

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 sækniskiljun og jónaskiptum, þar á meðal með sértækri veiruóvirkjun og brotnámi.

Blönduð Herceptin lausn inniheldur 21 mg/ml af trastuzúmabi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert 150 mg hettuglas inniheldur 0,6 mg af pólýsorbati 20

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 aromatasa 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-flúoróúracíli 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 læknir 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 bláæð eða lyf til notkunar í föstum skömmtum undir húð), samkvæmt ávísun. Herceptin til notkunar í bláæð er ekki ætlað til notkunar undir húð og á aðeins að gefa með innrennsli í bláæð. Í MO22982-rannsókninni voru rannsökuð skipti úr meðferð með Herceptin í bláæð 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 annað lyf sem inniheldur trastuzúmab (t.d. trastuzúmab emtansín eða trastuzúmab deruxtecán).

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 aromatasu hemli

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 aromatasu hemla).

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 dauðkyrningafæð komi fram á þessum tíma. Vísað er til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir paclitaxel, docetaxel eða aromatasu hemil varðandi upplýsingar um minnkun skammta eða seinkun þeirra.

Ef útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) fellur um ≥ 10 prósentustig frá upphafsgildi 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

Notkun Herceptin á ekki við hjá börnum.

Lyfjagjöf

Hleðsluskammt af Herceptin á að gefa sem innrennsli í bláæð á 90 mínútum. Ekki má gefa lyfið 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 bláæð 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 skal skrá greinilega heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er.

Prófún 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 cýclófosfamíð (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 upphaf meðferðar. 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 ≥ 10 prósentustig frá upphafsgildi 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 hjartaeinkenni og augljósan klínískan ávinning af Herceptin meðferð héldu áfram meðhöndlun með Herceptin án frekari klínískra hjartakvilla.

Brjóstakrabbamein með meinvörpum

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

Viðbótarmeðferð

Ekki á að gefa Herceptin 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 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) 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 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 líkamspyngdarstuðli (BMI) > 25 kg/m².

Formeðferð og viðbótarmeðferð

Hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa sem þykja ákjósanlegir fyrir formeðferð og viðbótarmeðferð á 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/m² eða epirubicín 360 mg/m².

Ef sjúklingar hafa áður fengið fulla meðferð með lágskammta antracyklínum og Herceptin í formeðferð á 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 doxórúbícíni (uppsafnaður skammtur 180 mg/m²).

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

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 bláæð, samkvæmt helstu sameiginlegu lyfjahvarfabreytum (lágildid þéttni trastuzúmabs (C_{trough}) 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 epirúbícíni (uppsafnaður skammtur 300 mg/m²); miðgildislengd eftirfylgni var meiri en 70 mánuðir, tíðni hjartabilunar/blóðfylluhjartabilunar (congestive cardiac failure) var 0,3% hjá hópnum sem fékk Herceptin í bláæð.

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 dífenhýdramíni. 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 upphafs bata 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 (pneumonitis), 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 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 (pneumonitis), einkum hjá sjúklingum sem fá samtímis meðferð með taxani.

Hjálparefni með þekkta verkun

Herceptin inniheldur 0,6 mg af pólýsorbati 20 í hverju 150 mg hettuglasi sem jafngildir 0,083 mg/ml (eftir blöndun við 7,2 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf). Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum.

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- α 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 hleðsluskammtur í bláæð og 2 mg/kg í bláæð í hverri viku) og docetaxeli (60 mg/m² 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 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 lyfjahvörf cisplatins 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 lágmarkspéttni trastuzúmabs í sermi væru breytileg bæði innan rannsókna og milli rannsókna, en engin skýr áhrif sáust af samtímis gjöf paclitaxels á lyfjahvörf

trastuzumabs. Samanburður á gögnum um lyfjahvörf trastuzumabs úr M77004 rannsókninni, þar sem konur með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum fengu samtímis meðferð með Herceptin, paclitaxeli og doxorubicíni og gögnum um lyfjahvörf trastuzumabs 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 lyfjahvörf trastuzumabs.

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

Samtímis gjöf anastrózóls virtist ekki hafa áhrif á lyfjahvörf trastuzumabs.

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 bláæð og hafa þær hvorki sýnt truflanir á frjósemi né skaðleg áhrif á fóstur. Flutningur trastuzumabs 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 endurspeгла ekki alltaf svörun hjá mönnum skal forðast notkun Herceptin á meðgöngu nema mögulegt gagn fyrir móður vegi þyngra en möguleg 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 cynomolgus öpum í skömmtum sem voru 25 sinnum hærri en vikulegir viðhaldsskammtar hjá mönnum sem námu 2 mg/kg af Herceptin í bláæð frá meðgöngudegi 120 til 150 sýndu að trastuzumab berst í mjólkina eftir fæðingu. Útsetning fyrir trastuzumabi í móðurkviði og trastuzumab í sermi apaunga var ekki tengt neinni aukaverkun tengdri vexti eða þroska frá fæðingu og að eins mánaðar aldri. Ekki er vitað hvort trastuzumab berst í brjóstamjólki. Þar sem IgG1 úr mönnum berst í brjóstamjólki og möguleikinn á skaðlegum áhrifum á ungbarnið er ekki þekktur 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 hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8). Sundl og syfja geta komið fram meðan á meðferð með Herceptin stendur (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 bláæð eða undir húð) eru hjartavanstarfsemi, innrennslistengd viðbrögð, eiturráhrif á blóð (einkum daufkyrningafæð), sýkingar og aukaverkanir á lungu.

Tafla yfir aukaverkanir

Í þessum kafla eru notaðir eftirtaldir tíðniflokkar: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ 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 lykilrannsóknunum og eftir markaðssetningu.

Allt sem talið er upp er byggt á hæsta prósentuhlutfalli sem sást í klínísku lykilrannsóknunum. Auk þess eru aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu lyfsins taldar með í töflu 1.

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

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking	Mjög algeng
	Nefkoxsbólga	Mjög algeng
	Daufkyrningafæð með sýklasótt	Algeng
	Blöðrubólga	Algeng
	Inflúensa	Algeng
	Skútabólga	Algeng
	Húðsýking	Algeng
	Nefslímubólga	Algeng
	Sýking í efri hluta öndunarfæra	Algeng
	Þvagfærasýking	Algeng
	Kokbólga	Algeng
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (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
	Sjálfvakín blóðflagnafæð	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi	Ofnæmi	Algeng
	*Bráðaofnæmisviðbrögð	Mjög sjaldgæf
	*Ofnæmislost	Mjög sjaldgæf
Efnaskipti og næring	Minnkuð líkamsþyngd/þyngdartap	Mjög algeng
	Lystarleysi	Mjög algeng
	Æxlislýsuheilkenni	Tíðni ekki þekkt
	Blóðkalíumhækkun	Tíðni ekki þekkt
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Mjög algeng
	Kvíði	Algeng

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Taugakerfi	Þunglyndi	Algeng
	¹ Skjálfti	Mjög algeng
	Sundl	Mjög algeng
	Höfuðverkur	Mjög algeng
	Náladofi	Mjög algeng
	Bragðtruflanir	Mjög algeng
	Úttaugakvilli	Algeng
	Ofstæling	Algeng
	Svefnhöfgi	Algeng
Augu	Tárubólga	Mjög algeng
	Aukin táramyndun	Mjög algeng
	Augnþurrkur	Algeng
	Doppubjúgur	Tíðni ekki þekkt
	Sjónublæðing	Tíðni ekki þekkt
Eyru og völundarhús	Heyrnarleysi	Sjaldgæf
Hjarta	¹ Lækkaður blóðþrýstingur	Mjög algeng
	¹ Hækkaður blóðþrýstingur	Mjög algeng
	¹ Óreglulegur hjartsláttur	Mjög algeng
	¹ Hjartaflökt	Mjög algeng
	Lækkun í útfallsbroti*	Mjög algeng
	*Hjartabilun (congestive)	Algeng
	*Ofanslegils hraðsláttarglöp	Algeng
	Hjartavöðvakvilli	Algeng
	¹ Hjartsláttarónot	Algeng
	Gollurshússvökvi (pericardial effusion)	Sjaldgæf
	Hjartalost	Tíðni ekki þekkt
	Valhoppstaktur (gallop rhythm)	Tíðni ekki þekkt
Æðar	Hitakóf	Mjög algeng
	+ ¹ Lágþrýstingur	Algeng
	Æðavíkkun	Algeng
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	*Mæði	Mjög algeng
	Hósti	Mjög algeng
	Blóðnasir	Mjög algeng
	Nefrennsli	Mjög algeng
	*Lungnabólga	Algeng
	Astmi	Algeng
	Lungnakvilli (lung disorder)	Algeng
	*Fleiðruvökvi	Algeng
	+ ¹ Sog- eða blísturshljóð við öndun	Sjaldgæf
	Bólga í lungum (pneumonitis)	Sjaldgæf
	*Bandvefsmyndun í lungum	Tíðni ekki þekkt
	*Andnauð	Tíðni ekki þekkt
	*Öndunarbílun	Tíðni ekki þekkt
	*Íferðir í lungum	Tíðni ekki þekkt
	*Bráður lungnabjúgur	Tíðni ekki þekkt
	*Brátt andnauðarheilkenni	Tíðni ekki þekkt
	*Berkjukrampi	Tíðni ekki þekkt
	*Vefildisskortur	Tíðni ekki þekkt
	*Lækkuð súrefnismettun	Tíðni ekki þekkt
	Barkakýlisbjúgur	Tíðni ekki þekkt
	Leguandköf (orthopnoea)	Tíðni ekki þekkt
	Lungnabjúgur	Tíðni ekki þekkt
	Millivefslungnasjúkdómur	Tíðni ekki þekkt

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Meltingarfæri	Niðurgangur	Mjög algeng
	Uppköst	Mjög algeng
	Ógleði	Mjög algeng
	¹ Varabólga	Mjög algeng
	Kviðverkur	Mjög algeng
	Meltingartruflanir	Mjög algeng
	Hægðatregða	Mjög algeng
	Munnbólga	Mjög algeng
	Gyllinæð	Algeng
	Munnþurrkur	Algeng
Lifur og gall	Lifrarfrumuskemmd	Algeng
	Lifrabólga	Algeng
	Lifrareymsli	Algeng
	Gula	Mjög sjaldgæf
Húð og undirhúð	Hörundsroði	Mjög algeng
	Útbrot	Mjög algeng
	¹ Andlitsbólga	Mjög algeng
	Hárlos	Mjög algeng
	Naglakvilli	Mjög algeng
	Handa- fótaheilkenni (Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome)	Mjög algeng
	Þrymlabólur	Algeng
	Húðþurrkur	Algeng
	Flekkblæðing	Algeng
	Ofsvitnun	Algeng
	Dröfnuörðuútbrot (maculopapular rash)	Algeng
	Klái	Algeng
	Stökkar neglur	Algeng
	Húðbólga	Algeng
	Ofsaklái	Sjaldgæf
	Ofsabjúgur	Tíðni ekki þekkt
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkir	Mjög algeng
	¹ 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

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þröttleysi	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
	Útlimabjúgur	Mjög algeng
	Vanlíðan (malaise)	Algeng
	Bjúgur	Algeng
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	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 fyrirliggjandi.

* Kom fram eftir samsetta 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 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 bláæð 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 innrennsli, og tíðni þeirra minnkar við síðari innrennsli. Meðal þessara viðbragða eru hrollur, hiti, mæði, lágþrýstingur, hvæsandi önghljóð, berkjukrampi, hraðsláttur, minnkuð súrefnismettun, andnað, 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 inngrípa eru mjög sjaldgæf og koma yfirleitt fram við fyrsta eða annað innrennsli 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 antracyklíni.

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 (pneumonitis), 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 bláæð 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 bláæð.

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 bláæð (administration related reactions (ARRs)).

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

Skipt um meðferð úr Herceptin í bláæð í Herceptin undir húð og öfugt

Í MO22982-rannsókninni voru rannsökuð skipti milli meðferðar með Herceptin í bláæð og meðferðar með Herceptin undir húð, með það að aðalmarkmiði að meta hvort sjúklingar vildu frekar fá trastuzúmab í bláæð 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 bláæð [lotur 1-4]→ undir húð [lotur 5-8] eða undir húð [lotur 1-4]→ í bláæð [lotur 5-8]). Sjúklingar höfðu ýmist ekki áður fengið meðferð með Herceptin í bláæð (20,3%) eða höfðu áður fengið Herceptin í bláæð (79,7%). Fyrir lotur í bláæð→ 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 bláæð (stungulyf undir húð úr hettuglasi og stungulyf undir húð úr lyfjagjafarþúnaði 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: Æxlishefjandi lyf, einstofna mótefni, ATC flokkur: L01FD01

Trastuzúmab er raðbrigða manna IgG₁ 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	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 genaeintaka í æxlisfrumu á móti fjölda eintaka af litningi 17 er meira eða sama sem 2, eða ef fleiri en 4 eintök af HER2 genum finnast í hverri æxlisfrumu ef ekki er notaður samanburður við litning 17.

Almennt er CISH álitid jákvætt ef fleiri en 5 eintök 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 10% æxlisfrumna	Æxlisfrumnaþyrping með mikilli, algjörri basolateral eða lateral himnuvirkni, hver svo sem hundraðshluti litaðra æxlisfrumna er	Jákvætt

Almennt er SISH eða FISH álitnið jákvætt ef hlutfall fjölda HER2 genaeintaka í æxlisfrumu á móti fjölda eintaka af litningi 17 er hærri 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 mg/m² innrennsli á 3 klukkustundum) með eða án Herceptin. Í lykilrannsókn með docetaxeli (100 mg/m² 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 bút úr brjóstæxlinu 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 skömmun 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 Herceptin ¹	Samsett meðferð			
		Herceptin ásamt paclitaxel ² N = 68	Paclitaxel ² N = 77	Herceptin ásamt docetaxel ³ N = 92	Docetaxel ³ N = 94
Svörunarhlutfall (95% öryggismörk)	18% (13 – 25)	49% (36 – 61)	17% (9 – 27)	61% (50 – 71)	34% (25 – 45)
Miðgildi svörunarlengdar (mánuðir) (95% öryggismörk)	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)
Miðgildi TTP (mánuðir) (95% öryggismörk)	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)
Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% öryggismörk)	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 hárri 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 ¹ N=105	Herceptin ² N=72	Herceptin ásamt paclitaxel ³ N=32	Herceptin ásamt docetaxel ⁴ N=110
Svörunarhlutfall (95% öryggismörk)	24% (15 - 35)	27% (14 - 43)	59% (41-76)	73% (63-81)
Miðgildi svörunarlengdar (mánuðir) (á bilinu)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
Miðgildi TTP (mánuðir) (95% öryggismörk)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11-16)
Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% öryggismörk)	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 skömmum 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 - Fjöldi sjúklinga án tilviks P-gildi borið saman við eftirlit Áhættuhlutfall borið saman við eftirlit	219 (12,9 %) 1474 (87,1 %)	127 (7,5 %) 1566 (92,5 %)	570 (33,6 %) 1127 (66,4 %)	471 (27,7 %) 1231 (72,3 %)
	< 0,0001		< 0,0001	
	0,54		0,76	
Lifun án endurkomu sjúkdóms - Fjöldi sjúklinga með tilvik - Fjöldi sjúklinga án tilviks P-gildi borið saman við eftirlit Áhættuhlutfall borið saman við eftirlit	208 (12,3 %) 1485 (87,7 %)	113 (6,7 %) 1580 (93,3 %)	506 (29,8 %) 1191 (70,2 %)	399 (23,4 %) 1303 (76,6 %)
	< 0,0001		< 0,0001	
	0,51		0,73	
Lifun án meinvarpa - Fjöldi sjúklinga með tilvik - Fjöldi sjúklinga án tilviks P-gildi borið saman við eftirlit Áhættuhlutfall borið saman við eftirlit	184 (10,9 %) 1508 (89,1 %)	99 (5,8 %) 1594 (94,6 %)	488 (28,8 %) 1209 (71,2 %)	399 (23,4 %) 1303 (76,6 %)
	< 0,0001		< 0,0001	
	0,50		0,76	
Heildarlifun (andlát) - Fjöldi sjúklinga með tilvik - Fjöldi sjúklinga án tilviks P-gildi borið saman við eftirlit Áhættuhlutfall borið saman við eftirlit	40 (2,4 %) 1653 (97,6 %)	31 (1,8 %) 1662 (98,2 %)	350 (20,6 %) 1347 (79,4 %)	278 (16,3 %) 1424 (83,7 %)
	0,24		0,0005	
	0,75		0,76	

* Sameiginlegi aðalendapunkturinn lifun án sjúkdóms eftir 1 ár, borið saman við eftirlit, náði fyrir fram skilgreindum tölfræðilegum mörkum

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

*** Misræmi er í heildarfjölda vegna lítills 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 meðferðarþýðinu, 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 hjartavánstærðar 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/m², 4 lotur á 3 vikna fresti.
- cýklófosfamíð í bláæð, 600 mg/m² á 30 mínútum, 4 lotur á 3 vikna fresti.

Paclitaxel var gefið ásamt Herceptini sem hér segir:

- paclitaxel í bláæð - 80 mg/m² sem samfelld innrennsli í bláæð, gefið vikulega í 12 vikur eða
- paclitaxel í bláæð - 175 mg/m² 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 N9831 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 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 fjarlægra 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: doxorúbicín; 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/m² 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/m² 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</u> →PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 og NCCTG N9831)*	<u>AC</u> →DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	<u>DcarbH</u> (vs. <u>AC</u> →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: Doxórúbísín; 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 til 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/m² ásamt paclitaxel 150 mg/m² gefið í 3 lotur með 3 vikna millibili,

sem var fylgt eftir með

- Paclitaxel 175 mg/m² 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) 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.

Maðakrabbamein 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/m² 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/m²/dag sem samfelld 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/m² 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
Heildarlífur, miðgildismánuðir	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Lífur 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 ^a (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 heildarlífur 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 heildarlífur hópsins með mikla HER2 tjáningu var 11,8 mánuðir á móti 16 mánuðum, áhættuhlutfall 0,65 (95 % CI 0,51-0,83) og miðgildislífur 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 heildarlífur 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 heildarlífur af því að bæta Herceptin við hjá sjúklingum með sjúkdóm sem var ECOG PS 2 við upphaf meðferðar [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 fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Herceptin hjá öllum undirhópum barna við brjóst- og magakrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf trastuzúmabs voru metin með greiningu á þýðislíkani fyrir lyfjahlvörf 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 bláæð í 18 I., II. og III. stigs rannsóknum. Tveggja hólfa líkan með samhliða línulegu og ólínulegu brotthvarfi úr miðhólfinu 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 miðhólfsins 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 tölfræðilega 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 bláæð samkvæmt mismunandi skömmtunaráætlunum

Skömmtunaráætlun	Upprunaleg æxlisgerð	N	C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC _{0-21dagar} ($\mu\text{g}\cdot\text{dag/ml}$)
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. hundraðshlutableili) hjá sjúklingum með MBC, EBC og AGC sem fá Herceptin í bláæð samkvæmt mismunandi skömmtunaráætlunum

Skömmtuna ráætlun	Upprunaleg æxlisgerð	N	C _{min,ss} * (µg/ml)	C _{max,ss} ** (µg/ml)	AUC _{ss, 0- 21dagar} (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_{min,ss} – C_{min} við jafnvægi

**C_{max,ss} = C_{max} 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 bláæð samkvæmt mismunandi skömmtunaráætlunum

Skömmtunar- áætlun	Upprunaleg æxlisgerð	N	Heildar CL bil frá C _{max,ss} til C _{min,ss} (l/dag)	t _{1/2} bil frá C _{max,ss} til C _{min,ss} (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 bláæð 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_{min,ss}-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_m) (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 erfðaefni. Rannsókn á trehalósa, aðalhjálparefni 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

Histidín hýdróklóríð einhýdrat
Histidín
 α,α -trehalósi díhýdrat
Pólýsorbit 20 (E432)

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 Geymslupól

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 30 daga við 2°C-8°C og 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 pakkning 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 lítills 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) = $\frac{\text{Líkamsþyngd (kg)} \times \text{skammtur (4 mg/kg fyrir hleðslu eða 2 mg/kg fyrir viðhald)}}{21 \text{ (mg/ml þykkni af blandaðri lausn)}}$

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

Draga skal upp viðeigandi magn lausnar úr hettuglasinu með sæfðri sprautunál og sprautu og bæta því í innrennslispoka með 250 ml af 0,9 % natriumklóríðlausn. 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. júlí 2010

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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 kínerskra hamstra) og hreinsað með sækniljun og jónaskiptum, þar á meðal með sértækri veiruóvirkjun og brotnámi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert 5 ml hettuglas inniheldur 2,0 mg af pólýsorbati 20

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 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).

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 lækir 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 bláæð eða lyf til notkunar í föstum skömmtum undir húð), samkvæmt ávísun. Herceptin til notkunar undir húð er ekki ætlað til notkunar í bláæð og á aðeins að gefa með inndælingu undir húð.

Í MO22982-rannsókninni voru rannsókuð skipti úr meðferð með Herceptin í bláæð 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 annað lyf sem inniheldur trastuzúmab (t.d. trastuzúmab emtansín eða trastuzúmab deruxtecán).

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Herceptin til gjafar undir húð er 600 mg, án tillits til líkamspýngdar 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/m²) sem fylgt var eftir með FEC (5FU, epirubicín 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 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 dauðkyrningafæð 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 ≥ 10 prósentustig frá upphafsgildi 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 á 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

Notkun Herceptin á ekki við 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 30 mínútur eftir fyrstu inndælingu og í 15 mínútur 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 skal 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 fyrirliggjandi 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 cýclófosfamíð (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 upphaf meðferðar. 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 ≥ 10 prósentustig frá upphafsgildi 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 einkennalausar hjartavanstarfsemi í aðalrannsóknunum sýndu bata með hefðbundinni meðferð við hjartabilun sem innihélt ACE-hemla, eða angíótensínviðtaka blokka ásamt beta-blokka. Langflestir sjúklingar með hjartaeinkenni og augljósan klínískan ávinning af Herceptin meðferð héldu áfram meðhöndlun með Herceptin án frekari klínískra hjartakvilla.

Brjóstakrabbamein með meinvörpum

Ekki á 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 upphaf meðferðar, 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 á 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 læknismeðferðar, hjartabilun (NYHA flokkur II–IV) til staðar eða sögu um slíkt, útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) <55%, annan hjartavöðvasjúkdóm, hjartsláttartruflanir sem þörfuðust læknismeðferðar, klínískt mikilvægan lokusjúkdóm, vanmeðhöndlaðan háþrýsting (sjúklingar með háþrýsting sem meðhöndlaður var með hefðbundinni læknismeðferð 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 á að gefa Herceptin 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 bláæð 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 bláæð 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, lækun 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/m².

Formeðferð og viðbótarmeðferð

Hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa sem þykja ákjósanlegir fyrir formeðferð og viðbótarmeðferð á eingöngu að nota Herceptin samhliða antracyklínnum hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið lyfjameðferð áður og eingöngu með litlum skömmtum af antracyklínnum, þ.e. hámarks uppsafnaðir skammtar af doxórúbicíni 180 mg/m² eða epirúbicíni 360 mg/m².

Ef sjúklingar hafa áður fengið fulla meðferð með lágskammta antracyklínnum og Herceptin í formeðferð á 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, (MO16432 og BO22227).

Í lykilrannsókninni MO16432 var Herceptin gefið samhliða forkrabbameinslyfjameðferð sem samanstóð af þremur meðferðarlotum af doxórúbicíni (uppsafnaður skammtur 180 mg/m²). 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 epirúbicíni (uppsafnaður skammtur 300 mg/m²);

miðgildislengd eftirfylgni var meiri en 70 mánuðir, tíðni hjartabilunar/blóðfylluhjartabilunar (congestive cardiac failure) var 0,3% hjá hópnum sem fékk Herceptin í bláæð. 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 bláæð. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til viðbragða sem tengjast lyfjagjöf í 30 mínútur eftir fyrstu inndælingu og í 15 mínútur eftir síðari inndælingar. Hægt er að meðhöndla væg viðbrögð sem tengjast lyfjagjöfinni með verkja- og hitastillandi lyfjum svo sem meperidíni eða paracetamóli eða andhistamíni svo sem dífenhýdramíni. Alvarleg viðbrögð við gjöf Herceptin í bláæð 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 bláæð 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 (pneumonitis), 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 (pneumonitis), einkum hjá sjúklingum sem fá samtímis meðferð með taxaní.

Hjálparefni með þekkta verkun

Natríum

Herceptin inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Pólýsorbit 20

Herceptin inniheldur 2,0 mg af pólýsorbiti 20 í hverju 600 mg/5 ml hettuglasi sem jafngildir 0,4 mg/ml. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum.

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- α hýdroxýl-paclitaxel, POH og doxorúbicínóli, 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 doxorúbicíns, (7-deoxý-13 dihydó- doxorúbicínóns, 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 hleðsluskammtur í bláæð og 2 mg/kg í bláæð í hverri viku) og docetaxeli (60 mg/m² 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 lágmarkspéttni 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 doxorúbicíni 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 doxorúbicín 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 / 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).

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 bláæð 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 endurspeglar ekki alltaf svörun hjá mönnum skal forðast notkun Herceptin á meðgöngu nema mögulegt gagn fyrir móður vegi þyngra en möguleg hætta 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 cynomolgus öpum í skömmtum sem voru 25 sinnum hærri en vikulegir viðhaldsskammtar hjá mönnum sem námu 2 mg/kg af Herceptin í bláæð frá meðgöngudegi 120 til 150 sýndu að trastuzúmab berst í mjólkina eftir fæðingu. Útsetning fyrir trastuzúmabi í móðurkviði og 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 möguleikinn á skaðlegum áhrifum á ungbarnið er ekki þekktur 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 hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8). Sundl og syfja geta komið fram meðan á meðferð með Herceptin stendur (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 bláæð eða undir húð) eru hjartavánstærsemi, innrennslistengd viðbrögð, eituráhrif á blóð (einkum dauðfyrirgöngu), sýkingar og aukaverkanir á lungu.

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

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

Tíðni tilkynninga sumra aukaverkana var hærri 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 bláæð 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 bláæð samanborið við 3,0 % hjá þeim sem fengu lyfið undir húð.
- Viðbrögð sem tengjast lyfjagjöf: 37,2 % hjá þeim sem fengu lyfið í bláæð og 47,8 % hjá þeim sem fengu lyfið undir húð, meðan á meðferðinni stóð;
- Háþrýstingur: 4,7 % hjá þeim sem fengu lyfið í bláæð og 9,8 % hjá þeim sem fengu lyfið undir húð.

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf lyfsins í bláæð

Í þessum kafla eru notaðir eftirtaldir tíðniflokkar: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ 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. Auk þess eru aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu lyfsins taldar með í töflu 1.

Tafla 1: Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um við notkun á Herceptin í bláæð 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
	Inflúensa	Algeng
	Skútabólga	Algeng
	Húðsýking	Algeng
	Nefslímubólga	Algeng
	Sýking í efri hluta öndunarfæra	Algeng
	Þvagfærasýking	Algeng
	Kokbólga	Algeng
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (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

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Ónæmiskerfi	Sjálfvakin blóðflagnafæð	Tíðni ekki þekkt
	Ofnæmi	Algeng
	⁺ Bráðaofnæmisviðbrögð	Mjög sjaldgæf
	⁺ Ofnæmislost	Mjög sjaldgæf
Efnaskipti og næring	Minnkuð líkamsþyngd/þyngdartap	Mjög algeng
	Lystarleysi	Mjög algeng
	Æxlislýsuheilkenni	Tíðni ekki þekkt
	Blóðkalíumhækkun	Tíðni ekki þekkt
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Mjög algeng
	Kvíði	Algeng
	Þunglyndi	Algeng
Taugakerfi	¹ Skjálfti	Mjög algeng
	Sundl	Mjög algeng
	Höfuðverkur	Mjög algeng
	Náladofi	Mjög algeng
	Bragðtruflanir	Mjög algeng
	Úttaugakvilli	Algeng
	Ofstæling	Algeng
	Svefnhöfgi	Algeng
Augu	Tárubólga	Mjög algeng
	Aukin taramyndun	Mjög algeng
	Augþurrkur	Algeng
	Doppubjúgur	Tíðni ekki þekkt
	Sjónublæðing	Tíðni ekki þekkt
Eyru og vöndarhús	Heyrnarleysi	Sjaldgæf
Hjarta	¹ Lækkaður blóðþrýstingur	Mjög algeng
	¹ Hækkaður blóðþrýstingur	Mjög algeng
	¹ Óreglulegur hjartsláttur	Mjög algeng
	¹ Hjartaflökt	Mjög algeng
	Lækkun í útfallsbroti*	Mjög algeng
	⁺ Hjartabilun (congestive)	Algeng
	⁺ Ofanslegils hraðsláttarglöp	Algeng
	Hjartavöðvakvilli	Algeng
	¹ Hjartsláttarónot	Algeng
	Gollurshússvökvi (pericardial effusion)	Sjaldgæf
	Hjartalost	Tíðni ekki þekkt
	Valhoppstaktur (gallop rhythm)	Tíðni ekki þekkt
Æðar	Hitakóf	Mjög algeng
	⁺ ¹ Lágþrýstingur	Algeng
	Æðavíkkun	Algeng
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	⁺ Mæði	Mjög algeng
	Hósti	Mjög algeng
	Blóðnasir	Mjög algeng
	Nefrennsli	Mjög algeng
	⁺ Lungnabólga	Algeng
	Astmi	Algeng
	Lungnakvilli (lung disorder)	Algeng
	⁺ Fleiðruvökvi	Algeng
	⁺ ¹ Sog- eða blísturshljóð við öndun	Sjaldgæf
	Bólga í lungum (pneumonitis)	Sjaldgæf
	⁺ Bandvefsmyndun í lungum	Tíðni ekki þekkt
	⁺ Andnauð	Tíðni ekki þekkt
	⁺ Öndunarbilun	Tíðni ekki þekkt
	⁺ Íferðir í lungum	Tíðni ekki þekkt

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
	*Bráður lungnabjúgur	Tíðni ekki þekkt
	*Brátt andnauðarheilkenni	Tíðni ekki þekkt
	*Berkjukrampi	Tíðni ekki þekkt
	*Vefildisskortur	Tíðni ekki þekkt
	*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
	¹ Varabólga	Mjög algeng
	Kviðverkur	Mjög algeng
	Meltingartruflanir	Mjög algeng
	Hægðatregða	Mjög algeng
	Munnbólga	Mjög algeng
	Gyllinæð	Algeng
	Munnþurrkur	Algeng
Lifur og gall	Lifrarfrumuskemmd	Algeng
	Lifarbólga	Algeng
	Lifrareymsli	Algeng
	Gula	Mjög sjaldgæf
Húð og undirhúð	Hörundsroði	Mjög algeng
	Útbrot	Mjög algeng
	¹ Andlitsbólga	Mjög algeng
	Hárlos	Mjög algeng
	Naglakvilli	Mjög algeng
	Handa- fótaheilkenni (Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome)	Mjög algeng
	Þrymlabólur	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 bandvefur	Liðverkir	Mjög algeng
	¹ 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

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
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	Þröttleysi	Mjög algeng
	Verkur fyrir brjósti	Mjög algeng
	Hrollur	Mjög algeng
	Þreyta	Mjög algeng
	Inflúensulík einkenni	Mjög algeng
	Innrennslistengd viðbrögð	Mjög algeng
	Verkur	Mjög algeng
	Sóttthiti	Mjög algeng
	Slímhúðarbólga	Mjög algeng
	Útlimabjúgur	Mjög algeng
	Vanlíðan (malaise)	Algeng
	Bjúgur	Algeng
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	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 samsetta 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 bláæð 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 bláæð 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 rannsóknum urðu betri eftir hefðbundna meðferð við hjartabilun.

Viðbrögð sem tengjast lyfjagjöfnni

Viðbrögð sem tengjast lyfjagjöf/ofnæmisviðbrögð, svo sem kuldaþrollur og/eða hiti, mæði, lágþrýstingur, hvæsandi önghljóð, berkjukrampi, hraðsláttur, minnkuð súrefnismettun, andnað, útbrot, ógleði, uppköst og höfuðverkur, komu fram í klínískum rannsóknum 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.

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 antracyklíni.

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).

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 bláæð 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 bláæð og 1,7 % þeirra sem fengu Herceptin undir húð meðan á meðferðinni stóð; engar aukaverkanir af stigi 4 eða 5 sáust. 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 ≥ 3) var 5,0 % hjá þeim sem fengu Herceptin í bláæð 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 bláæð 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 bláæð 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 bláæð, borið saman við 9,8 % hjá þeim sem fengu Herceptin undir húð), og var hann einnig alvarlegur (NCI CTCAE stig ≥ 3) hjá hærra hlutfalli sjúklinganna; <1 % hjá þeim sem fengu Herceptin í bláæð, 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 miðgildislengd eftirfylgni sem var meiri en 70 mánuðir, mynduðu 10,1 % (30/296) þeirra sjúklinga sem fengu Herceptin í bláæð og 15,9 % sjúklinga (47/295) sem fengu Herceptin undir húð mótefni gegn trastuzumabi. Hlutleysandi mótefni gegn trastuzumabi greindust í sýnum sem tekin voru eftir upphaf meðferðar hjá 2 af 30 sjúklingum sem fengu Herceptin í bláæð 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 trastuzumabi 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 bláæð 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 bláæð í Herceptin undir húð og öfugt

Í MO22982-rannsókninni voru rannsökuð skipti milli meðferðar með Herceptin í bláæð og meðferðar með Herceptin undir húð, með það að aðalmarkmiði að meta hvort sjúklingar vildu frekar fá trastuzumab í bláæð 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 bláæð [lotur 1-4]→ undir húð [lotur 5-8] eða undir húð [lotur 1-4]→ í bláæð [lotur 5-8]). Sjúklingar höfðu ýmist ekki áður fengið meðferð með Herceptin í bláæð (20,3%) eða höfðu áður fengið Herceptin í bláæð (79,7%). Fyrir lotur í bláæð→ 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 bláæð (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 Ofskömmtun

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: Æxlishefjandi lyf, einstofna mótefni, ATC flokkur: L01FD01

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 IgG₁ 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 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 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 genaeintaka í æxlisfrumu á móti fjölda eintaka af litningi 17 er meira eða sama sem 2, eða ef fleiri en 4 eintök af HER2 genum finnast í hverri æxlisfrumu ef ekki er notaður samanburður við litning 17.

Almennt er CISH álitid jákvætt ef fleiri en 5 eintök 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

Brjóstakrabbamein 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/m² innrennsli á 3 klukkustundum) með eða án Herceptin. Í lykilrannsókn með docetaxeli (100 mg/m² 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 virgni 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 bút 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 miðlægrri 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 skömmun 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 Herceptin ¹	Samsett meðferð			
		Herceptin ásamt paclitaxel ²	Paclitaxel ²	Herceptin ásamt docetaxel ³	Docetaxel ³
	N = 172	N = 68	N = 77	N = 92	N = 94
Svörunarhlutfall (95% öryggismörk)	18% (13 – 25)	49% (36 – 61)	17% (9 – 27)	61% (50 – 71)	34% (25 – 45)
Miðgildi svörunarlengdar (mánuðir) (95% öryggismörk)	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)
Miðgildi TTP (mánuðir) (95% öryggismörk)	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)
Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% öryggismörk)	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 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 4:

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

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

Innrennslistyf

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

* Sameiginlegi aðalendapunkturinn 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 meðferðarþýðinu, 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 hjartavánstærðar 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/m², 4 lotur á 3 vikna fresti.
- cýklófosfamíð í bláæð, 600 mg/m² á 30 mínútum, 4 lotur á 3 vikna fresti.

Paclitaxel var gefið ásamt Herceptini sem hér segir:

- paclitaxel í bláæð - 80 mg/m² sem samfelld innrennsli í bláæð, gefið vikulega í 12 vikur eða
- paclitaxel í bláæð - 175 mg/m² 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 N9831 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 fjarlægðar meinvörpa			
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: doxorubicín; 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/m² 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/m² 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 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 fjarlægra 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 fjarlægra 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 N9831)*	<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: Cýklófosfamíd; 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 til 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)

Innrennslislyf

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 forkkrabbameinslyfjameðferðar sem innihélt bæði antracyclín 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 forkkrabbameinslyfjameðferð ásamt formeðferð og viðbótarmeðferð með Herceptin, eða eingöngu forkkrabbameinslyfjameðferð.

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/m² ásamt paclitaxel 150 mg/m² gefið í 3 lotur með 3 vikna millibili,

sem var fylgt eftir með

- Paclitaxel 175 mg/m² 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)
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.

Stungulyf til notkunar undir húð

BO22227 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 bláæð, samkvæmt helstu sameiginlegu lyfjahvarfabreytum (lágildi þétni trastuzúmabs (C_{trough}) 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/m² innrennsli í bláæð, fylgt eftir með 4 lotum af FEC [5-Flúorúrácíl, 500 mg/m²; epirúbicín, 75 mg/m²; cýklófosfamíð, 500 mg/m², 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 slembiröðun í 10 meðferðarlotur til viðbótar, og stóð meðferðin alls í eitt ár.

Greining á sameiginlegum aðalendapunkti, 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 bláæð 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 sameiginlega aðalendapunktinn.

Tafla 12: Samantekt á algerri meinafræðilegri svörun (pCR)

	Herceptin í bláæð (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% öryggismarka 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 bláæð 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 bláæð og 76% í hópnum sem fékk Herceptin undir húð, en 3 ára tíðni OS var 90% í hópnum sem fékk Herceptin í bláæð og 92% í hópnum sem fékk Herceptin undir húð).

Varðandi það hvort stungulyf sé ekki lakari kostur en innrennslið með tilliti til sameiginlegs aðalþýfjahvarfaendapunkts, lággildi þétni trastuzúmabs (Ctough) við jafnvægi í lok meðferðarlotu 7, er vísað í kafla 5.2 Lyfjahlöf. Sjá kafla 4.8 varðandi samanburð 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 bláæð 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 lyfjagjafarþúnaði 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 bláæð 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 bláæð og Herceptin til notkunar undir húð og engin ný öryggisatriði komu fram.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Herceptin hjá öllum undirhópum barna við brjóstakrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf trastuzúmabs eftir gjöf 600 mg skammts undir húð á þriggja vikna fresti voru borin saman við lyfjahlvörf eftir gjöf í bláæð (8 mg/kg hleðsluskammtur, 6 mg/kg viðhaldsskammtar á þriggja vikna fresti) í III. stigs rannsókninni BO22227. Niðurstöður sem myndar einn meginendapunkta lyfjahlvarfabreytu, lággildi þéttni (C_{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_{trough}) fyrir skammt í meðferðarlotu 8 meðan á formeðferð stóð var hærra hjá hópnum sem fékk Herceptin stungulyf (78,7 µg/ml) en hjá hópnum sem fékk Herceptin innrennslislyf (57,8 µg/ml). Meðalgildi lággildis þéttni (C_{trough}) fyrir skammt í meðferðarlotu 13 meðan á viðbótarmeðferð stóð voru 90,4 µg/ml hjá hópnum sem fékk Herceptin stungulyf og 62,1 µg/ml hjá hópnum sem fékk Herceptin innrennslislyf. Á grundvelli gagna úr BO22227 rannsókninni náðist jafnvægi við meðferðarlotu 8 við gjöf lyfsins í bláæð. Þegar Herceptin var gefið undir húð var þéttinn 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_{trough}) fyrir skammt í meðferðarlotu 18 var 90,7 µg/ml, svipað og í meðferðarlotu 13, sem bendir til þess að þéttinn aukist ekki frekar eftir meðferðarlotu 13.

Miðgildi T_{max} eftir gjöf undir húð var u.þ.b. 3 dagar, með miklum einstaklingsbreytileika (gildi á bilinu 1-14 dagar). Meðalgildi C_{max} var eins og búast mátti við lægra hjá hópnum sem fékk Herceptin undir húð (149 µg/ml) en hjá hópnum sem fékk lyfið í bláæð (gildi við lok innrennslis: 221 µg/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 µg/ml•dag fyrir fyrrnefnda hópinn en 2.056 µg/ml•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 bláæð, og voru meðalgildi AUC 2.610 µg/ml•dag fyrir fyrrnefnda hópinn en 2.179 µg/ml•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 bláæð 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 bláæð, en í þyngsta þyngdarfloknum (>90 kg) var AUC 20% lægra eftir gjöf lyfsins undir húð en eftir gjöf þess í bláæð.

Tveggja hólfa lyfjahlvarfalíkan með samhliða línulegu og ólínulegu brotthvarfi úr miðhólfinu var útbúið úr samsöfnuðum gögnum um lyfjahlvörf Herceptin sem gefið var undir húð og Herceptin sem gefið var í bláæð í III. stigs rannsókninni BO22227, til að lýsa mældri þéttni eftir gjöf Herceptin undir húð og Herceptin í bláæð 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⁻¹. Línuleg úthreinsun var 0,111 l/dag og rúmmál miðhólfsins (V_c) var 2,91 l. Gildi Michaelis-Menten stærða voru 11,9 mg/dag (V_{max}) og 33,9 µg/ml (K_m). Líkamsþyngd og gildi alanín amínótransferasa (SGPT/ALAT) í sermi höfðu tölfræðilega marktæk áhrif á lyfjahlvörf, en hermunn 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. hundraðshlutaþili) 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 _{0-21dagar} (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 þétni <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 bláæð

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 erfðaeftni. 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 þeldist 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 þeldist vel, bæði staðbundið og almennt.

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hýalúronídasi úr mönnum, framleiddur með erfðatækni (rHuPH20)

Histidín hýdróklóríð einhýdrat

Histidín

α,α-trehalósi díhýdrat

Methíonín

Pólýsorbit 20 (E432)

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.

Ekki hefur orðið vart við neinn ósamrýmanleika milli Herceptin stungulyfs til notkunar undir húð og sprautuhluta úr pólýprópýleni eða pólýkarbónati, sprautunála úr ryðfríu stáli til að draga upp eða gefa lyfið, eða Luer loka úr pólýetýleni.

6.3 Geymsluþol

21 mánuður.

Eftir að lyfið hefur verið dregið upp úr hettuglasinu í sprautu er það eðlis- og efnafræðilega stöðugt í 28 daga við 2°C – 8°C og í 6 klukkustundir (samanlagður tími í hettuglasi og sprautu) 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 pakking 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. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/00/145/002

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. ágúst 2000
Dagsetning síðustu endurnýjunar: 28. júlí 2010

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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

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

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

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 FYLGISEÐILL

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. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: histidín hýdróklóríð einhýdrat, histidín, α,α -trehalósa díhýdrat, pólýsorbit 20.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu
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)

**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**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 EININGA

MERKIMIÐI FYRIR HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Herceptin 150 mg stofn fyrir innrennslispykkni
trastuzumab
Eingöngu til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

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. HJÁLPAFENI

Inniheldur einnig: hýalúroníðasa úr mönnum, framleiddan með erfðatækni (rHuPH20), histidín hýdróklóríð einhýdrat, histidín, α,α -trehalósa díhýdrat, methíonín, pólýsorbit 20, vatn fyrir stungulyf.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

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

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 EININGA

MERKIMIÐI 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 EININGA

600 mg/5 ml

6. ANNÆÐ

B. FYLGISEÐILL

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 lækinn, 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 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 antracyklínlyf (taxanlyf og antracyklínlyf 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 oftari (á sex til átta vikna fresti), hugsanlegt er að þú fái meðferð við hjartabilun eða að stöðva þurfi Herceptin meðferðina.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum 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 tímann notað lyf sem heita doxorubicín eða epirubicín (lyf við krabbameini). Þessi lyf (og önnur lyf úr flokki antracyclína) 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 læknum, 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 læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um notkun Herceptin ef byrjað er að nota annað lyf innan 7 mánaða frá því að meðferð var hætt.

Meðganga og brjóstgjöf

- 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.

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 sundls, syfju, hrolls eða hita, meðan á meðferð stendur, skal forðast akstur eða notkun véla þar til einkennin hverfa.

Herceptin inniheldur pólýsorbát

Herceptin inniheldur 0,6 mg af pólýsorbati 20 í hverju 150 mg hettuglasi sem jafngildir 0,083 mg/ml (eftir blöndun við 7,2 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf). Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið læknum frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

3. Hvernig nota á Herceptin

Áður en meðferð er hafin ákvarðar lækningarnar magnið af HER2 í æxlinu. Aðeins sjúklingar með mikið magn af HER2 eru meðhöndlaðir með Herceptin. Aðeins lækni eða hjúkrunarfræðingur á að gefa Herceptin. Lækningarnar 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 á einungis að gefa í bláæð.

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

Herceptin innrennsli í bláæð er gefið sem innrennsli („dreypi“) 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 innrennislisgjafa fer eftir því hvernig sjúklingurinn svarar meðferðinni. Lækningarnar 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 annað lyf sem inniheldur trastuzúmab (t.d. trastuzúmab emtansín eða trastuzúmab deruxtecán).

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 lækningarnar. 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. Lækningarnar 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 Inflúensulík einkenni. Áhrif þessi eru mjög algeng (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum). Önnur innrennislislistengd einkenni eru: Ógleði, uppköst, verkir, aukin vöðvaspenna og skjálfti,

höfuðverkur, svimi, öndunarörðugleikar, 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 kafla 2, undir „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Þessi einkenni koma einkum fram við fyrsta innrennsli í bláæð (dreypi 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.

Alvarlegar aukaverkanir

Aðrar aukaverkanir geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð með Herceptin stendur, ekki einungis í tengslum við innrennsli. **Látið lækni eða hjúkrunarfræðing vita tafarlaust ef vart verður við einhverjar eftirtalinnar aukaverkana:**

- 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, bólgu í himnunni utan um hjartað og truflana á hjartslætti. Þetta getur leitt til einkenna svo sem mæði (einnig mæði að nóttu), hósta, vökvasöfnunar (þrota) í handleggjum og fótum og hjartsláttarónota (hjartaflökts eða óreglulegs hjartsláttar) (sjá kafla 2. Hjartarannsóknir).

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.

- Æxlislýsuheilkenni (efnaskiptavandamál sem koma fram eftir krabbameinsmeðferð sem einkennast af háum gildum af kalíum og fosfati í blóði og lágum gildum af kalsíum í blóði). Meðal einkenna geta verið nýrnvandamál (máttleysi, mæði, þreyta og ringlun), hjartavandamál (óreglulegur, hraður eða hægur hjartsláttur), flog, uppköst eða niðurgangur og stingir í munni, höndum og fótum

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.

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

- sýkingar
- niðurgangur
- hægðatregða
- nábitur (meltingartruflanir)
- þreyta
- 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
- lystarleysi
- svefnleysi
- breytingar á bragðskyni
- blóðflögufæð
- mar
- dofi eða stingir í fingrum og tám, sem stundum getur náð til annarra hluta útlimsins
- 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
- sýking í hálsi
- blöðru- og húðsýkingar
- brjóstabólga
- lifrabólga
- nýrnakvillar
- aukin vöðvaspenna eða þensla (ofstæling)
- verkir í handleggjum og/eða fótleggjum
- útbrot með kláða
- syfja (svefndrungi)
- gyllinæð
- kláði
- munn- og húðþurrkur
- þurr augu
- sviti
- lasleiki og þreyta
- kvíði
- þunglyndi
- astmi
- lungnasýking
- lungnakvillar
- bakverkur
- hálsverkur
- beinverkir
- bólur
- fótkrampar

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

- heyrnarleysi
- upphleypt útbrot

- sog- eða blísturshljóð við öndun
- bólga eða örvefsmýndun í lungum

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

- gula
- bráðaofnæmisviðbrögð

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

- óeðlileg eða skert blóðstorknun
- hátt kalíumgildi í blóði
- bólga eða blæðingar aftan við augu
- lost
- óeðlilegur hjartsláttartaktur
- andnauð
- öndunarbílun
- bráð vökvasöfnun í lungum
- bráð þrenging öndunarvegna
- óeðlilega lágt súrefnisgildi í blóði
- erfiðleikar við öndun í útafliggjandi stöðu
- lifrarskemmdir
- bólga í andliti, vörum eða hálsi
- nýrnabilun
- 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 frárennislagnir 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 histidín hýdróklóríð einhýdrat, histidín, α,α -trehalósi díhýdrat, pólýsorbit 20 (E432) (sjá kafla 2 „Herceptin inniheldur pólýsorbit“).

Lýsing á útliti Herceptin og pakkingastærðir

Herceptin er stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn, til innrennslis í bláæð, sem er í glerhettuglösum 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
79639 Grenzach-Wyhlen
Þýskaland

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

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

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

Italia

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 67 039831

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}><{mánuður ÁÁÁÁ}>.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://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.

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 annað lyf sem inniheldur trastuzúmab (t.d. trastuzúmab emtansín eða trastuzúmab deruxtecán).

Ávallt skal geyma þetta lyf í órofnun, 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 30 daga við 2°C-8°C og 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 trastuzúmað/kg líkamsþyngdar eða eftirfylgjandi vikulegum skammti sem nemur 2 mg af trastuzúmað/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 trastuzúmað/kg líkamsþyngdar, eða eftirfylgjandi 3 vikna skammti sem nemur 6 mg af trastuzúmað/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 með sæfðri sprautunál og sprautu og bæta því í pólývínýlklóríð, pólýetýlen eða pólýprópýlen innrennslispoka með 250 ml af 0,9 % natríumklóríðlausn. Ekki á að nota það með glúkósalausnum. Hvolfa á pokanum varlega við blöndun lausnarinnar til þess að forðast froðumyndun. Lausnir til gjafar í bláæð 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 lækinn, 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 frumna 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.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum 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 læknum, 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 og brjóstagjöf

- 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.

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 sundls, syfju, hrolls eða hita, meðan á meðferð stendur, skal forðast akstur eða notkun véla þar til einkennin hverfa.

Herceptin inniheldur natríum

Herceptin inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Herceptin inniheldur pólýsorbát

Herceptin inniheldur 2,0 mg af pólýsorbati 20 í hverju 600 mg/5 ml hettuglasi sem jafngildir 0,4 mg/ml. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið læknum frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

3. Hvernig nota á Herceptin

Áður en meðferð er hafin ákvarðar lækningarnar magnið af HER2 í æxlinu. Aðeins sjúklingar með mikið magn af HER2 eru meðhöndlaðir með Herceptin. Eingöngu lækningar eða hjúkrunarfræðingur á 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 á einungis að gefa undir húð.

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

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 annað lyf sem inniheldur trastuzúmab (t.d. trastuzúmab emtansín eða trastuzúmab deruxtecán).

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 lækningarnar. 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. Lækningarnar gæti því haldið áfram að fylgjast með hjartastarfsemi þinni, jafnvel eftir að meðferðinni er lokið.

Leitið til lækisins, 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 sjúkráhúsnálgunar.

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, 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“).

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun fylgjast með þér með tilliti til aukaverkana meðan á lyfjagjöf stendur og í 30 mínútur eftir fyrstu lyfjagjöf og 15 mínútur eftir síðari lyfjagjafir.

Alvarlegar aukaverkanir

Aðrar aukaverkanir geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð með Herceptin stendur. **Látið lækni eða hjúkrunarfræðing vita tafarlaust ef vart verður við einhverjar eftirtalinna aukaverkana:**

- 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, bólgu í himnunni utan um hjartað og truflana á hjartslætti. Þetta getur leitt til einkenna svo sem mæði (einnig mæði að nóttu), hósta, vökvasöfnunar (þrota) í handleggjum og fótum og hjartsláttarónota (hjartaflökts eða óreglulegs hjartsláttar) (sjá kafla 2. Hjartarannsóknir).

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.

- Æxlislysuheilkenni (efnaskiptavandamál sem koma fram eftir krabbameinsmeðferð sem einkennast af háum gildum af kalíum og fosfati í blóði og lágum gildum af kalsíum í blóði). Meðal einkenna geta verið nýrnvandamál (máttleysi, mæði, þreyta og ringlun), hjartavandamál (óreglulegur, hraður eða hægur hjartsláttur), flog, uppköst eða niðurgangur og stingir í munni, höndum og fótum

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 bláæð 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)
- þreyta
- 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, sem stundum getur náð til annarra hluta útlímsins
- 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
- sýking í hálsi
- blöðru- og húðsýkingar
- brjóstabólga
- lifrabólga
- nýrnakvillar
- aukin vöðvaspenna eða þensla (ofstæling)
- verkir íandleggjum og/eða fótleggjum
- útbrot með kláða
- syfja (svefnþrunging)
- gyllinæð
- kláði
- munn- og húðþurrkur
- þurr augu
- sviti
- lasleiki og þreyta
- kvíði
- þunglyndi
- astmi
- lungnasýking
- lungnakvillar
- bakverkur
- hálsverkur
- beinverkir
- bólur
- fótkrampar

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

- heyrnarleysi
- upphleypt útbrot
- sog- eða blísturshljóð við öndun
- bólga eða örvefsmyndun í lungum

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

- gula
- bráðaofnæmisviðbrögð

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

- óeðlileg eða skert blóðstorknun
- hátt kalíumgildi í blóði
- bólga eða blæðingar aftan við augu
- lost
- óeðlilegur hjartsláttartaktur
- andnauð
- öndunarbílun
- bráð vökvasöfnun í lungum
- bráð þrenging öndunarvegna
- óeðlilega lágt súrefnisgildi í blóði
- erfiðleikar við öndun í útafliggjandi stöðu
- lifrarskemmdir
- bólga í andliti, vörum eða hálsi
- nýrnabilun
- 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 brjóstakrabbameins. Ef Herceptin er gefið ásamt annarri lyfjameðferð geta einhverjar þeirra einnig verið vegna lyfjameðferðarinnar.

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, 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), histidín hýdróklóríð einhýdrat, histidín, α,α -trehalósi díhýdrat, methíonín, pólýsorbit 20 (E432) og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2 „Herceptin inniheldur pólýsorbit“).

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
79639 Grenzach-Wyhlen
Þýskaland

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

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals 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, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 67 039831

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}><{mánuður ÁÁÁÁ}>.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

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