

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Herceptin 600 mg oplossing voor injectie in flacon

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon van 5 ml bevat 600 mg trastuzumab, een gehumaniseerd IgG1 monoklonaal antilichaam geproduceerd door een zoogdier (Chinese hamsterovarium) cellijn in suspensiekweek en gezuiverd door middel van affiniteits- en ionenuitwisselingschromatografie, waaronder specifieke virale inactivatie en verwijderingsprocedures.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere tot opalescente oplossing, kleurloos tot gelig.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Borstkanker

Gemetastaseerde borstkanker

Herceptin is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker (MBC):

- als monotherapie voor de behandeling van die patiënten die voor hun gemetastaseerde ziekte zijn behandeld met ten minste twee chemotherapieschema's. Voorgaande chemotherapie moet ten minste een antracyclinederivaat en een taxaan hebben omvat, tenzij patiënten niet geschikt zijn voor deze behandelingen. Ook moeten hormoonreceptor-positieve patiënten niet (meer) reageren op hormoontherapie tenzij patiënten niet geschikt zijn voor deze behandeling;
- in combinatie met paclitaxel voor de behandeling van die patiënten die voor hun gemetastaseerde ziekte niet zijn behandeld met chemotherapie en voor wie een antracyclinederivaat niet geschikt is;
- in combinatie met docetaxel voor de behandeling van die patiënten die voor hun gemetastaseerde ziekte niet zijn behandeld met chemotherapie;
- in combinatie met een aromataseremmer voor de behandeling van postmenopauzale patiënten met hormoonreceptor-positieve gemetastaseerde borstkanker, die niet eerder behandeld zijn met trastuzumab.

Vroege borstkanker

Herceptin is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met HER2-positieve vroege borstkanker (EBC):

- aansluitend op operatie, chemotherapie (neoadjuvant of adjuvant) en radiotherapie (mits van toepassing) (zie rubriek 5.1);
- volgend op adjuvante chemotherapie met doxorubicine en cyclofosfamide, in combinatie met paclitaxel of docetaxel;
- in combinatie met adjuvante chemotherapie bestaande uit docetaxel en carboplatine;
- in combinatie met neoadjuvante chemotherapie gevolgd door adjuvante behandeling met Herceptin, voor lokaal gevorderde (inclusief inflammatoire) ziekte of tumoren > 2 cm in diameter (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Herceptin mag uitsluitend worden gebruikt bij patiënten met gemetastaseerde of vroege borstkanker bij wie de tumoren ofwel een overexpressie van HER2 vertonen of een HER2-genamplificatie hebben zoals aangetoond met een accurate en gevalideerde assay (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het testen op HER2 is verplicht voorafgaand aan de start van de behandeling (zie rubrieken 4.4 en 5.1). De Herceptin-behandeling mag uitsluitend worden geïnitieerd door een arts die ervaren is in het toedienen van cytotoxische chemotherapie (zie rubriek 4.4) en mag alleen toegediend worden door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Het is van belang om de etikettering op het product te controleren om er zeker van te zijn dat de juiste formulering (intraveneus of subcutaan) aan de patiënt gegeven wordt en overeenkomt met hetgeen wat voorgeschreven is aan de patiënt. De subcutane formulering van Herceptin is niet bedoeld voor intraveneus gebruik en mag alleen via een subcutane injectie toegediend worden.

De overstap van Herceptin intraveneuze formulering naar Herceptin subcutane formuleringen en vice versa, in het driewekelijkse doseringsschema (q3w), is onderzocht in studie MO22982 (zie rubriek 4.8).

Om medicatiefouten te voorkomen is het belangrijk om de injectieflaconetiketten te controleren, om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel dat bereid en toegediend wordt Herceptin (trastuzumab) is en niet Kadcyła (trastuzumab-emtansine).

Dosering

De aanbevolen dosis voor de subcutane formulering van Herceptin is 600 mg, ongeacht het lichaamsgewicht van de patiënt. Er is geen oplaaddosis nodig. Deze dosis moet driewekelijks subcutaan toegediend worden in ongeveer 2-5 minuten.

In het registratie-onderzoek (BO22227) werd de subcutane formulering van Herceptin toegediend in de neoadjuvante-adjuvante setting aan patiënten met vroege borstkanker. Het pre-operatieve chemotherapieregime bestond uit docetaxel (75 mg/m²) gevolgd door FEC (5FU, epirubicine en cyclofosfamide) met een standaard dosering.

Zie rubriek 5.1 voor de dosering in combinatie met chemotherapie.

Duur van de behandeling

Patiënten met gemetastaseerde borstkanker dienen tot progressie van de ziekte met Herceptin te worden behandeld. Patiënten met vroege borstkanker dienen 1 jaar met Herceptin te worden behandeld of tot terugkeer van de ziekte, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet; het langer dan één jaar voortzetten van de behandeling bij vroege borstkanker wordt niet aanbevolen (zie rubriek 5.1).

Dosisverlaging

Tijdens klinische studies zijn geen dosisverlagingen van Herceptin toegepast. De patiënten kunnen gedurende perioden van reversibele, door chemotherapie geïnduceerde myelosuppressie de behandeling voortzetten, maar dienen gedurende deze tijd nauwkeurig gecontroleerd te worden op complicaties van neutropenie. Zie de SmPC van paclitaxel, docetaxel of aromataseremmer voor informatie over het verlagen van de dosis of uitstel van toediening.

Als het linkerventrieklejectiefractiepercentage (LVEF-percentage) met 10 punten of meer daalt vanaf de uitgangswaarde EN tot beneden de 50%, dan moet de behandeling onderbroken worden en moet binnen ongeveer 3 weken opnieuw een LVEF-onderzoek uitgevoerd worden. Wanneer de LVEF niet verbeterd is, verder is gedaald, of als symptomatisch congestief hartfalen (CHF) optreedt, moet serieus overwogen worden om te stoppen met Herceptin, tenzij men van oordeel is dat de voordelen voor de individuele patiënt zwaarder wegen dan de risico's. Al deze patiënten dienen te worden doorverwezen voor onderzoek door een cardioloog en te worden gevolgd.

Gemiste doses

Als de patiënt een dosis van de subcutane formulering van Herceptin mist, moet zo spoedig mogelijk de volgende 600 mg-dosis (dwz. de gemiste dosis) gegeven worden. Het interval tussen opeenvolgende subcutane Herceptin toedieningen mag niet minder zijn dan drie weken.

Speciale populaties

Specifieke farmacokinetische studies bij ouderen en mensen met een verstoorde nier- of leverfunctie zijn niet uitgevoerd. In een populatiefarmacokinetische analyse werd niet aangetoond dat leeftijd en een verstoorde nierfunctie de beschikbaarheid van trastuzumab beïnvloeden.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Herceptin bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

De 600 mg-dosis moet elke drie weken, alleen subcutaan toegediend worden, in ongeveer 2-5 minuten. De toedieningsplaats moet steeds afgewisseld worden tussen de linker en de rechter dij. Nieuwe injecties moeten steeds ten minste 2,5 cm afstand van de eerdere toedieningsplaats gegeven worden en nooit op plaatsen waar de huid rood, beurs, gevoelig of hard is. Gedurende de behandeling met subcutaan Herceptin moeten andere geneesmiddelen die subcutaan toegediend dienen te worden, bij voorkeur op andere plaatsen toegediend worden. Patiënten dienen gedurende 6 uur na de eerste injectie en twee uur na de volgende injecties te worden gecontroleerd op toedieningsgerelateerde reacties (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Voor instructies over gebruik en verwerking van de subcutane formulering van Herceptin, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, muriene eiwitten, hyaluronidase, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige dyspnoe in rust die te wijten is aan complicaties van een voortgeschreden maligniteit of waarbij aanvullende zuurstoftoediening vereist is.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren moeten de handelsnaam en het chargenummer van het toegediende product duidelijk worden geregistreerd.

Het testen op HER2 moet worden uitgevoerd in een gespecialiseerd laboratorium dat een adequate validatie van de testprocedures kan garanderen (zie rubriek 5.1).

Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar uit klinische onderzoeken over herbehandeling van patiënten die eerder zijn blootgesteld aan Herceptin in de adjuvante setting.

Cardiale disfunctie

Algemene overwegingen

Patiënten die behandeld zijn met Herceptin hebben een verhoogd risico om congestief hartfalen (CHF) (New York Heart Association [NYHA] graad II-IV) of symptoomvrije cardiale disfunctie te ontwikkelen. Deze voorvallen werden waargenomen bij patiënten die een behandeling met Herceptin alleen of in combinatie met paclitaxel of docetaxel kregen, vooral wanneer deze werd voorafgegaan door antracycline (doxorubicine of epirubicine)-bevattende chemotherapie. Deze voorvallen kunnen matig ernstig tot ernstig zijn en zijn in verband gebracht met gevallen van overlijden (zie rubriek 4.8). Daarnaast is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiënten met een verhoogd risico op cardiale disfunctie (bijvoorbeeld hypertensie, een voorgeschiedenis van problemen met de kransslagader(en), congestief hartfalen, LVEF van < 55%, hogere leeftijd).

Alle patiënten die in aanmerking komen voor een behandeling met Herceptin, maar vooral diegenen die eerder blootgesteld zijn aan antracycline en cyclofosfamide (AC), dienen voorafgaand aan de behandeling een cardiologisch onderzoek te ondergaan met inbegrip van anamnese en lichamelijk onderzoek, electrocardiogram (ECG), echocardiogram en/of een 'multigated acquisition' (MUGA)-scan of 'magnetic resonance imaging' (MRI). Controle kan helpen om patiënten te identificeren die cardiale disfunctie ontwikkelen. Cardiologisch onderzoek, zoals uitgevoerd voorafgaand aan de behandeling, moet tijdens de behandeling iedere 3 maanden herhaald worden en iedere 6 maanden na het staken van de behandeling tot 24 maanden na de laatste toediening van Herceptin. Een zorgvuldige baten/risico-beoordeling moet worden uitgevoerd alvorens te besluiten tot een behandeling met Herceptin.

Gebaseerd op een populatiefarmacokinetische analyse van alle beschikbare data (zie rubriek 5.2) kan trastuzumab aanwezig blijven in de circulatie tot 7 maanden na het stoppen van de behandeling met Herceptin. Patiënten die antracyclines ontvangen na het stoppen met Herceptin, kunnen een verhoogd risico hebben op cardiale disfunctie. Indien mogelijk, dienen artsen op antracycline gebaseerde behandelingen te vermijden tot 7 maanden na het stoppen met Herceptin. Als antracyclines worden gebruikt, moet de hartfunctie van de patiënt nauwkeurig worden gecontroleerd.

Een formeel cardiologisch onderzoek moet overwogen worden bij patiënten bij wie er na het onderzoek voorafgaand aan de behandeling cardiovasculaire problemen zijn. Bij alle patiënten moet de cardiale functie tijdens de behandeling gecontroleerd worden (bijv. iedere 12 weken). Controle kan helpen om patiënten te identificeren die cardiale disfunctie ontwikkelen. Patiënten bij wie zich asymptomatische cardiale disfunctie ontwikkelt, kunnen profijt hebben van een frequentere controle (bijv. elke 6 tot 8 weken). Als bij patiënten een voortdurende verslechtering van de linker ventriekelfunctie optreedt die asymptomatisch blijft, moet de arts het staken van behandeling overwegen als er geen klinisch voordeel van de Herceptin-behandeling is waargenomen.

De veiligheid ten aanzien van het voortzetten of hervatten van Herceptin bij patiënten bij wie cardiale disfunctie optreedt, is niet prospectief onderzocht. Als het LVEF-percentages met 10 punten of meer daalt vanaf de uitgangswaarde EN tot beneden de 50%, dan moet de behandeling onderbroken worden

en moet binnen ongeveer 3 weken opnieuw een onderzoek naar LVEF uitgevoerd worden. Wanneer de LVEF niet verbeterd is, verder is gedaald, of symptomatisch congestief hartfalen optreedt, moet serieus overwogen worden om te stoppen met Herceptin, tenzij men van oordeel is dat de voordelen voor de individuele patiënt zwaarder wegen dan de risico's. Al deze patiënten dienen te worden doorverwezen voor onderzoek door een cardioloog en te worden gecontroleerd.

Als zich tijdens de behandeling met Herceptin symptomatisch hartfalen ontwikkelt, moet dit met standaardmedicatie voor congestief hartfalen behandeld worden. De meeste patiënten bij wie congestief hartfalen of een symptoomvrije cardiale disfunctie optrad in de registratie-onderzoeken verbeterden na een standaard behandeling voor congestief hartfalen, bestaande uit een angiotensineconverterend-enzym-(ACE)-remmer of een angiotensine-receptorblokker (ARB) en een bètablokker. De meerderheid van de patiënten met cardiale symptomen en een bewezen klinisch voordeel van behandeling met Herceptin, zette de behandeling met Herceptin voort zonder extra klinische cardiale voorvallen.

Gemetastaseerde borstkanker

Herceptin en antracyclines dienen niet gelijktijdig gegeven te worden bij de behandeling van gemetastaseerde borstkanker.

Patiënten met gemetastaseerde borstkanker die eerder behandeld zijn met antracyclines hebben bij behandeling met Herceptin eveneens een risico op cardiale disfunctie, hoewel dit risico lager is dan bij gelijktijdig gebruik van Herceptin en antracyclines.

Vroege borstkanker

Bij patiënten met vroege borstkanker moet cardiologisch onderzoek, zoals uitgevoerd voorafgaand aan de behandeling, tijdens de behandeling iedere 3 maanden herhaald worden en iedere 6 maanden na het staken van de behandeling tot 24 maanden na de laatste toediening van Herceptin. Bij patiënten die antracycline-bevattende chemotherapie krijgen, wordt verdere controle aanbevolen. Dit moet jaarlijks plaats vinden tot 5 jaar na de laatste toediening van Herceptin, of langer indien een aanhoudende afname van de LVEF wordt waargenomen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct, angina pectoris waarvoor geneeskundige behandeling nodig is, een voorgeschiedenis van of aanwezigheid van congestief hartfalen (NYHA graad II-IV), LVEF van < 55%, andere hartspierziekten, aritmie waarvoor geneeskundige behandeling nodig is, een klinisch significante aandoening van de hartkleppen, slecht gecontroleerde hypertensie (hypertensie die onder controle was met standaardbehandeling kwam wel in aanmerking voor deelname aan het onderzoek) en pericardiale effusie met effect op de bloedstroom, werden uitgesloten van deelname aan de registratie-onderzoeken bij vroege borstkanker met Herceptin als adjuvante en neoadjuvante behandeling, waardoor deze behandeling niet aanbevolen kan worden bij dergelijke patiënten.

Adjuvante behandeling

Herceptin en antracyclines dienen niet gelijktijdig gegeven te worden tijdens de adjuvante behandeling.

Bij patiënten met vroege borstkanker werd een toename in de incidentie van symptomatische en asymptomatische cardiale voorvallen waargenomen wanneer Herceptin (intraveneuze formulering) werd toegediend na antracycline-bevattende chemotherapie vergeleken met toediening van een niet-antracycline-bevattende chemotherapie van docetaxel en carboplatine. Dit kwam duidelijker naar voren als Herceptin (intraveneuze formulering) gelijktijdig met taxanen werd toegediend dan volgend op taxanen. Onafhankelijk van het gebruikte regime traden de meeste symptomatische cardiale voorvallen op binnen de eerste 18 maanden. In een van de drie registratie-onderzoeken waarvan een mediane follow-up van 5,5 jaar beschikbaar was (BCIRG 006) werd bij tot 2,37% van de patiënten die Herceptin samen met een taxaan toegediend kregen volgend op antracycline-bevattende therapie een

aanhoudende toename van het cumulatieve aantal symptomatische cardiale of LVEF-bijwerkingen waargenomen, vergeleken met ongeveer 1% in de twee vergelijkingsarmen (antracycline plus cyclofosfamide gevolgd door taxaan en taxaan, carboplatine en Herceptin).

In vier grote adjuvant-studies werden onder andere de volgende risicofactoren voor een hartaandoening gevonden: hogere leeftijd (> 50 jaar), lage LVEF (< 55%) bij aanvang, voorafgaand of na de start van paclitaxelbehandeling, afname van LVEF met 10-15 punten, en voorafgaand of gelijktijdig gebruik van antihypertensiva. Bij patiënten die Herceptin kregen na het afronden van adjuvante chemotherapie was het risico op cardiale disfunctie geassocieerd met een hogere cumulatieve dosis antracycline die gegeven werd voorafgaand aan de Herceptin-behandeling en een BMI (body mass index) > 25 kg/m².

Neoadjuvante-adjuvante behandeling

Bij patiënten met vroege borstkanker die in aanmerking komen voor een neoadjuvante-adjuvante behandeling, mag Herceptin alleen gelijktijdig met antracyclines worden gebruikt bij chemotherapie-naïeve patiënten en alleen met laag gedoseerde antracyclineregimes d.w.z. met maximale cumulatieve doses van doxorubicine 180 mg/m² of epirubicine 360 mg/m².

Wanneer patiënten in de neoadjuvante setting gelijktijdig met Herceptin en een volledige kuur van laaggedoseerde antracyclines zijn behandeld, mag er na de operatie geen aanvullende cytotoxische chemotherapie worden gegeven. In andere situaties, is de beslissing of aanvullende cytotoxische chemotherapie noodzakelijk is, afhankelijk van individuele factoren.

Op dit moment is de ervaring met gelijktijdige toediening van trastuzumab en laaggedoseerde antracyclinebehandelingen beperkt tot twee klinische studies (MO16432 en BO22227).

In het registratie-onderzoek, MO16432, werd Herceptin gelijktijdig toegediend met neoadjuvante chemotherapie bestaande uit 3 cycli doxorubicine (cumulatieve dosis 180 mg/m²).

De incidentie van symptomatische cardiale disfunctie was 1,7% in de Herceptin-arm.

In het registratie-onderzoek BO22227, werd Herceptin gelijktijdig toegediend met neoadjuvante chemotherapie bestaande uit 4 cycli epirubicine (cumulatieve dosis 300 mg/m²); bij een mediane follow-up van meer dan 70 maanden was de incidentie van hartfalen/congestief hartfalen 0,3% in de intraveneuze Herceptin-behandelarm en 0,7% in de subcutane Herceptin-behandelarm. Bij patiënten met een lager lichaamsgewicht (<59 kg, het laagste lichaamsgewichtkwartiel) was de vaste dosis zoals gebruikt in de subcutane Herceptin-behandelarm niet geassocieerd met een verhoogd risico op cardiale voorvallen of een significante daling in LVEF.

De klinische ervaring is beperkt bij patiënten boven de 65 jaar.

Toedieningsgerelateerde reacties

Het is bekend dat toedieningsgerelateerde reacties optreden bij de subcutane formulering van Herceptin. Pre-medicatie kan gebruikt worden om het risico op toedieningsgerelateerde reacties te verminderen.

Ondanks het feit dat ernstige toedieningsgerelateerde reacties, waaronder dyspneu, hypotensie, piepende ademhaling, bronchospasme, tachycardie, verminderde zuurstofverzadiging, en ademnood niet gemeld zijn in het klinische onderzoek met de subcutane formulering van Herceptin, is voorzichtigheid geboden aangezien deze reacties zijn geassocieerd met het intraveneuze gebruik. Patiënten moeten geobserveerd worden op het optreden van toedieningsreacties gedurende 6 uur na de eerste injectie en gedurende 2 uur na de volgende injecties. Deze symptomen kunnen behandeld worden met pijnbestrijding/koortsbestrijding zoals meperidine of paracetamol, of een antihistaminicum zoals difenhydramine. Ernstige reacties op intraveneus Herceptin zijn met succes behandeld met ondersteunende therapie zoals zuurstof, bèta-agonisten en corticosteroïden. In

zeldzame gevallen werden deze reacties geassocieerd met een fatale uitkomst van het klinisch beloop. Patiënten die in rust last hebben van dyspnoe te wijten aan complicaties als gevolg van een voortgeschreden maligniteit en bijkomende aandoeningen, hebben mogelijk een verhoogde kans op een fatale toedieningsgerelateerde reactie. Daarom dienen deze patiënten niet te worden behandeld met Herceptin (zie rubriek 4.3).

Pulmonale voorvallen

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van de subcutane formulering van Herceptin, omdat ernstige pulmonale voorvallen zijn gemeld bij het gebruik van de intraveneuze formulering na het in de handel brengen (zie rubriek 4.8). Deze voorvallen zijn in enkele gevallen fataal geweest en kunnen optreden als een onderdeel van een infusiegerelateerde reactie of met een vertraagd optreden. Bovendien zijn gevallen van interstitiële longziekte, waaronder longinfiltraten, acuut ademhalingsyndroom, pneumonie, pneumonitis, pleurale effusie, ademnood, acuut pulmonaal oedeem en ademhalingsinsufficiëntie gemeld. Risicofactoren die zijn gerelateerd aan interstitiële longziekte bestaan uit voorafgaande of gelijktijdige behandeling met andere anti-neoplastische behandelingen waarvan bekend is dat ze ermee zijn gerelateerd zoals taxanen, gemcitabine, vinorelbine en radiotherapie. Patiënten die in rust last hebben van dyspnoe te wijten aan complicaties als gevolg van een voortgeschreden maligniteit en bijkomende aandoeningen, hebben mogelijk een verhoogde kans op pulmonale voorvallen. Daarom dienen deze patiënten niet te worden behandeld met Herceptin (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid is geboden bij pneumonitis, vooral bij patiënten die gelijktijdig met taxanen worden behandeld.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen formele onderzoeken naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd. Er zijn geen klinisch significante interacties waargenomen tussen Herceptin en de geneesmiddelen die gelijktijdig werden gebruikt in klinische onderzoeken.

Effect van trastuzumab op de farmacokinetiek van andere antineoplastische middelen

Farmacokinetische data uit de studies BO15935 en MO77004 bij vrouwen met HER2-positieve MBC suggereerden dat de blootstelling aan paclitaxel en doxorubicine (en de voornaamste metabolieten 6- α hydroxyl-paclitaxel, POH, en doxorubicinol, DOL) niet werd beïnvloed door aanwezigheid van trastuzumab (respectievelijk 8 mg/kg of 4 mg/kg IV oplaaddosis gevolgd door 6 mg/kg q3w of 2 mg/kg q1w IV).

Trastuzumab kan echter de totale blootstelling aan één doxorubicinemetaboliet (7-deoxy-13 dihydro-doxorubicinone, D7D) verhogen. De bioactiviteit van D7D en de klinische impact van deze verhoging waren onduidelijk.

Data uit studie JP16003, een één-armige studie met Herceptin (4 mg/kg IV oplaaddosis en 2 mg/kg IV wekelijks) en docetaxel (60 mg/m² IV) bij Japanse vrouwen met HER2-positieve MBC, suggereerden dat gelijktijdige toediening van Herceptin geen effect had op de farmacokinetiek van een enkele dosis docetaxel. Studie JP19959 was een substudie van BO18255 (ToGA), uitgevoerd bij mannelijke en vrouwelijke Japanse patiënten met gevorderde maagkanker, om de farmacokinetiek te bestuderen van capecitabine en cisplatine wanneer dit werd gebruikt met of zonder Herceptin. De resultaten van deze substudie suggereerden dat de blootstelling aan de bioactieve metabolieten van capecitabine (bijv. 5-FU) niet werd beïnvloed door het gelijktijdig gebruik van cisplatine of door het gelijktijdig gebruik van cisplatine plus Herceptin. Capecitabine zelf vertoonde echter hogere concentraties en een langere halfwaardetijd wanneer het werd gecombineerd met Herceptin. De data suggereerden ook dat de farmacokinetiek van cisplatine niet werd beïnvloed door het gelijktijdig gebruik van capecitabine of door het gelijktijdig gebruik van capecitabine plus Herceptin.

Farmacokinetische data van studie H4613g/GO01305 bij patiënten met gemetastaseerde of lokaal gevorderde inoperabele HER2-positieve kanker suggereerden dat trastuzumab geen impact had op de farmacokinetiek van carboplatine.

Effect van antineoplastische middelen op de farmacokinetiek van trastuzumab

Uit de vergelijking van gesimuleerde serum-trastuzumabconcentraties na Herceptin-monotherapie (4 mg/kg oplaaddosis / 2 mg/kg q1w IV) en de waargenomen serumconcentraties bij Japanse vrouwen met HER2-positieve MBC (studie JP16003) werd er geen bewijs gevonden voor een PK-effect van de gelijktijdige toediening van docetaxel op de farmacokinetiek van trastuzumab.

Vergelijking van de PK-resultaten uit twee fase II-studies (BO15935 en M77004) en één fase III-studie waarin Herceptin als monotherapie werd toegediend (WO16229 en MO16982) bij vrouwen met HER2-positieve MBC wijst erop dat de individuele en gemiddelde dalconcentraties van trastuzumab varieerden binnen en tussen de studies, maar dat er geen duidelijk effect was te zien van de gelijktijdige toediening van paclitaxel op de farmacokinetiek van trastuzumab. Farmacokinetische data van trastuzumab van studie M77004 waarbij vrouwen met HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker gelijktijdig werden behandeld met Herceptin, paclitaxel en doxorubicine vergeleken met farmacokinetische data van trastuzumab van studies waar Herceptin toegediend werd als monotherapie (H0649g) of in combinatie met antracycline plus cyclofosfamide of paclitaxel (studie H0648g) suggereerden geen effect van doxorubicine en paclitaxel op de farmacokinetiek van trastuzumab.

Farmacokinetische data van studie H4613g/GO01305 suggereerden dat carboplatine geen impact had op de farmacokinetiek van trastuzumab.

De gelijktijdige toediening van anastrozol leek geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van trastuzumab.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden moet geadviseerd worden om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met Herceptin en tot 7 maanden nadat de behandeling beëindigd is (zie rubriek 5.2).

Zwangerschap

Er zijn reproductiestudies uitgevoerd bij cynomolgusapen met doses tot 25 maal de wekelijkse humane onderhoudsdosis van 2 mg/kg van de intraveneuze formulering van Herceptin en daarbij openbaarden zich geen aanwijzingen voor een verminderde vruchtbaarheid of schadelijkheid voor de foetus. Er werd placentapassage van trastuzumab waargenomen gedurende de vroege (dag 20-50 van de dracht) en de late (dag 120-150 van de dracht) foetale ontwikkelingsperiode. Het is niet bekend of Herceptin het reproductievermogen kan beïnvloeden. Omdat reproductiestudies bij dieren niet altijd voorspellend zijn voor de humane respons, moet het toedienen van Herceptin vermeden worden tijdens de zwangerschap tenzij het potentiële voordeel voor de moeder opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Na het op de markt brengen zijn voorvallen van verminderde groei en/of functie van de nieren van de foetus, samen met oligohydramnion gemeld bij zwangere vrouwen die behandeld werden met Herceptin, waarvan sommige waren geassocieerd met fatale pulmonale hypoplasie van de foetus. Vrouwen die zwanger worden, dienen te worden geïnformeerd over het mogelijke risico voor de foetus. Als een zwangere vrouw wordt behandeld met Herceptin, of als een patiënte zwanger wordt tijdens behandeling met Herceptin, of binnen 7 maanden na de laatste dosis Herceptin, is het wenselijk om haar goed te laten controleren door een multidisciplinair team.

Borstvoeding

Een onderzoek, uitgevoerd bij zogende cynomolgusapen met doses van 25 maal de wekelijkse humane onderhoudsdosis van 2 mg/kg van de intraveneuze formulering van Herceptin, toonde aan dat trastuzumab wordt uitgescheiden in de moedermelk. De aanwezigheid van trastuzumab in het serum van jonge aapjes werd vanaf de geboorte tot een leeftijd van 1 maand niet geassocieerd met enig nadelig effect op hun groei of ontwikkeling. Het is niet bekend of trastuzumab bij mensen wordt uitgescheiden in de moedermelk. Omdat humaan IgG1 wordt uitgescheiden in de moedermelk en

omdat de mogelijke schadelijkheid voor de zuigeling onbekend is, dienen vrouwen geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling met Herceptin en gedurende 7 maanden na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Herceptin heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8). Duizeligheid en slaperigheid kunnen optreden tijdens de behandeling met Herceptin (zie rubriek 4.8). Patiënten met toedieningsgerelateerde symptomen (zie rubriek 4.4) moet worden geadviseerd om geen motorvoertuigen te besturen en geen machines te bedienen totdat de symptomen zijn verdwenen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Onder de meest ernstige en/of meest voorkomende bijwerkingen die tot nu toe bij Herceptin-gebruik (intraveneus en subcutaan) zijn gemeld vallen cardiale disfunctie, toedieningsgerelateerde reacties, hematotoxiciteit (in het bijzonder neutropenie), infecties en pulmonale bijwerkingen.

Het veiligheidsprofiel van de subcutane formulering van Herceptin (onderzocht in 298 en 297 patiënten die behandeld werden met respectievelijk intraveneuze en subcutane formulering van Herceptin) gebaseerd op de registratie-onderzoeken bij vroege borstkanker was in het algemeen gelijk aan het bekende veiligheidsprofiel van de intraveneuze formulering.

Ernstige bijwerkingen (zoals gedefinieerd door het National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE graad ≥ 3) versie 3.0) waren gelijk verdeeld tussen beide Herceptinformuleringen (52,3% versus 53,5% in de intraveneuze formulering versus de subcutane formulering, respectievelijk).

Een aantal ernstige bijwerkingen/reacties werd met een hogere frequentie gemeld voor de subcutane vaste dosis formulering:

- Ernstige bijwerkingen (waarvan de meeste geïdentificeerd werden omdat de patiënt in het ziekenhuis lag of omdat het ziekenhuisverblijf verlengd werd): 14,1% voor de intraveneuze formulering versus 21,5% voor de subcutane formulering. De verschillen in voorkomen van ernstige bijwerkingen tussen de formuleringen werden met name veroorzaakt door infecties met of zonder neutropenie (4,4% versus 8,1%) en cardiale disfunctie (0,7% versus 1,7%).
- Post-operatieve wondinfecties (zware en/of ernstige): 1,7% versus 3,0% voor respectievelijk de intraveneuze formulering versus de subcutane formulering tijdens de behandelfase.
- Toedieningsgerelateerde reacties: 37,2% versus 47,8% voor respectievelijk de intraveneuze formulering versus subcutane formulering tijdens de behandelfase.
- Hypertensie: 4,7% versus 9,8% voor respectievelijk de intraveneuze formulering versus subcutane formulering.

Tabel van bijwerkingen van de intraveneuze formulering

In deze rubriek zijn de volgende frequentiecategorieën gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentie categorie staan de bijwerkingen vermeld op volgorde van afnemende ernst.

In tabel 1 staan bijwerkingen die zijn gemeld in relatie tot het gebruik van intraveneus Herceptin alleen of in combinatie met chemotherapie in klinische registratie-onderzoeken en na het in de handel brengen.

Alle termen die worden genoemd, zijn gebaseerd op het hoogste percentage zoals gezien in belangrijke klinische registratie-onderzoeken. Daarnaast zijn termen die gemeld zijn na het op de markt brengen opgenomen in tabel 1.

Tabel 1. Bijwerkingen gemeld voor intraveneus Herceptin monotherapie of in combinatie met chemotherapie, in belangrijke klinische registratie-onderzoeken (N = 8386) en na het op de markt brengen.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie	Zeer vaak
	Nasofaryngitis	Zeer vaak
	Neutropene sepsis	Vaak
	Cystitis	Vaak
	Influenza	Vaak
	Sinusitis	Vaak
	Huidinfectie	Vaak
	Rhinitis	Vaak
	Infectie van de bovenste luchtwegen	Vaak
	Urineweginfectie	Vaak
	Faryngitis	Vaak
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Maligne progressie van neoplasma	Niet bekend
	Progressie van neoplasma	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Febriele neutropenie	Zeer vaak
	Anemie	Zeer vaak
	Neutropenie	Zeer vaak
	Verminderd aantal witte bloedcellen/leukopenie	Zeer vaak
	Trombocytopenie	Zeer vaak
	Hypoprotrombinemie	Niet bekend
	Immuuntrombocytopenie	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Vaak
	+Anafylactische reactie	Zelden
	+Anafylactische shock	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Gewichtsafname/gewichtsverlies	Zeer vaak
	Anorexia	Zeer vaak
	Tumorlyssyndroom	Niet bekend
	Hyperkaliëmie	Niet bekend
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Zeer vaak
	Angst	Vaak
	Depressie	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	¹ Tremor	Zeer vaak
	Duizeligheid	Zeer vaak
	Hoofdpijn	Zeer vaak
	Paresthesie	Zeer vaak
	Dysgeusie	Zeer vaak
	Perifere neuropathie	Vaak
	Hypertonie	Vaak
	Slaperigheid	Vaak
Oogaandoeningen	Conjunctivitis	Zeer vaak
	Toegenomen tranenvloed	Zeer vaak
	Droge ogen	Vaak
	Papiloedeem	Niet bekend
	Bloeding van het netvlies	Niet bekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Doofheid	Soms
Hartaandoeningen	¹ Verlaagde bloeddruk	Zeer vaak

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
	¹ Verhoogde bloeddruk	Zeer vaak
	¹ Onregelmatige hartslag	Zeer vaak
	¹ Cardiaal fibrilleren	Zeer vaak
	Verminderde ejectiefractie*	Zeer vaak
	⁺ Hartfalen (congestief)	Vaak
	⁺¹ Supraventriculaire tachyritmie	Vaak
	Cardiomyopathie	Vaak
	¹ Palpitaties	Vaak
	Pericardiale effusie	Soms
	Cardiogene shock	Niet bekend
	Galopritme aanwezig	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Opvliegers	Zeer vaak
	⁺¹ Hypotensie	Vaak
	Vasodilatatie	Vaak
	⁺ Dyspnoe	Zeer vaak
	Hoest	Zeer vaak
	Epistaxis	Zeer vaak
	Rinorroe	Zeer vaak
	⁺ Pneumonie	Vaak
	Astma	Vaak
	Longaandoening	Vaak
	⁺ Pleurale effusie	Vaak
	⁺¹ Piepende ademhaling	Soms
	Pneumonitis	Soms
	⁺ Pulmonale fibrose	Niet bekend
	⁺ Ademnood ⁺	Niet bekend
	⁺ Ademhalingsfalen	Niet bekend
	⁺ Longinfiltraat	Niet bekend
	⁺ Acuut pulmonair oedeem	Niet bekend
	⁺ Acuut ademhalingsnoodsyndroom	Niet bekend
	⁺ Bronchospasme	Niet bekend
	⁺ Hypoxie	Niet bekend
	⁺ Verminderde zuurstofverzadiging	Niet bekend
	Laryngeaal oedeem	Niet bekend
	Orthopnoe	Niet bekend
	Pulmonair oedeem	Niet bekend
	Interstitiële longziekte	Niet bekend
Maagdarmselselaandoeningen	Diarree	Zeer vaak
	Braken	Zeer vaak
	Misselijkheid	Zeer vaak
	¹ Gezwellen lippen	Zeer vaak
	Buikpijn	Zeer vaak
	Dyspepsie	Zeer vaak
	Obstipatie	Zeer vaak
	Stomatitis	Zeer vaak
	Aambeien	Vaak
	Droge mond	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Hepatocellulair letsel	Vaak
	Hepatitis	Vaak
	Gevoeligheid van de lever	Vaak
	Geelzucht	Zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Erytheem	Zeer vaak
	Uitslag	Zeer vaak
	¹ Zwelling van het gezicht	Zeer vaak

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
	Alopecia	Zeer vaak
	Nagelaandoening	Zeer vaak
	Palmoplantaire erythrodysesthesie	Zeer vaak
	Acne	Vaak
	Droge huid	Vaak
	Ecchymose	Vaak
	Hyperhidrose	Vaak
	Maculopapulaire uitslag	Vaak
	Pruritus	Vaak
	Onychoclasia	Vaak
	Dermatitis	Vaak
	Urticaria	Soms
	Angio-oedeem	Niet bekend
	Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie
¹ Verkrampte spieren		Zeer vaak
Myalgie		Zeer vaak
Artritis		Vaak
Rugpijn		Vaak
Botpijn		Vaak
Spierspasmen		Vaak
Nekpijn		Vaak
Pijn in extremiteit		Vaak
Nier- en urinewegaandoeningen	Nierstoornissen	Vaak
	Membraneuze glomerulonefritis	Niet bekend
	Glomerulonefropathie	Niet bekend
	Nierfalen	Niet bekend
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	Oligohydramnion	Niet bekend
	Renale hypoplasie	Niet bekend
	Pulmonaire hypoplasie	Niet bekend
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Borstontsteking/mastitis	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	Zeer vaak
	Pijn op de borst	Zeer vaak
	Rillingen	Zeer vaak
	Vermoeidheid	Zeer vaak
	Griepachtige symptomen	Zeer vaak
	Infusiegerelateerde reactie	Zeer vaak
	Pijn	Zeer vaak
	Pyrexie	Zeer vaak
	Mucosale ontsteking	Zeer vaak
	Perifeer oedeem	Zeer vaak
	Malaise	Vaak
Oedeem	Vaak	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Kneuzing	Vaak

+ Verwijst naar bijwerkingen die zijn gemeld in associatie met fatale afloop.

¹ Geeft bijwerkingen weer die tegelijk zijn gemeld met toedieningsgerelateerde reacties. Specifieke percentages hiervoor zijn niet beschikbaar.

* Waargenomen bij combinatietherapie na antracyclines en gecombineerd met taxanen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Cardiale disfunctie

Congestief hartfalen (NYHA graad II-IV) is een vaak voorkomende bijwerking van Herceptin. Het is geassocieerd met een fatale afloop. Verschijnselen van cardiale disfunctie zoals dyspnoe, orthopnoe, toegenomen hoest, pulmonair oedeem, S3-galop of een verminderde ventriculaire ejectiefractie zijn waargenomen bij patiënten behandeld met Herceptin (zie rubriek 4.4).

In 3 klinische registratie-onderzoeken bij patiënten met vroege borstkanker, waarbij in adjuvante setting intraveneus Herceptin in combinatie met chemotherapie werd gegeven, was de incidentie van graad 3/4 cardiale disfunctie (in het bijzonder symptomatisch congestief hartfalen) vergelijkbaar bij patiënten die enkel chemotherapie kregen toegediend (d.w.z. die geen Herceptin kregen) en bij patiënten aan wie Herceptin volgend op een taxaan werd gegeven (0,3-0,4%). De incidentie was het hoogst bij patiënten aan wie Herceptin samen met een taxaan werd toegediend (2,0%). In de neoadjuvante setting is de ervaring met gelijktijdige toediening van Herceptin en laaggedoseerde antracyclines beperkt (zie rubriek 4.4).

Wanneer Herceptin werd toegediend na het afronden van adjuvante chemotherapie werd NYHA graad III-IV hartfalen waargenomen bij 0,6% van de patiënten in de één-jaar-arm na een mediane follow-up van 12 maanden. In studie BO16348 was, na een mediane follow-up van 8 jaar, de incidentie van ernstig congestief hartfalen (NYHA graad III & IV) in de Herceptin-1-jaar-behandelarm 0,8% en het percentage mild symptomatische en asymptomatische linkerventrikeldisfunctie was 4,6%. Omkeerbaarheid van ernstig congestief hartfalen (gedefinieerd als ten minste twee opeenvolgende LVEF-waarden $\geq 50\%$ na het voorval) werd waargenomen bij 71,4% van de patiënten behandeld met Herceptin. Omkeerbaarheid van licht symptomatische en asymptomatische linkerventrikeldisfunctie werd aangetoond bij 79,5% van de patiënten. Ongeveer 17% van de aan cardiale disfunctie gerelateerde gebeurtenissen vond plaats na de afronding van de Herceptin-behandeling.

In de registratie-onderzoeken bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker met intraveneus Herceptin varieerde de incidentie van cardiale disfunctie tussen 9% en 12% als het werd gecombineerd met paclitaxel, vergeleken met 1% tot 4% voor paclitaxel alleen. Voor monotherapie was de incidentie 6% tot 9%. De hoogste incidentie van cardiale disfunctie werd gezien bij patiënten die behandeld werden met Herceptin, gelijktijdig met antracycline/cyclofosfamide (27%) en was significant hoger dan voor antracycline/cyclofosfamide alleen (7% tot 10%). In een volgende studie met prospectieve controle van de hartfunctie, was de incidentie van symptomatisch congestief hartfalen 2,2% bij patiënten die Herceptin en docetaxel kregen, vergeleken met 0% bij patiënten die alleen met docetaxel behandeld werden. De meeste patiënten (79%) die cardiale disfunctie ontwikkelden in deze studies, ervoeren een verbetering na een standaardbehandeling voor congestief hartfalen.

Toedieningsgerelateerde reacties/overgevoeligheid

Toedieningsgerelateerde bijwerkingen/overgevoeligheidsreacties zoals rillingen en/of koorts, dyspnoe, hypotensie, piepende ademhaling, bronchospasme, tachycardie, verminderde zuurstofsaturatie, ademnood, uitslag, misselijkheid, braken en hoofdpijn zijn gemeld in klinische studies met Herceptin (zie rubriek 4.4). Het optreden van toedieningsreacties in alle gradaties varieerde tussen studies en was afhankelijk van de indicatie, de methode van dataverzameling en of trastuzumab samen gegeven werd met chemotherapie of als monotherapie.

Er zijn geïsoleerde gevallen van anafylactoïde reacties gemeld.

Hematotoxiciteit

Febriele neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie en neutropenie kwamen zeer vaak voor. De frequentie van voorkomen van hypoprotrombinemie is niet bekend. Het risico op neutropenie kan licht verhoogd zijn wanneer trastuzumab samen met docetaxel wordt toegediend na antracyclinebehandeling.

Pulmonale bijwerkingen

Ernstige pulmonale bijwerkingen komen voor in relatie met het gebruik van Herceptin en zijn in verband gebracht met een fatale afloop. Deze omvatten onder meer pulmonale infiltraten, acuut ademhalingsnoodsyndroom, pneumonie, pneumonitis, pleurale effusie, ademnood, acuut pulmonair oedeem en ademhalingsproblemen (zie rubriek 4.4).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen van de subcutane formulering

Toedieningsgerelateerde reacties

In het registratie-onderzoek, kwamen alle gradaties toedieningsgerelateerde reacties in 37,2% voor bij intraveneus Herceptin en in 47,8% bij subcutane formulering van Herceptin; ernstige graad 3-bijwerkingen werden gemeld tijdens de behandelfase in respectievelijk 2,0% en 1,7% van de patiënten; geen enkele graad 4- of 5-bijwerking werd geobserveerd. Alle ernstige toedieningsgerelateerde reacties met de subcutane formulering van Herceptin vonden plaats tijdens gelijktijdige toediening van chemotherapie. De meest voorkomende ernstige bijwerking was overgevoeligheid voor het geneesmiddel.

De systemische reacties betroffen onder andere overgevoeligheid, hypotensie, tachycardie, hoest en dyspnoe. De lokale reacties betroffen onder andere erytheem, pruritus, oedeem, uitslag en pijn op de plaats van injectie.

Infecties

De incidentie van ernstige infecties (NCI CTCAE graad ≥ 3) was 5,0% versus 7,1% in de intraveneuze Herceptin-arm en de subcutane formulering Herceptin-arm, respectievelijk.

De incidentie van ernstige infecties (waarvan de meeste geïdentificeerd werden doordat de patiënt in het ziekenhuis lag of omdat het ziekenhuisverblijf verlengd werd) was 4,4% in de intraveneuze formulering Herceptin-arm en 8,1% in de subcutane formulering Herceptin-arm. Het verschil tussen de formuleringen werd met name geobserveerd gedurende de adjuvante behandelingsfase (monotherapie) en werd voornamelijk veroorzaakt door postoperatieve wondinfecties, maar ook door verscheidene andere infecties zoals luchtweginfecties, acute pyelonefritis en sepsis. De bijwerkingen herstelden binnen gemiddeld 13 dagen in de intraveneuze Herceptin-arm en binnen gemiddeld 17 dagen in de subcutane Herceptin-arm.

Hypertensie reacties

In registratie-onderzoek BO22227 werd hypertensie in alle gradaties in twee keer zoveel patiënten gemeld in de subcutane Herceptin-arm (4,7% in de intraveneuze Herceptin-arm en 9,8% in de subcutane Herceptin-arm) met een groter deel patiënten met ernstige bijwerkingen (NCI CTCAE graad ≥ 3) < 1% in de intraveneuze Herceptin-arm versus 2,0% in de subcutane Herceptin-arm. Alle patiënten, behalve één, die hypertensie meldden, hadden een voorgeschiedenis van hypertensie voor zij aan het onderzoek begonnen. Een aantal van de ernstige bijwerkingen kwamen voor op de dag van injectie.

Immunogeniciteit

Tijdens het neoadjuvante-adjuvante EBC-onderzoek (BO22227) ontwikkelde 10,1% (30/296) van de patiënten in de intraveneuze Herceptin-arm en 15,9% (47/295) van de patiënten die behandeld werden met de subcutane formulering in flacon van Herceptin antilichamen tegen trastuzumab bij een mediane follow-up van meer dan 70 maanden. Neutraliserende anti-trastuzumab-antilichamen werden waargenomen in monsters, genomen na de start van de behandeling, bij 2 van de 30 patiënten die behandeld werden met de intraveneuze formulering van Herceptin en bij 3 van de 47 patiënten die behandeld werden met de subcutane formulering van Herceptin. Bij patiënten behandeld met de subcutane formulering van Herceptin ontwikkelde 21,0% antilichamen tegen de hulpstof hyaluronidase (rHuPH20).

De klinische relevantie van deze antilichamen is niet bekend. De aanwezigheid van anti-trastuzumab-antilichamen had geen invloed op de farmacokinetiek, werkzaamheid (bepaald door pCR = pathological Complete Response en voorvalvrije overleving) en veiligheid, bepaald aan de hand van optreden van toedieningsgerelateerde reacties, van de intraveneuze formulering van Herceptin en de subcutane formulering van Herceptin.

De details van de risicobeperkende maatregelen die overeenkomen met het EU Risk Management Plan zijn weergegeven in rubriek 4.4.

Overstappen van Herceptin intraveneuze formulering naar Herceptin subcutane formulering en vice versa

In studie MO22982 werd het overstappen tussen Herceptin intraveneuze en Herceptin subcutane formulering onderzocht met als primair eindpunt de patiëntvoorkeur voor de intraveneuze of de subcutane toedieningsvorm van trastuzumab te evalueren. In dit onderzoek, werden 2 cohorten (één waarin de subcutane formulering in flacon werd gebruikt en één waarin de subcutane formulering in toedieningssysteem werd gebruikt) onderzocht in een cross-over ontwerp met twee onderzoeksarmen, waarin 488 patiënten werden gerandomiseerd naar één van twee verschillende driewekelijkse Herceptin-behandelschema's (IV [Cyclus 1-4] → SC [Cyclus 5-8], of SC [Cyclus 1-4] → IV [Cyclus 5-8]). Patiënten waren óf niet eerder behandeld met intraveneuze Herceptin-behandeling (20,3%) óf al eerder blootgesteld aan intraveneuze Herceptin-behandeling (79,7%). Voor het behandelingschema IV → SC (cohorten van SC in flacon en SC in toedieningssysteem gecombineerd), waren bijwerkingenpercentages (alle gradaties) van respectievelijk 53,8% vóór overstappen (Cyclus 1-4) en 56,4% na overstappen (Cyclus 5-8) beschreven; voor het behandelingschema SC → IV (cohorten van SC in flacon en SC formulering in toedieningssysteem gecombineerd) waren bijwerkingenpercentages (alle gradaties) van respectievelijk 65,4% vóór de overstap en 48,7% na de overstap beschreven. Het percentage ernstige bijwerkingen, graad 3-bijwerkingen en het aantal keren dat de behandeling wegens bijwerkingen werd gestaakt vóór overstappen (Cyclus 1-4) was laag (< 5%) en vergelijkbaar met het percentage na overstappen (Cyclus 5-8). Er werden geen graad 4- of graad 5-bijwerkingen gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Enkelvoudige doses van maximaal 960 mg van de subcutane formulering van Herceptin zijn toegediend zonder meldingen van ongunstige effecten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen, ATC-code: L01XC03

De subcutane formulering van Herceptin bevat recombinant humaan hyaluronidase (rHuPH20), een enzym dat gebruikt wordt om de verspreiding en absorptie van gelijktijdig subcutaan toegediende geneesmiddelen te bevorderen.

Trastuzumab is een recombinant gehumaniseerd IgG1 monoklonaal antilichaam tegen de humane epidermale groeifactor receptor-2 (HER2). HER2-overexpressie wordt waargenomen bij 20%-30% van de gevallen met primaire borstkanker. Studies wijzen erop dat bij borstkankerpatiënten met tumoren met een HER2-overexpressie de ziektevrije overleving (DFS) korter is dan bij patiënten met tumoren zonder een HER2-overexpressie. Het extracellulaire domein van de receptor (ECD, p105) kan worden afgestoten in de bloedbaan en gemeten worden in serummonsters.

Werkingsmechanisme

Trastuzumab bindt zich met een hoge affiniteit en specificiteit aan subdomein IV, een juxta-membraan regio van het HER2 extracellulaire domein van HER2. Binding van trastuzumab aan HER2 onderdrukt ligand-onafhankelijk signaleren van HER2 en voorkomt de proteolytische splitsing van het extracellulaire domein, een activatiemechanisme van HER2. Als gevolg hiervan is gebleken dat trastuzumab, zowel bij *in vitro*-proeven als bij dieren, de proliferatie van humane tumorcellen met een overexpressie van HER2 remt. Bovendien is trastuzumab een krachtige mediator van antilichaamafhankelijke celgediende cytotoxiciteit (ADCC). Het is *in vitro* aangetoond dat door trastuzumab gediende ADCC bij voorkeur werkt op kankercellen met een overexpressie van HER2, vergeleken met kankercellen zonder overexpressie van HER2.

Aantonen van HER2-overexpressie of HER2-genamplificatie

Aantonen van HER2-overexpressie of HER2-genamplificatie bij borstkanker

Herceptin mag uitsluitend worden gebruikt bij patiënten bij wie de tumoren een overexpressie van HER2 of HER2-genamplificatie vertonen, aangetoond door middel van een accurate en gevalideerde assay. HER2-overexpressie moet worden vastgesteld met behulp van een op een immunohistochemie (IHC) gebaseerde beoordeling van gefixeerde tumorpreparaten (zie rubriek 4.4). HER2-genamplificatie moet worden vastgesteld met behulp van fluorescentie *in-situ*-hybridisatie (FISH) of chromogene *in-situ*-hybridisatie (CISH) van gefixeerde tumorpreparaten. Patiënten komen in aanmerking voor een behandeling met Herceptin als zij een sterke HER2-overexpressie vertonen zoals wordt beschreven bij IHC 3+score of een positief FISH- of CISH-resultaat vertonen.

Om zeker te zijn van accurate en reproduceerbare resultaten moet het testen worden uitgevoerd in een gespecialiseerd laboratorium dat een adequate validatie van de testprocedures kan garanderen.

Het aanbevolen scoringsstelsel om de IHC-kleurpatronen te beoordelen, is te vinden in tabel 2:

Tabel 2. Aanbevolen scoringsstelsel om IHC-kleurpatronen te beoordelen.

Score	Kleurpatroon	HER2-overexpressie beoordeling
0	Kleuring wordt niet waargenomen of membraankleuring wordt waargenomen bij < 10% van de tumorcellen	Negatief
1+	Een zwakke/nauwelijks waarneembare membraankleuring is vast te stellen bij > 10% van de tumorcellen. De cellen zijn slechts gekleurd in een deel van hun membranen.	Negatief
2+	Een zwakke tot matige volledige membraankleuring is vast te stellen bij > 10% van de tumorcellen.	Twijfelachtig
3+	Sterke volledige membraankleuring is vast te stellen bij > 10% van de tumorcellen.	Positief

In het algemeen wordt FISH als positief beschouwd wanneer de verhouding tussen het aantal HER2-genkopieën per tumorcel en het aantal chromosoom 17 kopieën, groter of gelijk is aan 2 of wanneer er meer dan 4 kopieën van het HER2-gen aanwezig zijn indien geen chromosoom 17 controle wordt gebruikt.

In het algemeen wordt CISH als positief beschouwd wanneer er meer dan 5 kopieën van het HER2-gen per nucleus aanwezig zijn in meer dan 50% van de tumorcellen.

Voor de volledige aanwijzingen over de uitvoering van de assay en over de interpretatie van de resultaten dienen de bijsluiters van de gevalideerde FISH- en CISH-assays geraadpleegd te worden. Officiële adviezen over het testen van HER2 kunnen ook van toepassing zijn.

De analyses van alle andere methodes die gebruikt kunnen worden voor de beoordeling van HER2-eiwit of genexpressie dienen alleen uitgevoerd te worden door laboratoria die een adequate state-of-the-art uitslag van de resultaten van gevalideerde methoden leveren. Dergelijke methodes moeten uiteraard nauwkeurig en accuraat genoeg zijn om overexpressie van HER2 aan te tonen en moeten in staat zijn om een onderscheid te maken tussen matige (overeenkomstig met 2+) en sterke (overeenkomstig met 3+) overexpressie van HER2.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gemetastaseerde borstkanker

Intraveneuze formulering

Herceptin is in klinische studies gebruikt als monotherapie bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker met tumoren die overexpressie van HER2 vertonen en die onvoldoende of niet reagerden op een of meer chemotherapieschema's voor hun gemetastaseerde aandoening (Herceptin alleen).

In klinische studies is Herceptin ook toegepast in combinatie met paclitaxel of docetaxel voor de behandeling van patiënten die niet met chemotherapie waren behandeld voor hun gemetastaseerde aandoening. Patiënten die eerder een antracyclinederivaat-bevattende adjuvantchemotherapie kregen, werden behandeld met paclitaxel (175 mg/m² als infusie gedurende 3 uur) in combinatie met of zonder Herceptin. In het registratie-onderzoek van docetaxel (100 mg/m² geïnfundeerd als infusie gedurende 1 uur) in combinatie met of zonder Herceptin, had 60% van de patiënten voorafgaande adjuvante chemotherapie gebaseerd op antracycline ontvangen. De patiënten werden met Herceptin behandeld tot progressie van de ziekte.

De effectiviteit van Herceptin in combinatie met paclitaxel bij patiënten die geen voorafgaande adjuvante behandeling met een antracyclines kregen, is niet onderzocht. Herceptin plus docetaxel was echter werkzaam bij patiënten ongeacht voorafgaande adjuvante behandeling met antracyclines.

Bij de HER2-overexpressietestmethode gebruikt om te bepalen of patiënten geschikt waren voor het klinische registratie-onderzoek met Herceptin in monotherapie en Herceptin plus paclitaxel, maakte gebruik van muriene monoklonale antilichamen CB11 en 4D5 voor immunohistochemische kleuring van HER2 op gefixeerd materiaal, afkomstig van borsttumoren. Het tumorweefsel werd gefixeerd in formaline of Bouin's fixeermiddel. Bij dit klinische onderzoek, uitgevoerd in een centraal laboratorium, werd een schaal gebruikt van 0 tot 3+. Patiënten met kleurclassificatie 2+ of 3+ werden in de studies opgenomen terwijl die met 0 of 1+ werden uitgesloten. Meer dan 70% van de in de studies opgenomen patiënten vertoonden een overexpressie van 3+. De gegevens suggereren dat de effecten gunstiger waren bij de patiënten met hogere niveaus van HER2-overexpressie (3+).

De voornaamste testmethode die is gebruikt om HER2-positiviteit te bepalen in het registratie-onderzoek van docetaxel, met of zonder Herceptin, was immunohistochemie. Een minderheid van de patiënten werd getest door middel van fluorescentie *in-situ*-hybridisatie (FISH). 87% van de in de studie opgenomen patiënten was IHC3+- en 95% was IHC 3+- en/of FISH-positief.

Wekelijkse dosering bij gemetastaseerde borstkanker

De werkzaamheidsresultaten van de mono- en combinatietherapiestudies zijn samengevat in tabel 3:

Tabel 3. Werkzaamheidsresultaten van de monotherapie- en combinatietherapiestudies.

Parameter	Monotherapie	Combinatietherapie			
	Herceptin ¹ N = 172	Herceptin plus paclitaxel ² N = 68	paclitaxel ² N = 77	Herceptin plus docetaxel ³ N = 92	docetaxel ³ N = 94
Responsfractie (95% BI)	18% (13-25)	49% (36-61)	17% (9-27)	61% (50-71)	34% (25-45)
Mediane responsduur (maanden) (95% BI)	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)
Mediane TTP (maanden)(95% BI)	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)
Mediane overlevingstijd (maanden) (95% BI)	16,4 (12,3-NB)	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 = time to progression (tijd tot progressie); "NB" betekent dat deze niet bepaald kon worden of dat deze nog niet was bereikt.

1. Studie H0649g: IHC3+ patiënten subgroep
2. Studie H0648g: IHC3+ patiënten subgroep
3. Studie M77001: Volledige analyse set (intent-to-treat), 24 maanden resultaten

Combinatiebehandeling met Herceptin en anastrozol

Herceptin is onderzocht in combinatie met anastrozol voor eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde borstkanker bij HER2-overexpressieve, hormoonreceptor- (bijv. estrogenreceptor (ER) en/of progesteronreceptor (PR)) positieve post-menopauzale patiënten. De progressievrije overleving was verdubbeld in de Herceptin plus anastrozol-arm in vergelijking met de anastrozol-arm (4,8 maanden versus 2,4 maanden). De verbeteringen voor de andere parameters bij de combinatiebehandeling waren als volgt: totale respons (16,5% versus 6,7%); mate van klinisch voordeel (42,7% versus 27,9%); tijd tot progressie (4,8 maanden versus 2,4 maanden). Voor de tijd tot respons en duur van de respons kon er geen verschil aangetoond worden tussen beide armen. De mediane totale overleving was verlengd met 4,6 maanden voor patiënten in de combinatiearm. Het verschil was niet statistisch significant, echter meer dan de helft van de patiënten in de anastrozolarm is overgestapt naar een Herceptinbevattend regime na progressie van de ziekte.

Driewekelijkse dosering bij gemetastaseerde borstkanker

De werkzaamheidsresultaten van zowel de niet-vergelijkende monotherapie en de combinatietherapiestudies zijn samengevat in tabel 4:

Tabel 4. Werkzaamheidsresultaten van de niet-vergelijkende monotherapie- en de combinatietherapiestudies.

Parameter	Monotherapie		Combinatietherapie	
	Herceptin ¹ N = 105	Herceptin ² N = 72	Herceptin plus paclitaxel ³ N = 32	Herceptin plus docetaxel ⁴ N = 110
Responsfractie (95%BI)	24% (15-35)	27% (14-43)	59% (41-76)	73% (63-81)
Mediane respons- duur (maanden) (spreiding)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
Mediane TTP (maanden) (95%BI)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-NB)	13,6 (11-16)
Mediane overlevingstijd (maanden) (95%BI)	NB	NB	NB	47,3 (32-NB)

TTP = time to progression (tijd tot progressie); "NB" betekent dat deze niet bepaald kon worden of dat deze nog niet was bereikt.

1. Studie WO16229: oplaaddosis 8 mg/kg, gevolgd door 6 mg/kg volgens het driewekelijkse schema
2. Studie MO16982: oplaaddosis wekelijks 6 mg/kg x 3, gevolgd door 6 mg/kg volgens het driewekelijkse schema
3. Studie BO15935
4. Studie MO16419

Locaties van progressie

De frequentie van progressie in de lever was significant verminderd bij patiënten behandeld met de combinatie van Herceptin en paclitaxel, vergeleken met alleen paclitaxel (21,8% versus 45,7%; $p = 0,004$). Patiënten die werden behandeld met Herceptin en paclitaxel waren vaker progressief in het centrale zenuwstelsel vergeleken met patiënten die werden behandeld met paclitaxel alleen (12,6% versus 6,5%; $p = 0,377$).

Vroege borstkanker (adjuvante setting)

Intraveneuze formulering

Vroege borstkanker is gedefinieerd als niet-gemetastaseerd primair invasief borstcarcinoom. Herceptin is als adjuvante behandeling in 4 grote multicenter, gerandomiseerde onderzoeken onderzocht:

- Studie BO16348 was ontworpen om een en twee jaar Herceptin-behandeling (driewekelijkse toediening) te vergelijken met observatie bij patiënten met HER2-positieve vroege borstkanker volgend op operatie, standaard chemotherapie en radiotherapie (indien van toepassing). Daarnaast werd een vergelijking uitgevoerd tussen twee jaar behandeling met Herceptin en één jaar behandeling met Herceptin. Patiënten die Herceptin toegewezen hadden gekregen, ontvingen een initiële oplaaddosis van 8 mg/kg, gevolgd door 6 mg/kg elke drie weken gedurende een of twee jaar.

- Studies NSABP B-31 en NCCTG N9831 die de gecombineerde analyse vormen, zijn ontworpen om het klinische nut te onderzoeken van de combinatie van behandeling met Herceptin en paclitaxel aansluitend op AC chemotherapie. De NCCTG N9831-studie onderzocht ook het toevoegen van Herceptin volgend op AC→P chemotherapie bij patiënten met HER2-positieve vroege borstkanker aansluitend op een operatie.
- Studie BCIRG 006 was ontworpen om de combinatie van behandeling met Herceptin en docetaxel na AC chemotherapie of in combinatie met docetaxel en carboplatine te onderzoeken bij patiënten met HER2-positieve vroege borstkanker aansluitend op een operatie.

Vroege borstkanker in studie BO16348 was beperkt tot operabel, primair, invasief adenocarcinoom van de borst, met positieve okselklieren of negatieve okselklieren indien de tumoren een diameter hadden van minstens 1 cm.

In de gecombineerde analyse van de NSABP B-31 en NCCTG N9831-studies was vroege borstkanker beperkt tot vrouwen met operabele borstkanker met een hoog risico, gedefinieerd als HER2-positief en oksellymfeklier-positief of HER2-positief en lymfeklier-negatief met hoge risicokenmerken (tumorgrootte > 1 cm en ER-negatief of tumorgrootte > 2 cm, onafhankelijk van hormoonstatus).

In de BCIRG 006-studie was HER2-positieve, vroege borstkanker gedefinieerd als ofwel lymfeklierpositieve, of hoog risico kliernegatieve patiënten, met geen (pN0) lymfeklier betrokkenheid, en ten minste één van de volgende factoren: tumorgrootte groter dan 2 cm, oestrogeenreceptor en progesteronreceptor negatief, histologische en/of nucleaire graad 2-3, of leeftijd < 35 jaar.

De werkzaamheidsresultaten uit onderzoek BO16348 na 12 maanden* en 8 jaar** mediane follow-up zijn samengevat in tabel 5:

Tabel 5. Werkzaamheidsresultaten van studie BO16348

Parameter	Mediane follow-up 12 maanden*		Mediane follow-up 8 jaar**	
	Observatie N = 1693	Herceptin 1 jaar N = 1693	Observatie N = 1697***	Herceptin 1 jaar N = 1702***
Ziektevrije overleving				
- Aantal patiënten met voorval	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- Aantal patiënten zonder voorval	1474 (87,1%)	1566 (92,5%)	1127 (66,4%)	1231 (72,3%)
P-waarde versus observatie	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio versus observatie	0,54		0,76	
Overleving zonder terugkeer ziekte				
- Aantal patiënten met voorval	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
- Aantal patiënten zonder voorval	1485 (87,7%)	1580 (93,3%)	1191 (70,2%)	1303 (76,6%)
P-waarde versus observatie	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio versus observatie	0,51		0,73	
Terugkeer ziekte op afstand				
- Aantal patiënten met voorval	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
- Aantal patiënten zonder voorval	1508 (89,1%)	1594 (94,6%)	1209 (71,2%)	1303 (76,6%)
P-waarde versus observatie	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio versus observatie	0,50		0,76	
Totale overleving (overlijden)				
- Aantal patiënten met voorval	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- Aantal patiënten zonder voorval	1653 (97,6%)	1662 (98,2%)	1347 (79,4%)	1424 (83,7%)
P-waarde versus observatie	0,24		0,0005	
Hazard ratio versus observatie	0,75		0,76	

*Co-primair eindpunt van ziektevrije overleving na een jaar t.o.v. observatie voldeed aan de vooropgestelde statistische grenswaarde.

**Finale analyse (inclusief cross-over van 52% van de patiënten van de observatie-arm naar Herceptin)

***Er is een discrepantie in de totale grootte van de onderzoeksgroepen omdat een klein aantal patiënten gerandomiseerd is na de cut-off datum voor de analyse van mediane 12 maanden follow-up.

De werkzaamheidsresultaten van de interim werkzaamheidsanalyse overschreden de in het protocol vooropgestelde statistische grenswaarde voor de vergelijking van 1 jaar Herceptin t.o.v. observatie. Na een mediane follow-up van 12 maanden was de hazard ratio voor ziektevrije overleving 0,54 (95% BI: 0,44 - 0,67) wat zich laat vertalen naar een absoluut voordeel voor de Herceptin-arm, namelijk een 2 jaar lange ziektevrije overlevingskans van 7,6 procentpunt (85,5% versus 78,2%).

Een finale analyse is uitgevoerd na een mediane follow-up van 8 jaar. Deze toonde aan dat een behandeling met Herceptin gedurende 1 jaar is geassocieerd met een risicoreductie van 24% vergeleken met alleen observatie (HR = 0,76, 95% BI 0,67 – 0,86). Dit laat zich vertalen in een absoluut voordeel voor 1 jaar Herceptin-behandeling, namelijk een 8 jaar lange ziektevrije overlevingskans van 6,4 procentpunt.

In deze finale analyse, liet Herceptin-behandeling die werd voortgezet voor een duur van twee jaar, geen toegevoegde waarde zien ten opzichte van behandeling gedurende 1 jaar (hazard ratio van ziektevrije overleving in de 'intent to treat' (ITT) populatie van 2 jaar t.o.v. 1 jaar = 0,99 (95% BI: 0,87 – 1,13), p-waarde=0,90 en hazard ratio van totale overleving = 0,98 (0,83-1,15), p-waarde = 0,78). Het percentage van asymptomatische cardiale disfunctie was verhoogd in de arm met 2 jaar behandeling (8,1% versus 4,6% in de arm met 1 jaar behandeling). Meer patiënten kregen ten minste één bijwerking van graad 3 of 4 in de arm met 2 jaar behandeling (20,4%) vergeleken met de arm met 1 jaar behandeling (16,3%).

In de NSABP B-31 en NCCTG N9831--studies werd Herceptin toegediend in combinatie met paclitaxel, volgend op AC-chemotherapie.

Doxorubicine en cyclofosfamide werden samen als volgt toegediend:

- intraveneuze bolusinjectie doxorubicine, van 60 mg/m², iedere 3 weken gegeven gedurende 4 cycli.
- intraveneus cyclofosfamide, van 600 mg/m² gedurende 30 minuten, iedere 3 weken gegeven gedurende 4 cycli.

Paclitaxel, in combinatie met Herceptin, werd als volgt toegediend:

- intraveneus paclitaxel – 80 mg/m² als een continue intraveneuze infusie, wekelijks gegeven gedurende 12 weken.
- of
- intraveneus paclitaxel – 175 mg/m² als continue intraveneuze infusie, driewekelijks gegeven gedurende 4 cycli (dag 1 van iedere cyclus).

De werkzaamheidsresultaten van de gecombineerde analyse van de NSABP B-31- en NCCTG 9831-studies op het moment van de definitieve analyse van DFS* zijn samengevat in tabel 6. De mediane duur van follow-up was 1,8 jaar voor de patiënten in de AC→P arm en 2,0 jaar voor patiënten in de AC→PH arm.

Tabel 6. Samenvatting van de werkzaamheidsresultaten van de gecombineerde analyse van de NSABP B-31- en NCCTG 9831-studies op het moment van de definitieve analyse van DFS*

Parameter	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	Hazard Ratio vs AC→P (95% BI) p-waarde
Ziektevrije overleving Aantal patiënten met voorval (%)	261(15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39-0,59) p< 0,0001
Metastasen op afstand Aantal patiënten met voorval	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37-0,60) p< 0,0001
Overlijden (OS voorval): Aantal patiënten met voorval (%)	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48-0,92) p = 0,014

A: doxorubicine; C: cyclofosfamide; P: paclitaxel; H: trastuzumab

*Ten tijde van een mediane duur van de follow-up van 1,8 jaar voor de patiënten in de AC → P-arm en 2,0 jaar voor de patiënten in de AC → PH-arm.

**p-waarde voor OS bereikte niet de vooraf vastgestelde statistische grens voor vergelijking van AC→PH t.o.v. AC→P

Voor het primaire eindpunt, ziektevrije overleving, resulteerde het toevoegen van Herceptin aan paclitaxel chemotherapie in een 52% afname van het risico op terugkeer van de ziekte. De hazard ratio vertaalt zich in een absoluut voordeel, in termen van schatting van 3-jaars ziektevrije overleving, van 11,8 percentagepunten (87,2% versus 75,4%) in het voordeel van de AC → PH (Herceptin-)arm. Op het moment van een veiligheidsupdate na een mediane follow-up van 3,5-3,8 jaar, bevestigt een analyse van ziektevrije overleving opnieuw de grootte van het voordeel zoals gezien in de definitieve analyse van ziektevrije overleving. Ondanks de cross-over naar Herceptin in de controlearm, resulteerde het toevoegen van Herceptin aan chemotherapie met paclitaxel in een 52% afname van het risico op terugkeer van de ziekte. Het toevoegen van Herceptin aan chemotherapie met paclitaxel resulteerde ook in een 37% afname van het risico op overlijden.

De vooraf geplande finale analyse van OS van de gecombineerde analyse van studies NSABP B-31 en NCCTG N9831 is uitgevoerd toen er 707 gevallen van overlijden waren (mediane follow-up 8,3 jaar in de AC → PH-groep). Behandeling met AC → PH resulteerde in een statistisch significante verbetering van de OS vergeleken met AC → P (gestratificeerde HR = 0,64; 95% BI [0,55 – 0,74]; log-rank p-waarde < 0,0001). Na 8 jaar werd het overlevingspercentage geschat op 86,9% in de AC → PH-arm en op 79,4% in de AC → P-arm, een absoluut voordeel van 7,4% (95% BI 4,9% - 10,0%).

De finale OS-resultaten van de gecombineerde analyse van studies NSABP B-31 en NCCTG N9831 zijn samengevat in tabel 7 hieronder.

Tabel 7. Finale overall-survival-analyse van de gecombineerde analyse van studies NSABP B-31 en NCCTG N9831

Parameter	AC→P (N = 2032)	AC→PH (N = 2031)	p-waarde vs. AC→P	Hazardratio vs. AC→P (95% BI)
Overlijden (OS-voorval): Aantal patiënten met voorval (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0.64 (0,55 – 0,74)

A: doxorubicine; C: cyclofosfamide; P: paclitaxel; H: trastuzumab

De analyse van de ziektevrije overleving is ook uitgevoerd bij de finale analyse van de totale overleving van de gecombineerde analyse van studies NSABP B-31 en NCCTG N9831. De resultaten van de bijgewerkte analyse van de ziektevrije overleving (gestratificeerde HR = 0,61; 95% BI [0,54 – 0,69]) lieten een vergelijkbaar voordeel in ziektevrije overleving zien vergeleken met de definitieve primaire analyse van de ziektevrije overleving, ondanks het feit dat 24,8% van de patiënten in de AC → P-arm overgestapt zijn op Herceptin. Na 8 jaar is het percentage ziektevrije overleving geschat op 77,2% (95% BI: 75,4 - 79,1) in de AC → PH-arm, een absoluut voordeel van 11,8% vergeleken met de AC → P-arm.

In de BCIRG 006-studie werd Herceptin toegediend ofwel in combinatie met docetaxel, aansluitend op AC chemotherapie (AC→DH) of in combinatie met docetaxel en carboplatine (DCarbH).

Docetaxel werd als volgt toegediend:

- intraveneus docetaxel -100 mg/m² als een één uur durende intraveneuze infusie, iedere 3 weken gegeven gedurende 4 cycli (dag 2 van de eerste docetaxelcyclus, vervolgens dag 1 van iedere volgende cyclus)

of

- intraveneus docetaxel - 75 mg/m² als een één uur durende intraveneuze infusie, iedere 3 weken gegeven gedurende 6 cycli (dag 2 van cyclus 1, vervolgens dag 1 van iedere volgende cyclus)

wat werd gevolgd door:

- carboplatine – op target AUC = 6 mg/ml/min toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30-60 minuten iedere 3 weken herhaald gedurende in totaal 6 cycli.

Herceptin werd wekelijks toegediend met chemotherapie en daarna driewekelijks gedurende een totale duur van 52 weken.

De werkzaamheidsresultaten van de BCIRG 006 zijn weergegeven in tabel 8 en 9. De mediane duur van follow-up was 2,9 jaar in de AC→D-arm en 3,0 jaar in ieder van de AC→DH- en DCarbH-armen.

Tabel 8. Overzicht van de werkzaamheidsanalyses BCIRG 006 AC→D versus AC→DH

Parameter	AC→D (N = 1073)	AC→DH (N = 1074)	Hazard Ratio vs AC→D (95% BI) p-waarde
Ziektevrije overleving Aantal patiënten met voorval	195	134	0,61 (0,49 - 0,77) p < 0,0001
Metastasen op afstand Aantal patiënten met voorval	144	95	0,59 (0,46 - 0,77) p < 0,0001
Overlijden (OS voorval) Aantal patiënten met voorval	80	49	0,58 (0,40 - 0,83) p = 0,0024

AC→D = doxorubicine plus cyclofosfamide, gevolgd door docetaxel; AC→DH = doxorubicine plus cyclofosfamide, gevolgd door docetaxel plus trastuzumab; BI = betrouwbaarheidsinterval

Tabel 9. Overzicht van werkzaamheidsanalyses BCIRG 006 AC→D versus DCarbH

Parameter	AC→D (N = 1073)	DCarbH (N = 1074)	Hazard Ratio vs AC→D (95% BI) p-waarde
Ziektevrije overleving Aantal patiënten met voorval	195	145	0,67 (0,54 - 0,83) p = 0,0003
Metastasen op afstand Aantal patiënten met voorval	144	103	0,65 (0,50 - 0,84) p = 0,0008
Overlijden (OS voorval) Aantal patiënten met voorval	80	56	0,66 (0,47 - 0,93) p = 0,0182

AC→D = doxorubicine plus cyclofosfamide, gevolgd door docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatine en trastuzumab; BI = betrouwbaarheidsinterval

In de BCIRG 006-studie voor het primaire eindpunt, ziektevrije overleving, vertaalt de hazard ratio zich in een absoluut voordeel in termen van schatting van 3-jaars ziektevrije overleving van 5,8 percentagepunten (86,7% versus 80,9%) in het voordeel van de AC→DH (Herceptin-) arm en 4,6 percentagepunten (85,5% versus 80,9%) in het voordeel van de DCarbH (Herceptin-) arm vergeleken met AC→D.

In de BCIRG 006-studie hadden 213/1075 patiënten in de DCarbH (THC-) arm, 221/1074 patiënten in de AC→DH (AC→TH-) arm, en 217/1073 in de AC→D (AC→T-) arm een Karnofsky performance status van ≤ 90 (80 of 90). Er werd geen voordeel in ziektevrije overleving gezien in deze subgroep van patiënten (hazard ratio = 1,16, 95% BI [0,73, 1,83] voor DCarbH (THC) versus AC→D (AC→T); hazard ratio 0,97, 95% BI [0,60, 1,55] voor AC →DH (AC→TH) versus AC→D).

Aanvullend werd een post-hoc exploratieve analyse uitgevoerd van de datasets van de gecombineerde-analyse klinische studies NSABP B31/NCCTG N9831* en klinische studie BCIRG006 waarbij voorvallen m.b.t. ziektevrije overleving en symptomatische cardiale voorvallen gecombineerd werden zoals samengevat in tabel 10:

Tabel 10. Post-hoc exploratieve analysesresultaten van de gecombineerde analyse NSABP B31/NCCTG N9831* en BCIRG006 klinische studies waarbij voorvallen m.b.t. ziektevrije overleving (DFS) en symptomatische cardiale voorvallen gecombineerd zijn weergegeven.

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B31 en NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Primaire werkzaamheidsanalyse DFS hazard ratio's (95% BI) p-waarde	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
Langetermijn follow-up werkzaamheidsanalyse** DFS hazard ratio's (95% BI) p-waarde	0,61 (0,54 - 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61 - 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65 - 0,90) p = 0,0011
Post-hoc exploratieve analyse met voorvallen m.b.t. DFS en symptomatische cardiale voorvallen Langetermijn follow-up hazard ratio's (95% BI)	0,67 (0,60 - 0,75)	0,77 (0,66 - 0,90)	0,77 (0,66 - 0,90)

A: doxorubicine; C: cyclofosfamide; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatine; H: trastuzumab

BI = betrouwbaarheidsinterval

* Ten tijde van de definitieve analyse van DFS. Mediane duur van de follow-up was 1,8 jaar voor de patiënten in de AC → P-arm en 2,0 jaar voor de patiënten in de AC → PH-arm.

** Mediane duur van de langetermijn follow-up voor de gecombineerde analysestudies was 8,3 jaar (van 0,1 tot 12,1) voor de AC → PH-arm en 7,9 jaar (van 0,0 tot 12,2) voor de AC → P-arm. Mediane duur van de langetermijn follow-up voor de BCIRG-006 studie was 10,3 jaar in zowel de AC → D-arm (van 0,0 tot 12,6 jaar) als de DCarbH-arm (van 0,0 tot 13,1 jaar) en was 10,4 jaar in de AC → DH-arm (van 0,0 tot 12,7 jaar).

Vroege borstkanker – (neoadjuvante-adjuvante setting)

Intraveneuze formulering

Er zijn tot op heden geen resultaten beschikbaar die de werkzaamheid van Herceptin, toegediend met chemotherapie als adjuvante behandeling, vergelijken met de werkzaamheid in de neoadjuvante-adjuvante setting.

In de neoadjuvante-adjuvante behandelsetting is studie MO16432, een multicenter gerandomiseerde studie, opgezet om de klinische werkzaamheid te onderzoeken van gelijktijdige toediening van Herceptin met neoadjuvante chemotherapie, bestaande uit zowel een antracycline en een taxaan, gevolgd door adjuvante Herceptin, met een totale behandelduur van 1 jaar. In deze studie werden patiënten geïncludeerd met nieuw gediagnostiseerde lokaal gevorderde borstkanker (stadium III) of inflammatoire vroege borstkanker. Patiënten met HER2+ tumoren werden gerandomiseerd naar neoadjuvante chemotherapie gelijktijdig met neoadjuvante-adjuvante Herceptin, of naar alleen neoadjuvante chemotherapie.

In de MO16432-studie werd Herceptin (8 mg/kg oplaaddosis, gevolgd door 6 mg/kg onderhoudsdosis iedere 3 weken) gelijktijdig toegediend met 10 cycli neoadjuvante chemotherapie,

dit als volgt:

- doxorubicine 60 mg/m² en paclitaxel 150 mg/m², om de 3 weken toegediend gedurende 3 cycli

hetgeen werd gevolgd door

- paclitaxel 175 mg/m² om de 3 weken toegediend gedurende 4 cycli

hetgeen werd gevolgd door

- CMF op dag 1 en 8, om de 4 weken gedurende 3 cycli

hetgeen na de operatie werd gevolgd door

- additionele cycli van adjuvante Herceptin (tot een totale behandeling van 1 jaar).

De resultaten met betrekking tot de werkzaamheid van studie MO16432 zijn samengevat in tabel 11. De mediane duur van follow-up in de Herceptin-arm was 3,8 jaar.

Tabel 11. Werkzaamheidsresultaten van MO16432

Parameter	Chemo + Herceptin (n = 115)	Alleen chemo (n = 116)	
Voorvalvrije overleving			Hazard Ratio (95% BI)
Aantal patiënten met voorval	46	59	0,65 (0,44, 0,96) p = 0,0275
Totale pathologische complete respons* (95% BI)	40% (31,0, 49,6)	20,7% (13,7, 29,2)	P = 0,0014
Totale overleving			Hazard Ratio (95% BI)
Aantal patiënten met voorval	22	33	0,59 (0,35, 1,02) p = 0,0555

*gedefinieerd als de afwezigheid van elke invasieve kanker in zowel de borst als okselklieren

Een absoluut voordeel van 13 procentpunten in het voordeel van de Herceptin-arm werd geschat uitgedrukt als een 3-jaar voorvalvrije overleving (65% versus 52%).

Subcutane formulering

Studie BO2227 werd ontworpen om non-inferioriteit aan te tonen van behandeling met de subcutane formulering van Herceptin versus de intraveneuze formulering van Herceptin, gebaseerd op co-primaire farmacokinetische en werkzaamheidseindpunten (respectievelijk C_{dal} van trastuzumab vóór de toediening van cyclus 8 en pCR-percentages bij definitieve operatie). In totaal kregen 595 patiënten met HER2-positieve, operabele of lokaal gevorderd borstkanker (LABC), waaronder inflammatoire borstkanker, ofwel 8 cycli intraveneus Herceptin, ofwel 8 cycli subcutaan Herceptin, samen met chemotherapie (4 cycli docetaxel 75 mg/m² intraveneuze infusie gevolgd door 4 cycli FEC (5-Fluorouracil, 500 mg/m², epirubicin 75 mg/m², cyclofosfamide 500 mg/m² allen als intraveneuze bolus of infusie). Deze behandeling werd gevolgd door een chirurgische ingreep en een voortgezette intraveneuze of subcutane Herceptin-behandeling, volgens eerdere randomisatie, van 10 cycli tot een totale behandelingsduur van een jaar.

De analyse van het co-primaire werkzaamheidseindpunt, pCR, gedefinieerd als een afwezigheid van invasieve neoplastische cellen in de borst, resulteerde in percentages van 40,7% (95% BI: 34,7 – 46,9) in de intraveneus Herceptin-arm en 45,4% (95% BI: 39,2 – 51,7) in de subcutaan Herceptin-arm, een verschil van 4,7 procentpunten in het voordeel van de subcutaan Herceptin-arm. De ondergrens van

het eenzijdige 97,5% betrouwbaarheidsinterval voor het verschil in pCR-percentage was -4,0, waarmee non-inferioriteit van subcutaan Herceptin voor de co-primaire eindpunten werd vastgesteld

Tabel 12. Samenvatting van Pathological Complete Response (pCR)

	Intraveneus (IV) Herceptin (N = 263)	Subcutaan (SC) Herceptin (N = 260)
pCR (afwezigheid van invasieve neoplastische cellen in de borst)	107 (40,7%)	118 (45,4%)
Non-responders	156 (59,3%)	142 (54,6%)
Exact 95% BI voor pCR-percentage*	(34,7; 46,9)	(39,2; 51,7)
Vershil in pCR (SC- min IV-arm)	4,70	
Ondergrens van eenzijdige 97,5% BI voor het verschil in pCR**	-4,0	

*Betrouwbaarheidsinterval (BI) voor één binomiaal monster met pearson-cloppermethode

**Continuïteitscorrectie van Anderson en Hauck (1986) werd gebruikt voor deze berekening

Analyses met een langetermijnfollow-up van een mediane duur die langer was dan 40 maanden onderbouwden de non-inferioriteit van subcutaan Herceptin vergeleken met intraveneus Herceptin met vergelijkbare resultaten van zowel voorvalvrije overleving en totale overleving (3-jaar voorvalvrije overlevingspercentages van 73% in de intraveneuze Herceptin-arm en 76% in de subcutane Herceptin-arm, en 3-jaar totale overlevingspercentages van 90% in de intraveneuze Herceptin-arm en 92% in de subcutane Herceptin-arm).

Voor non-inferioriteit van het farmacokinetische eindpunt, C_{dal} -waarde van trastuzumab bij steady state aan het eind van cyclus 7, zie rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen. Voor de vergelijking van de veiligheidsprofielen zie rubriek 4.8.

Bij de finale analyse, na een mediane follow-up van meer dan 70 maanden, hadden patiënten die behandeld werden met de intraveneuze formulering van Herceptin en patiënten die behandeld werden met de subcutane formulering van Herceptin een vergelijkbare voorvalvrije overleving en totale overleving. De 6-jaar voorvalvrije overleving was 65% in beide armen ('intent to treat' (ITT) populatie: HR=0,98 [95% BI: 0,74; 1,29]) en de totale overleving was 84% in beide armen (ITT populatie: HR=0,94 [95% BI: 0,61; 1,45]).

Studie MO28048, waarin veiligheid en verdraagbaarheid van Herceptin subcutane formulering als adjuvante behandeling werd onderzocht in HER2-positieve patiënten met vroege borstkanker die deelnamen aan een cohort waarin behandeld werd met Herceptin subcutane formulering in flacon (N=1868 patiënten, waarvan 20 patiënten die neoadjuvant werden behandeld) of een cohort waarin behandeld werd met Herceptin subcutane formulering in toedieningssysteem (N=710 patiënten, waaronder 21 patiënten die neoadjuvant werden behandeld), leidde niet tot nieuwe veiligheidssignalen. De resultaten kwamen overeen met het bekende veiligheidsprofiel voor intraveneus Herceptin en de subcutane formuleringen van Herceptin. Daarnaast was de adjuvante behandeling van patiënten met een lager lichaamsgewicht met subcutaan Herceptin met een vaste dosis in vroege borstkanker niet geassocieerd met een verhoogd veiligheidsrisico, of een verhoogd aantal bijwerkingen en ernstige bijwerkingen, vergeleken met patiënten met een hoger lichaamsgewicht. De finale resultaten van studie BO22227 na een mediane follow-up van meer dan 70 maanden kwamen ook overeen met het bekende veiligheidsprofiel voor intraveneus Herceptin en de subcutane formulering van Herceptin, en er werden geen nieuwe veiligheidssignalen waargenomen.

Pediatriische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Herceptin in alle subgroepen van pediatriische patiënten met borstkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van trastuzumab die drie-wekelijks met een dosis van 600 mg subcutaan toegediend werd vergeleken met de intraveneuze toediening (8 mg/kg oplaaddosis, 6 mg/kg onderhoudsdosis elke drie weken) in fase III-studie BO22227. De farmacokinetiekresultaten voor het co-primaire eindpunt, C_{dal} voor toediening op cyclus 8, liet een non-inferioriteit zien van subcutaan Herceptin vergeleken met de intraveneus toegediende Herceptindosis, aangepast aan lichaamsgewicht.

De gemiddelde C_{dal} tijdens de neoadjuvante behandelingsfase, vóór de toediening van cyclus 8, was hoger in de subcutane Herceptin-behandelarm (78,7 mcg/ml) dan de intraveneuze Herceptin-behandelarm (57,8 mcg/ml). Tijdens de adjuvante fase van de behandeling, vóór de toediening van cyclus 13, was de gemiddelde C_{dal} respectievelijk, 90,4 mcg/ml en 62,1 mcg/ml. Gebaseerd op data gevonden in studie BO22227, werd de steady state met intraveneus Herceptin bereikt na 8 cycli. Met de subcutane formulering van Herceptin waren concentraties ongeveer in steady state na cyclus 7 (pre-dosis cyclus 8) met een kleine verhoging in concentratie (< 15%) tot cyclus 13. De gemiddelde C_{dal} van de subcutane formulering vóór de dosis van cyclus 18 was 90,7 mcg/ml en is vergelijkbaar met die van cyclus 13, wat doet vermoeden dat er geen verdere toename is na cyclus 13.

De mediane T_{max} na subcutane toediening was ongeveer 3 dagen, met een hoge interindividuele variatie (spreiding 1-14 dagen). De gemiddelde C_{max} was zoals verwacht lager in de Herceptin subcutane formulering (149 mcg/ml) vergeleken met de intraveneuze arm (waarde aan het eind van de infusie: 221 mcg/ml).

De gemiddelde $AUC_{0-21 \text{ dagen}}$ na de toediening van cyclus 7 was ongeveer 10% hoger bij de subcutane formulering van Herceptin dan bij de intraveneuze formulering van Herceptin. De gemiddelde AUC-waarden waren 2268 mcg/ml•dag en 2056 mcg/ml•dag voor subcutaan Herceptin en intraveneus Herceptin, respectievelijk. De $AUC_{0-21 \text{ dagen}}$ na toediening van cyclus 12 was ongeveer 20% hoger in de subcutane Herceptin-behandelarm dan in de intraveneuze Herceptin-behandelarm. De AUC-waarden waren respectievelijk 2610 mcg/ml•dag en 2179 mcg/ml•dag. Wegens het significante effect van lichaamsgewicht op de klaring van trastuzumab en het gebruik van een vaste dosis voor de subcutane toediening was het verschil in blootstelling tussen de subcutane en intraveneuze toediening afhankelijk van het lichaamsgewicht: bij patiënten met een lichaamsgewicht < 51 kg was de gemiddelde steady state AUC van trastuzumab ongeveer 80% hoger na subcutane toediening dan na intraveneuze toediening, terwijl in de hoogste lichaamsgewicht-groep (> 90 kg) AUC 20% lager was na subcutane toediening dan na intraveneuze toediening.

Een populatiefarmacokinetisch model met parallel lineaire en non-lineaire eliminatie van het centrale compartiment werd gemaakt met behulp van samengevoegde farmacokinetiekdata van de subcutane formulering van Herceptin en de intraveneuze formulering van Herceptin van de fase III klinische studie BO22227, om de geobserveerde farmacokinetische concentraties bij patiënten met EBC te beschrijven na intraveneuze toediening van Herceptin en na subcutane toediening van Herceptin. Biologische beschikbaarheid van trastuzumab, gegeven als subcutane formulering, werd geschat op 77,1% en de eerste orde absorptiesnelheidsconstante werd geschat op $0,4 \text{ dag}^{-1}$. Lineaire klaring was $0,111 \text{ l/dag}$ en het volume van het centrale compartiment (V_c) was 2,91 l. De Michaelis-Menten parameterwaarden waren 11,9 mg/dag en 33,9 mcg/ml voor respectievelijk V_{max} en K_m . Lichaamsgewicht en serum alanine aminotransferase (SGPT/ALAT) lieten een statistisch significant effect op de farmacokinetiek zien. Echter, simulaties demonstreerden dat geen dosisaanpassing nodig is bij patiënten met EBC. De populatievoorspelde farmacokinetische blootstellingsparameters (mediaan met 5^e – 95^e percentiel) voor subcutane Herceptin doseringsregimes bij patiënten met EBC staan hieronder in tabel 13.

Tabel 13. Populatievoorspelde farmacokinetische blootstellingswaarden (mediaan met 5^e – 95^e percentiel) voor subcutaan Herceptin 600 mg q3w doseringsregime bij patiënten met EBC

Primair tumortype en regime	Cyclus	N	C _{min} (mcg/ml)	C _{max} (mcg/ml)	AUC ₀₋₂₁ dagen (mcg.dag/ml)
EBC 600 mg Subcutaan Herceptin q3w	Cyclus 1	297	28,2 (14,8 – 40,9)	79,3 (56,1 – 109)	1065 (718 – 1504)
	Cyclus 7 (steady state)	297	75,0 (35,1 – 123)	149 (86,1 – 214)	2337 (1258 – 3478)

Trastuzumab “wash-out”

De wash-outperiode van trastuzumab is onderzocht na subcutane toediening, gebruikmakend van het populatiefarmacokinetische model. De resultaten van deze simulaties geven aan dat ten minste 95% van de patiënten na 7 maanden concentraties zullen bereiken die lager zijn dan 1 mcg/ml (ongeveer 3% van de populatie-voorspelde C_{min,ss} of ongeveer 97% wash-out).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Intraveneus Herceptin

In studies tot 6 maanden bleek geen aanwijzing voor acute of meervoudige doseringsgerelateerde toxiciteit, of reproductietoxiciteit in studies met betrekking tot teratologie, vrouwelijke vruchtbaarheid of toxiciteit in de late zwangerschap/placentapassage. Herceptin is niet genotoxisch. Een studie met trehalose, een belangrijke hulpstof in de formulering, toonde geen enkele toxiciteit aan.

Er zijn geen langetermijn dierstudies uitgevoerd om het carcinogeen potentieel van Herceptin vast te stellen of om de effecten op de mannelijke vruchtbaarheid te bepalen.

Subcutaan Herceptin

Een enkele-dosisstudie in konijnen en een 13-weekse herhalingsdosis-studie in cynomolgusapen werden uitgevoerd. De konijnenstudie werd uitgevoerd om lokale tolerantie-aspecten te onderzoeken. De 13 weken durende studie werd uitgevoerd om te bevestigen dat de wijziging in de toedieningsroute en het gebruik van de nieuwe hulpstof, recombinant humaan hyaluronidase (rHuPH20) geen effect hadden op de veiligheidskarakteristieken van Herceptin. De subcutane formulering van Herceptin werd lokaal en systemisch goed getolereerd.

Hyaluronidase is te vinden in de meeste weefsels van het menselijk lichaam. Pre-klinische gegevens voor recombinant humaan hyaluronidase, gebaseerd op conventionele onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde toediening, waaronder farmacologische eindpunten voor de veiligheid, wezen niet op bijzondere gevaren voor mensen. Reproductietoxiciteitsstudies met rHuPH20 wezen embryofetale toxiciteit uit bij muizen bij een hoge systemische blootstelling, maar wezen geen teratogeen potentiaal uit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

recombinant humaan hyaluronidase (rHuPH20)
L-histidine
L-histidinehydrochloridemonohydraat
 α,α -trehalosedihydraat
L-methionine
polysorbaat 20
water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel (subcutane formulering van Herceptin) is klaar voor gebruik en mag niet gemengd of verdund worden met andere geneesmiddelen.

Er zijn geen onverenigbaarheden waargenomen tussen de subcutane formulering van Herceptin en polypropyleen of polycarbonaat-onderdelen van een injectiespuit of roestvrijstalen overbreng- en injectienaalden en polyethyleen luer-afsluitkapjes.

6.3 Houdbaarheid

21 maanden

Eenmaal overgenomen van de injectieflacon in de injectiespuit is dit geneesmiddel fysisch en chemisch stabiel gedurende 28 dagen bij 2°C – 8°C en gedurende 6 uur (cumulatieve tijd in de injectieflacon en de injectiespuit) bij een omgevingstemperatuur (maximaal 30°C) in diffuus daglicht. Aangezien Herceptin geen enkel antimicrobieel conserveringsmiddel bevat, moet het geneesmiddel vanuit microbiologisch oogpunt onmiddellijk gebruikt worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Eenmaal uit de koelkast gehaald moet de subcutane formulering van Herceptin binnen 6 uur toegediend worden en niet bewaard worden boven 30°C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubrieken 6.3 en 6.6.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén helder glazen type I injectieflacon van 6 ml met een butyl rubber stop gelamineerd met een fluoro-hars-film bevat 5 ml oplossing (600 mg trastuzumab).

Elke verpakking bevat één injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Herceptin moet vóór toediening worden gecontroleerd op zichtbare deeltjes en verkleuring.

Herceptin is alleen voor eenmalig gebruik.

Aangezien Herceptin geen enkel antimicrobieel conserveringsmiddel bevat, moet het geneesmiddel vanuit microbiologisch oogpunt onmiddellijk gebruikt worden. Indien niet onmiddellijk gebruikt, moet de bereiding plaats vinden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities. Na overdracht van de oplossing van de injectieflacon in de injectiespuit, wordt het aanbevolen de naald te vervangen door een spuitafsluitkapje, zodat de oplossing in de naald niet indroogt en de kwaliteit van het geneesmiddel in gevaar komt. De hypoderme injectienaald moet bevestigd worden op de spuit vlak voor toediening, gevolgd door een volume-aanpassing tot 5 ml.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/145/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 augustus 2000
Datum van laatste verlenging: 28 augustus 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

16 juli 2020

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).