allt að 7 mánuðir áður en Herceptin er farið úr líkamanum. Því skal láta lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um notkun Herceptin ef byrjað er að nota annað lyf innan 7 mánaða frá því að meðferð var hætt.

### **Meðganga**

- Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað.
- Nota skal örugga getnaðarvörn á meðan meðferð með Herceptin stendur og í a.m.k. 7 mánuði eftir að meðferð er lokið.
- Læknirinn mun gefa upplýsingar um áhættu og ávinning við töku Herceptin á meðgöngu. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur komið fram minnkun á (legvatni) vökva sem umlykur barnið í legi hjá þunguðum konum sem fá Herceptin. Þetta ástand getur verið skaðlegt fyrir fóstrið og hefur verið tengt fósturlátum sem stafa af því að lungun hafa ekki þroskast eðlilega.

### **Brjóstgjöf**

Ekki skal hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Herceptin stendur og ekki í 7 mánuði eftir síðasta skammt af Herceptin þar sem Herceptin getur borist yfir í barnið með brjóstamjólki.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

### **Akstur og notkun véla**

Herceptin gæti haft áhrif á hæfni til aksturs eða stjórnunar véla. Verði vart einkenna, svo sem hrolls eða hita, meðan á meðferð stendur, skal forðast akstur eða notkun véla þar til einkennin hverfa.

### 3. Hvernig nota á Herceptin

Áður en meðferð er hafin ákvarðar læknirinn magnið af HER2 í æxlinu. Aðeins sjúklingar með mikið magn af HER2 eru meðhöndlaðir með Herceptin. Aðeins læknir eða hjúkrunarfræðingur ætti að gefa Herceptin. Læknirinn ákveður skammt og meðferðaráætlun sem hentar *hverjum* sjúklingi. Herceptin skammturinn fer eftir líkamsþyngd.

Það eru til tvær tegundir (lyfjaform) af Herceptin:

- Annað lyfjaformið er gefið sem innrennsli í bláæð
- Hitt lyfjaformið er gefið sem stungulyf undir húð.

Mikilvægt er að skoða merkimiða lyfsins til að tryggja að rétt lyfjaform sé gefið samkvæmt ávísun. Lyfjaform Herceptin til gjafar í bláæð er ekki ætlað til notkunar undir húð og ætti einungis að gefa í bláæð.

Læknirinn gæti íhugað að skipta um meðferð og gefa þér Herceptin undir húð í stað Herceptin í æð (eða öfugt) ef það er talið henta þér.

Herceptin innrennsli í bláæð er gefið sem innrennsli („dreypt“) beint í bláæð. Fyrsti skammtur meðferðarinnar er gefinn á 90 mínútum og fylgist heilbrigðisstarfsmaður með gjöfnni ef til aukaverkana kemur. Ef fyrsti skammtur þolist vel, má gefa síðari skammta sem innrennsli á 30 mínútum (sjá kafla 2 undir „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Fjöldi innrennslisgjafa fer eftir því hvernig sjúklingurinn svarar meðferðinni. Læknirinn mun ræða um það við sjúklinginn.

Til að koma í veg fyrir mistök við lyfjagjöf er mikilvægt að aðgæta merkimiða á hettuglösum til að ganga úr skugga um að lyfið sem er blandað og gefið sé Herceptin (trastuzúmab) en ekki trastuzúmab emtansín.

Við brjóstakrabbameini án meinvarpa, brjóstakrabbameini með meinvörpum og magakrabbameini með meinvörpum er Herceptin gefið á 3 vikna fresti. Einnig má gefa Herceptin einu sinni í viku við brjóstakrabbameini með meinvörpum.

#### Ef hætt er að nota Herceptin

Ekki hætta að nota lyfið nema ræða fyrst við lækninn. Taka á alla skammta á réttum tíma á einnar eða þriggja vikna fresti. Með því móti hefur lyfið mest áhrif.

Það getur tekið allt að 7 mánuði fyrir Herceptin að hverfa úr líkamanum. Læknirinn gæti því haldið áfram að fylgjast með hjartastarfsemi þinni, jafnvel eftir að meðferðinni er lokið.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Sumar þeirra geta verið alvarlegar og leitt til sjúkrahúsvistar.

Á meðan á innrennsli með Herceptin stendur geta komið fram hrollur, hiti og önnur influensulík einkenni. Áhrif þessi eru mjög algeng (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum). Önnur innrennslitengd einkenni eru: Ógleði, uppköst, verkir, aukin vöðvaspenna og skjálfti, höfuðverkur, svimi, öndunarörðugleikar, astmalík einkenni, hár eða lágur blóðþrýstingur, hjartsláttartruflanir (hjartsláttarónot, hjartaflokt eða óreglulegur hjartsláttur), bólga í andliti og vörum, útbrot og þreytutilfinning. Sum þessara einkenna geta verið alvarleg og það hefur komið fyrir að sjúklingar hafa látist (sjá kafla 2, undir „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Þessi einkenni koma einkum fram við fyrsta innrennsli í bláæð (dreypt lyfsins í bláæð) og á fyrstu klukkustundum eftir upphaf innrennslisins. Þau eru yfirleitt skammvinn. Heilbrigðisstarfsmaður fylgist

með á meðan innrennsli stendur og í a.m.k. sex klukkustundir eftir upphaf fyrsta innrennslis og í tvær klukkustundir eftir upphaf síðari innrennsla. Komi viðbrögð fram, verður hægt á innrennslinu eða það stöðvað og hugsanlega gefin meðferð til þess að vinna gegn aukaverkunum. Halda má innrennslinu áfram eftir að dregið hefur úr einkennum.

Einstaka sinnum hefjast einkenni meira en sex klukkustundum eftir að innrennsli hefst. Láttu lækinn vita tafarlaust ef það gerist. Stundum batna einkenni en versna aftur síðar.

Aðrar aukaverkanir geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð með Herceptin stendur, ekki einungis í tengslum við innrennsli. Hjartasjúkdómar geta stundum komið fram meðan á meðferð stendur og einstaka sinnum eftir að meðferð lýkur og geta verið alvarlegir. Þar með talið er veiking hjartavöðvans sem getur hugsanlega leitt til hjartabilunar, bólga (þroti, roði, hiti og verkur) í himnunní utan um hjartað og truflanir á hjartslætti. Þetta getur leitt til einkenna svo sem:

- mæði (einnig mæði að nóttu)
- hósta
- vökvasöfnunar (bólgu) í handleggjum og fótum
- hjartsláttarónota (hjartaflökts eða óreglulegs hjartsláttar).

Læknirinn mun fylgjast reglulega með hjartanu meðan á meðferð stendur og eftir að henni lýkur en segja skal læknum tafarlaust frá því ef vart verður við ofangreind einkenni.

Ef þú finnur fyrir einhverjum ofantalinna einkennum þegar meðferð með Herceptin er lokið skalt þú fara til læknis og upplýsa hann um að þú hafir áður fengið meðferð með Herceptin.

**Mjög algengar aukaverkanir af Herceptin:** geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum:

- sýkingar
- niðurgangur
- hægðatregða
- nábitur (meltingartruflanir)
- slappleiki
- húðútbrot
- verkur fyrir brjósti
- kviðverkir
- liðverkir
- lítill fjöldi rauðra blóðkorna og hvítra blóðkorna (sem taka þátt í vörnum líkamans gegn sýkingum), stundum með hita
- vöðvaverkir
- tárubólga
- vot augu
- blóðnasir
- nefrennsli
- hárlos
- skjálfti
- hitakóf
- sundl
- naglakvillar
- þyngdartap
- lysterleysi
- svefnleysi
- breytingar á bragðskyni
- blóðflögufæð
- mar
- dofi eða stingir í fingrum og tám

- roði, bólga eða sár í munni og/eða hálsi
- verkur, bólga, roði eða stingir í höndum og/eða fótum
- mæði
- höfuðverkur
- hósti
- uppköst
- ógleði

**Algengar aukaverkanir af Herceptin:** geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum:

- |  |                       |
|--|-----------------------|
| • ofnæmisviðbrögð                          | • munn- og húðþurrkur |
| • sýking í hálsi                           | • þurr augu           |
| • blöðru- og húðsýkingar                   | • sviti               |
| • ristill                                  | • lasleiki og þreyta  |
| • brjóstabólga                             | • kvíði               |
| • lifrabólga                               | • þunglyndi           |
| • nýrnakvillar                             | • hugsanabrensl       |
| • aukin vöðvaspenna eða þensla (ofstæling) | • astmi               |
| • verkir í handleggjum og/eða fótleggjum   | • lungnasýking        |
| • útbrot með kláða                         | • lungnakvillar       |
| • syfja (svefndrungi)                      | • bakverkur           |
| • gyllinæð                                 | • hálsverkur          |
| • kláði                                    | • beinverkir          |
|  | • bólur               |
|  | • fótkrampar.         |

**Sjaldgæfar aukaverkanir af Herceptin:** geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- heyrnarleysi
- þrútin útbrot
- blóðsýking.

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir af Herceptin:** geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum:

- máttleysi
- gula
- bólga/örvefsmýndun í lungum.

**Aðrar aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið við notkun Herceptin:** ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

- óeðlileg eða skert blóðstorknun
- bráðaofnæmisviðbrögð
- hátt kalíumgildi í blóði
- heilabólga
- bólga eða blæðingar aftan við augu
- lost
- bólga í gollurshúsi (pokinn sem umlykur hjartað)
- hægur hjartsláttur
- óeðlilegur hjartsláttartaktur
- andnauð
- öndunarbílun
- bráð vökvasöfnun í lungum

- bráð þrænging öndunarvegjar
- óeðlilega lágt súrefnisgildi í blóði
- erfiðleikar við öndun í útafliggjandi stöðu
- lifrarskemmdir/lifrabílun
- bólga í andliti, vörum eða hálsi
- nýrnabílun
- óeðlilega lítill vökvi sem umlykur fóstur í legi
- lungu fósturs þroskast ekki eðlilega
- nýru fósturs þroskast ekki eðlilega.

Sumar aukaverkananna sem koma fram geta verið af völdum undirliggjandi krabbameins. Ef Herceptin er gefið ásamt annarri lyfjameðferð geta einhverjar þeirra einnig verið vegna lyfjameðferðarinnar.

Ef þú færð einhverjar aukaverkanir skaltu láta lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita.

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunafræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Herceptin

Heilbrigðisstarfsfólk mun geyma Herceptin á sjúkrahúsinu.

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskju og miða á hettuglasi á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geyma á óopnað hettuglas í kæli (2°C – 8°C).
- Ekki má frysta blandaða lausn.
- Innrennslislausnir á að nota tafarlaust eftir þynningu. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust, eru geymslutími við notkun og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda, og á geymslutími almennt ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2°C-8°C.
- Ekki skal nota Herceptin ef vart verður við agnir eða upplitun fyrir lyfjagjöf.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Herceptin inniheldur

- Virka innihaldsefnið er trastuzúmab. Hvert hettuglas inniheldur 150 mg af trastuzúmabi sem leysa á upp í 7,2 ml af vatni fyrir stungulyf. Lausnin inniheldur u.þ.b. 21 mg/ml af trastuzúmabi.
- Önnur innihaldsefni eru L-histidín hýdróklóríð einhýdrat, L-histidín, a,a-trehalósi dýhýdrat, pólýsorbit 20.

### Lýsing á útliti Herceptin og pakkningastærðir

Herceptin er stofn fyrir innrennslisþykki, lausn, til innrennslis í bláæð, sem er í glerhettuglösom með gúmmítappa sem innihalda 150 mg af trastuzúmabi. Duftið er frostþurrkað, hvítar til fölgular smákúlur. Hver askja inniheldur 1 hettuglas með stofni.

## **Markaðsleyfishafi**

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

## **Framleiðandi**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Þýskaland

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

## **België/Belgique/Belgien**

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

## **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

## **Česká republika**

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

## **Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

## **Deutschland**

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

## **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

## **Ελλάδα**

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

## **España**

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

## **France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

## **Hrvatska**

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

## **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

## **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

## **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

## **Malta**

(See Malta)

## **Nederland**

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

## **Norge**

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

## **Österreich**

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

## **Polska**

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

## **Portugal**

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

## **România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 67 039831

**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**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

## Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki

Herceptin til gjafar í bláæð er í sæfðum einnota hettuglösum, án rotvarnarefna eða hitavaldandi efna.

Ávallt skal geyma þetta lyf í órofum, upprunalegum umbúðum við 2°C - 8°C hita í kæli.

Viðhafa skal smitgát við blöndun og þynningu lyfsins. Gæta skal að því að blandaðar lausnir haldist sæfðar. Þar sem lyfið inniheldur hvorki rotvarnarefni gegn örverum né bakteríuhemjandi efni verður að gæta smitgátar.

Hettuglas með Herceptin sem búið er að blanda með sæfðu vatni fyrir stungulyf (fylgir ekki) að viðhafðri smitgát er efnafræðilega og eðlisfræðilega stöðugt í 48 klukkustundir við 2°C - 8°C eftir blöndun og má ekki frjósa.

Eftir þynningu í pólývínýlklóríð-, pólýetýlen- eða pólýprópýlenpokum sem innihalda natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) lausn fyrir stungulyf að viðhafðri smitgát hefur verið sýnt fram á eðlis- og efnafræðilegan stöðugleika Herceptin í allt að 7 daga við 2°C-8°C og síðan í 24 klukkustundir við hita sem ekki er hærri en 30°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota blandaða lausn og Herceptin innrennslislausn tafarlaust. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust, eru geymslutími við notkun og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda, og á geymslutími almennt ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2°C-8°C, nema blöndun og þynning hafi farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður, að viðhafðri smitgát.

### Blöndun, meðhöndlun og geymsla að viðhafðri smitgát:

Tryggja verður að smitgát sé viðhöfð þegar innrennslislausnin er blönduð. Blöndun á að:

- vera framkvæmd af þjálfuðu starfsfólki að viðhafðri smitgát og í samræmi við góðar verklagsvenjur, einkum með tilliti til smitgátar við blöndun lyfja til gjafar í bláæð.
- fara fram í sóttvarnarskáp (laminar flow hood) eða öryggisskáp (biological safety cabinet), að viðhöfðum hefbundnum varúðarráðstöfunum til öruggrar meðferðar lyfja til gjafar í bláæð.
- vera fylgt eftir með geymslu tilbúinna lausna til innrennslis í bláæð við fullnægjandi aðstæður, til að tryggja að smitgátaraðstæðum sé viðhaldið

Innihaldi úr hverju hettuglasi með Herceptin er blandað með 7,2 ml af vatni fyrir stungulyf (fylgir ekki). Forðast skal að nota aðra leysa til blöndunar. Úr þessu verða 7,4 ml af lausn til að nota í einum skammti, sem innihalda um 21 mg/ml af trastuzúmab. Umframrúmmál sem nemur 4 % tryggir að fá má 150 mg skammt úr hverju hettuglasi eins og merkimiði segir til um.

Við blöndunina skal fara varlega með Herceptin. Ef of mikil froða myndast við blöndunina eða blandað Herceptin er hrist, getur verið erfitt að ná því magni af Herceptin sem þarf úr hettuglasinu.

### Leiðbeiningar um blöndun að viðhafðri smitgát:

- 1) Dælið hægt 7,2 ml af vatni fyrir stungulyf í hettuglasið með frostþurrkuðu Herceptin með sæfðri nál og beinið bununni á frostþurrkaðan klumpinn.
- 2) Snúið hettuglasinu varlega til þess að blandist betur. **HRISTIÐ EKKI!**

Ekki er óvanalegt að lítils háttar froða myndist við blöndunina. Láta skal hettuglasið standa óhreyft í um 5 mínútur. Þegar búið er að blanda verður Herceptin litlaus eða fölgul, gegnsæ lausn, og nauðsynlegt er að hún sé laus við sjáanlegar smáagnir.

Leiðbeiningar um þynningu blandaðrar lausnar að viðhafðri smitgát

Ákvarðið rúmmál þeirrar lausnar sem þarf:

- á grundvelli hleðsluskammts sem nemur 4 mg af trastuzúmb/kg líkamsþyngdar eða eftirfylgjandi vikulegum skammti sem nemur 2 mg af trastuzúmb/kg líkamsþyngdar:

$$\text{Rúmmál (ml)} = \frac{\text{Líkamsþyngd (kg)} \times \text{skammtur (4 mg/kg fyrir hleðslu eða 2 mg/kg fyrir viðhald)}}{21 \text{ (mg/ml þykkni af blandaðri lausn)}}$$

- á grundvelli hleðsluskammts sem nemur 8 mg af trastuzúmb/kg líkamsþyngdar, eða eftirfylgjandi 3 vikna skammti sem nemur 6 mg af trastuzúmb/kg líkamsþyngdar:

$$\text{Rúmmál (ml)} = \frac{\text{Líkamsþyngd (kg)} \times \text{skammtur (8 mg/kg fyrir hleðslu eða 6 mg/kg fyrir viðhald)}}{21 \text{ (mg/ml þykkni af blandaðri lausn)}}$$

Draga skal upp viðeigandi magn lausnar úr hettuglasinu og bæta því í pólývínýlklóríð, pólýetýlen eða pólýprópýlen innrennslispoka með 250 ml af 0,9 % natríumklóríðlausn. Ekki á að nota það með glúkósalausnum (sjá kafla 6.2, Ósamrýmanleiki). Hvolfa á pökunum varlega við blöndun lausnarinnar til þess að forðast froðumyndun. Lausnir í æð á að skoða með berum augum áður en þær eru gefnar til að ganga úr skugga um að engar smáagnir eða upplitun séu til staðar.

## FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

### Herceptin 600 mg stungulyf, lausn í hettuglasi Trastuzúmab

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Herceptin og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Herceptin
3. Hvernig nota á Herceptin
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Herceptin
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Herceptin og við hverju það er notað

Herceptin inniheldur virka efnið trastuzúmab, sem er einstofna mótefni. Einstofna mótefni tengjast sérstökum próteinum eða mótefnavökum. Trastuzúmab er hannað til að bindast sértækt mótefnavaka sem kallast HER2 (human epidermal growth factor receptor 2). HER2 finnst í miklu magni á yfirborði ákveðinna krabbameinsfrumna þar sem það örvar vöxt þeirra. Þegar Herceptin binst HER2 stöðvar það vöxt slíkra fruma og veldur dauða þeirra.

Læknirinn ávísar Herceptin til meðferðar við brjóstakrabbameini ef:

- þú ert með brjóstakrabbamein án meinvarpa, með háu gildi af próteini sem kallast HER2.
- þú ert með brjóstakrabbamein með meinvörpum (brjóstakrabbamein sem hefur dreifst út fyrir upprunalega æxlið) með háu gildi af HER2. Herceptin getur einnig verið notað í samsetningu með krabbameinslyfjunum paclitaxel eða docetaxel sem fyrsta meðferð við brjóstakrabbameini með meinvörpum eða það er notað eitt sér ef aðrar meðferðir hafa ekki reynst árangursríkar. Það er einnig notað ásamt lyfjum sem kallast arómatasahemlar hjá sjúklingum með há gildi HER2 og hormónaviðtaka jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum (krabbamein sem er næmt fyrir kvenkynhormónum).

#### 2. Áður en byrjað er að nota Herceptin

**Ekki má nota Herceptin ef:**

- um er að ræða ofnæmi fyrir trastuzúmab (virka efninu í Herceptin), músapróteinum eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- um alvarlega öndunarörðugleika í hvíld er að ræða vegna krabbameinsins eða ef þörf er á súrefnismeðferð.

#### Varnaðarorð og varúðarreglur

Læknirinn fylgist náið með Herceptin meðferðinni.

#### Hjartarannsóknir

Meðferð með Herceptin einu sér eða ásamt lyfjum sem innihalda taxan geta haft áhrif á hjartað, einkum ef þú hefur einhvern tímann notað antracyklín (taxan og antracyklín eru tveir flokkar krabbameinslyfja). Áhrifin geta verið miðlungi alvarleg eða alvarleg og geta leitt til dauða. Þess vegna verður fylgst með hjartastarfsemi þinni fyrir meðferð með Herceptin, meðan á henni stendur (á þriggja

mánaða fresti) og eftir að henni lýkur (í tvö til fimm ár). Ef einhver ummerki hjartabilunar koma fram hjá þér (þ.e. ófullnægjandi dæluafköst hjartans), verður fylgst tíðar með hjartastarfsemi þinni (á sex til átta vikna fresti), þú gætir fengið lyf við hjartabilun eða þú gætir þurft að hætta að fá meðferð með Herceptin.

### **Ræddu við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér er gefið Herceptin ef:**

- þú hefur verið með hjartabilun, kransæðasjúkdóm, hjartalokusjúkdóm (hjartaniður) eða háan blóðþrýsting, eða ef þú tekur eða hefur tekið einhver lyf við háþrýstingi.
- þú notar eða hefur einhvern tímann notað lyf sem heita doxorubicín eða epirubicín (lyf við krabbameini). Þessi lyf (og önnur lyf úr flokki antracyklína) geta skaddað hjartavöðvann og aukið líkur á að Herceptin valdi hjartakvillum.
- þú þjáist af mæði, einkum ef þú notar lyf sem innihalda taxan. Herceptin getur valdið öndunarörðugleikum, einkum þegar það er gefið í fyrsta skipti. Þetta gæti verið alvarlegra ef mæði er þegar fyrir hendi. Sjúklingar með alvarlega öndunarerfiðleika fyrir meðferð hafa í einstaka tilvikum látist þegar þeim var gefið Herceptin.
- þú hefur áður fengið meðferð við krabbameini.

Ef þú færð Herceptin ásamt öðrum krabbameinslyfjum, svo sem paclitaxeli, docetaxeli, arómatasahemli, carbóplatíni eða cisplatíni, ættir þú einnig að lesa fylgiseðla fyrir þau lyf.

### **Börn og unglingar**

Notkun Herceptin er ekki ráðlögð hjá einstaklingum undir 18 ára.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Herceptin**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Það getur tekið allt að 7 mánuði fyrir Herceptin að hverfa úr líkamanum. Þú skalt því segja læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum að þú hafir fengið Herceptin ef þú byrjar að nota ný lyf innan 7 mánaða eftir að meðferð lýkur.

### **Meðganga**

- Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað.
- Nota skal örugga getnaðarvörn á meðan meðferð með Herceptin stendur og í a.m.k. 7 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Læknirinn mun gefa upplýsingar um áhættu og ávinning við töku Herceptin á meðgöngu. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur komið fram minnkun á (legvatni) vökva sem umlykur barnið í legi hjá þunguðum konum sem fá Herceptin. Þetta ástand getur verið skaðlegt fyrir fóstrið og hefur verið tengt fósturlátum sem stafa af því að lungun hafa ekki þroskast eðlilega.

### **Brjóstgjöf**

Ekki skal hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Herceptin stendur og ekki í 7 mánuði eftir síðasta skammt af Herceptin, þar sem Herceptin getur borist í barnið með brjóstamjólkinni.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyf eru notuð.

### **Akstur og notkun véla**

Herceptin gæti haft áhrif á hæfni til aksturs eða stjórnunar véla. Verði vart einkenna, svo sem hrolls eða hita, meðan á meðferð stendur, skal forðast akstur eða notkun véla þar til einkennin hverfa.

### 3. Hvernig nota á Herceptin

Áður en meðferð er hafin ákvarðar læknirinn magnið af HER2 í æxlinu. Aðeins sjúklingar með mikið magn af HER2 eru meðhöndlaðir með Herceptin. Eingöngu læknir eða hjúkrunarfræðingur ætti að gefa Herceptin.

Það eru til tvær tegundir (lyfjaform) af Herceptin:

- Annað lyfjaformið er gefið sem innrennsli í bláæð
- Hitt lyfjaformið er gefið sem stungulyf undir húð.

Mikilvægt er að skoða merkimiða lyfsins til að tryggja að rétt lyfjaform (í bláæð eða undir húð) sé gefið samkvæmt ávísun. Lyfjaform Herceptin til gjafar undir húð er ekki ætlað til notkunar í bláæð og ætti einungis að gefa undir húð.

Læknirinn gæti íhugað að skipta um meðferð og gefa þér Herceptin undir húð í stað Herceptin í æð (eða öfugt) ef það er talið henta þér.

Til að koma í veg fyrir mistök við lyfjagjöf er mikilvægt að aðgæta merkimiða á hettuglösom til að ganga úr skugga um að lyfið sem er blandað og gefið sé Herceptin (trastuzúmab) en ekki trastuzúmab emtansín.

Ráðlagður skammtur er 600 mg. Herceptin er gefið með inndælingu undir húð á 2 til 5 mínútum á þriggja vikna fresti.

Gefa á inndælingar til skiptis í hægra og vinstra læri. Gefa á nýjar inndælingar a.m.k. 2,5 cm frá fyrri stungustað. Ekki á að gefa inndælingar á svæðum þar sem húðin er rauð, marín, aum eða hörð.

Ef önnur lyf til notkunar undir húð eru notuð meðan á meðferð með Herceptin stendur á að nota aðra stungustaði.

Ekki má blanda eða þynna Herceptin með öðrum lyfjum.

#### **Ef hætt er að nota Herceptin**

Ekki hætta að nota lyfið nema ræða fyrst við lækninn. Taka á alla skammta á réttum tíma á þriggja vikna fresti. Með því móti hefur lyfið mest áhrif.

Það getur tekið allt að 7 mánuði fyrir Herceptin að hverfa úr líkamanum. Læknirinn gæti því haldið áfram að fylgjast með hjartastarfsemi þinni, jafnvel eftir að meðferðinni er lokið.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Sumar þeirra geta verið alvarlegar og leitt til sjúkrahúsinnlagnar.

Meðan á meðferð með Herceptin stendur geta komið fram hrollur, hiti og önnur influensulík einkenni. Áhrif þessi eru mjög algeng (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum). Önnur einkenni eru: Ógleði, uppköst, verkir, aukin vöðvaspenna og skjálfti, höfuðverkur, svimi, öndunarörðugleikar, sog- eða blísturshljóð við öndun, hár eða lágur blóðþrýstingur, hjartsláttartruflanir (hjartsláttarónot, hjartaflökt eða óreglulegur hjartsláttur), bólga í andliti og vörum, útbrot og þreytutilfinning. Sum þessara einkenna geta verið alvarleg og það hefur komið fyrir að sjúklingar hafa látist (sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur”).

Heilbrigðisstarfsmaður mun fylgjast með þér meðan á lyfjagjöf stendur og í sex klukkustundir eftir að fyrsta lyfjagjöf hefst og tvær klukkustundir eftir að síðari lyfjagjafir hefst.

Hjartasjúkdómar geta stundum komið fram meðan á meðferð stendur og einstaka sinnum eftir að meðferð lýkur og geta verið alvarlegir. Þar með talið er veikning hjartavöðvans sem getur hugsanlega leitt til hjartabilunar, bólgu (þroti, roði, hiti og verkur) í himnunni utan um hjartað og truflana á hjartslætti. Þetta getur leitt til einkenna svo sem:

- mæði (einnig mæði að nóttu)
- hósta
- vökvasöfnunar (bólgu) í handleggjum eða fótum
- hjartsláttarónota (hjartaflökts eða óreglulegs hjartsláttar).

Læknirinn mun fylgjast reglulega með hjartanu meðan á meðferð stendur og eftir að henni lýkur, en segja skal læknum tafarlaust frá því ef vart verður við ofangreind einkenni.

Ef þú finnur fyrir einhverjum ofantalinna einkenna þegar meðferð með Herceptin er lokið skalt þú fara til læknis og upplýsa hann um að þú hafir áður fengið meðferð með Herceptin.

Tvö mismunandi lyfjaform eru til af Herceptin:

- annað er gefið í æð á 30 til 90 mínútum
- hitt er gefið með inndælingu undir húð á 2 til 5 mínútum.

Í samanburði milli lyfjaformanna í klínískum rannsóknum voru sýkingar og hjartatilfelli sem leiddu til sjúkrahúsinnlagnar algengari hjá sjúklingum sem fengu lyfið undir húð. Einnig voru staðbundnar aukaverkanir frá stungustað og hækkun blóðþrýstings algengari. Aðrar aukaverkanir voru svipaðar.

**Mjög algengar aukaverkanir af Herceptin:** geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- sýkingar
- niðurgangur
- hægðatregða
- nábitur (meltingartruflanir)
- slappleiki
- húðútbrot
- verkur fyrir brjósti
- kviðverkir
- liðverkir
- lítill fjöldi rauðra blóðkorna og hvítra blóðkorna (sem vinna gegn sýkingum), stundum með hita
- vöðvaverkir
- tárubólga
- vot augu
- blóðnasir
- nefrennsli
- hárlos
- skjálfti
- hitakóf
- sundl
- naglakvillar
- þyngdartap
- lysterleysi
- svefnleysi
- breytingar á bragðskyni
- blóðflögufæð
- mar
- dofi eða stingir í fingrum og tám
- roði, bólga eða sár í munni og/eða hálsi
- verkur, bólga, roði eða stingir í höndum og/eða fótum

- mæði
- höfuðverkur
- hósti
- uppköst
- ógleði

**Algengar aukaverkanir af Herceptin:** geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- |  |                       |
|--|-----------------------|
| • ofnæmisviðbrögð                          | • munn- og húðþurrkur |
| • sýking í hálsi                           | • þurr augu           |
| • blöðru- og húðsýkingar                   | • sviti               |
| • ristill                                  | • lasleiki og þreyta  |
| • brjóstabólga                             | • kvíði               |
| • lifrabólga                               | • þunglyndi           |
| • nýrnakvillar                             | • hugsanabrensl       |
| • aukin vöðvaspenna eða þensla (ofstæling) | • astmi               |
| • verkir í handleggjum og/eða fótleggjum   | • lungnasýking        |
| • útbrot með kláða                         | • lungnakvillar       |
| • syfja (svefndrungi)                      | • bakverkur           |
|  | • hálsverkur          |
| • gyllinæð                                 | • beinverkir          |
| • kláði                                    | • bólur               |
|  | • fótkrampar          |

**Sjaldgæfar aukaverkanir af Herceptin:** geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- heyrnarleysi
- þrútin útbrot
- blóðsýking

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir af Herceptin:** geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- máttleysi
- gula
- bólga eða örvefsmýndun í lungum

**Aðrar aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið við notkun Herceptin:** ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

- óeðlileg eða skert blóðstorknun
- bráðaofnæmisviðbrögð
- hátt kalíumgildi í blóði
- heilabólga
- bólga eða blæðingar aftan við augu
- lost
- bólga í gollurshúsi (pokinn sem umlykur hjartað)
- hægur hjartsláttur
- óeðlilegur hjartsláttartaktur
- andnauð
- öndunarbílun
- bráð vökvasöfnun í lungum
- bráð þrenging öndunarvegjar
- óeðlilega lágt súrefnisgildi í blóði

- erfiðleikar við öndun í útafliggjandi stöðu
- lifrarskemmdir/lifrabílan
- bólga í andliti, vörum eða hálsi
- nýrnabilun
- óeðlilega líttill vökví sem umlykur fóstur í legi
- lungu fósturs þroskast ekki eðlilega
- nýru fósturs þroskast ekki eðlilega

Sumar aukaverkananna sem koma fram geta verið af völdum undirliggjandi brjóstakrabbameins. Ef Herceptin er gefið ásamt annarri lyfjameðferð geta einhverjar þeirra einnig verið vegna lyfjameðferðarinnar.

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Herceptin**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskju og miða á hettuglasi á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Má ekki frjósa.

Nota skal lyfið tafarlaust eftir opnun.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við agnir eða upplitun fyrir lyfjagjöf.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Herceptin inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er trastuzúmab. Hvert 5 ml hettuglas inniheldur 600 mg af trastuzúmabi.
- Önnur innihaldsefni eru hýalúroníðasi úr mönnum, framleiddur með erfðatækni (rHuPH20), L-histidín, L-histidín hýdróklóríð einhýdrat,  $\alpha, \alpha$ -trehalosi díhýdrat, L-methíonín, pólýsorbitat 20 og vatn fyrir stungulyf

## Lýsing á útliti Herceptin og pakkningastærðir

Herceptin er stungulyf, lausn sem er í hettuglasi úr gleri með gúmmítappa, sem inniheldur 5 ml (600 mg) af trastuzúmabi. Lausnin er tær eða ópallýsandi og litlaus eða fölgul.

Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið:

### België/Belgique/Belgien

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

### България

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### Česká republika

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

### Danmark

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### Deutschland

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

### Eesti

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### Ελλάδα

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

### España

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

### Lietuva

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

### Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

### Malta

(See Malta)

### Nederland

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

### Norge

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

### Österreich

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

### Polska

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

**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 a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης &amp; Σια Λτδ.

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**

Roche Products Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður****Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.