

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Herceptin 150 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 150 mg di trastuzumab, anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato, prodotto da coltura di cellule di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese) in sospensione, purificate mediante cromatografia di affinità e a scambio ionico, con specifiche procedure di inattivazione e rimozione virale.

La soluzione ricostituita di Herceptin contiene 21 mg/ml di trastuzumab.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere liofilizzata di colore da bianco a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma mammario

Carcinoma mammario metastatico

Herceptin è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario metastatico (MBC) HER2 positivo:

- in monoterapia per il trattamento di pazienti che hanno ricevuto almeno due regimi chemioterapici per la malattia metastatica. La chemioterapia precedentemente somministrata deve aver contenuto almeno una antraciclina e un taxano, tranne nel caso in cui il paziente non sia idoneo a tali trattamenti. I pazienti positivi al recettore ormonale devono inoltre non aver risposto alla terapia ormonale, tranne nel caso in cui il paziente non sia idoneo a tali trattamenti.
- in associazione al paclitaxel per il trattamento di pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica e per i quali non è indicato il trattamento con antracicline.
- in associazione al docetaxel per il trattamento di pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica.
- in associazione ad un inibitore dell'aromatasi nel trattamento di pazienti in postmenopausa affetti da MBC positivo per i recettori ormonali, non precedentemente trattati con trastuzumab.

Carcinoma mammario in fase iniziale

Herceptin è indicato nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario in fase iniziale (EBC) HER2 positivo:

- dopo chirurgia, chemioterapia (neoadiuvante o adiuvante) e radioterapia (se applicabile) (vedere paragrafo 5.1)
- dopo chemioterapia adiuvante con doxorubicina e ciclofosfamida, in associazione a paclitaxel o docetaxel.
- in associazione a chemioterapia adiuvante con docetaxel e carboplatino.
- in associazione a chemioterapia neoadiuvante, seguito da terapia con Herceptin adiuvante, nella malattia localmente avanzata (inclusa la forma infiammatoria) o in tumori di diametro > 2 cm (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Herceptin deve essere utilizzato soltanto in pazienti con carcinoma mammario metastatico o in fase iniziale i cui tumori presentano iperespressione di HER2 o amplificazione del gene HER2 come determinato mediante un test accurato e convalidato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Carcinoma gastrico metastatico

Herceptin in associazione a capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino è indicato nel trattamento di pazienti adulti con adenocarcinoma metastatico dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2 positivo, che non siano stati precedentemente sottoposti a trattamento antitumorale per la malattia metastatica.

Herceptin deve essere somministrato soltanto a pazienti con carcinoma gastrico metastatico (MGC) i cui tumori presentano iperespressione di HER2, definita come un risultato IHC2+ e confermata da un risultato SISH o FISH, o definita come un risultato IHC3+. Devono essere utilizzati metodi di determinazione accurati e convalidati (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La misurazione dell'espressione di HER2 è obbligatoria prima di iniziare la terapia (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Il trattamento con Herceptin deve essere iniziato esclusivamente da un medico esperto nella somministrazione di chemioterapia citotossica (vedere paragrafo 4.4) e deve essere somministrato esclusivamente da un operatore sanitario.

È importante controllare l'etichettatura del medicinale per accertarsi di somministrare al paziente la formulazione corretta (endovenosa o sottocutanea a dose fissa), secondo quanto prescritto. Herceptin formulazione endovenosa non è destinato alla somministrazione sottocutanea e deve essere somministrato unicamente mediante infusione endovenosa.

Il passaggio dal trattamento con Herceptin formulazione endovenosa al trattamento con Herceptin formulazione sottocutanea e viceversa, somministrati ogni tre settimane (q3w), è stato esaminato nello studio MO22982 (vedere paragrafo 4.8).

Al fine di evitare errori terapeutici è importante verificare le etichette dei flaconcini per assicurarsi che il medicinale che si sta preparando e somministrando sia Herceptin (trastuzumab) e non Kadcylla (trastuzumab emtansine).

Posologia

Carcinoma mammario metastatico

Somministrazione ogni tre settimane

La dose di carico iniziale raccomandata è di 8 mg/kg di peso corporeo. La dose di mantenimento raccomandata a intervalli di tre settimane è di 6 mg/kg di peso corporeo, con inizio tre settimane dopo la dose di carico.

Somministrazione settimanale

La dose di carico iniziale di Herceptin raccomandata è di 4 mg/kg di peso corporeo. La dose di mantenimento settimanale di Herceptin raccomandata è di 2 mg/kg di peso corporeo, con inizio una settimana dopo la dose di carico.

Somministrazione in associazione a paclitaxel o docetaxel

Negli studi registrativi (H0648g, M77001), paclitaxel o docetaxel sono stati somministrati il giorno successivo all'assunzione della prima dose di Herceptin (per la dose, vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di paclitaxel o docetaxel) e immediatamente dopo le dosi successive di Herceptin se la dose precedente di Herceptin è stata ben tollerata.

Somministrazione in associazione ad un inibitore dell'aromatasi

Nello studio registrativo (BO16216) Herceptin e anastrozolo sono stati somministrati dal giorno 1. Non sono state previste restrizioni relativamente al tempo di somministrazione di Herceptin e anastrozolo (per la dose, vedere l'RCP relativo all'anastrozolo o ad altri inibitori dell'aromatasi).

Carcinoma mammario in fase iniziale

Somministrazione ogni tre settimane e settimanale

Nella somministrazione trisettimanale la dose iniziale di carico di Herceptin raccomandata è di 8 mg/kg di peso corporeo. La dose di mantenimento raccomandata di Herceptin a intervalli di tre settimane è di 6 mg/kg di peso corporeo, con inizio tre settimane dopo la dose di carico.

Nella somministrazione settimanale (dose iniziale di carico di 4 mg/kg seguita da 2 mg/kg una volta alla settimana) in concomitanza con paclitaxel dopo chemioterapia con doxorubicina e ciclofosfamide.

Vedere paragrafo 5.1 per la dose della chemioterapia di combinazione.

Carcinoma gastrico metastatico

Somministrazione ogni tre settimane

La dose di carico iniziale raccomandata è di 8 mg/kg di peso corporeo. La dose di mantenimento raccomandata a intervalli di tre settimane è di 6 mg/kg di peso corporeo, con inizio tre settimane dopo la dose di carico.

Carcinoma mammario metastatico e in fase iniziale e carcinoma gastrico metastatico

Durata del trattamento

I pazienti con carcinoma mammario metastatico o carcinoma gastrico metastatico devono essere trattati con Herceptin fino alla progressione della malattia. I pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale devono essere trattati con Herceptin per 1 anno o fino a comparsa di recidiva, a seconda dell'evento che si verifichi per primo. Il prolungamento del trattamento nell'EBC per un periodo superiore a un anno non è raccomandato (vedere paragrafo 5.1).

Riduzione del dosaggio

Non sono state effettuate riduzioni di dosaggio di Herceptin nel corso degli studi clinici. I pazienti possono continuare la terapia con Herceptin durante i periodi di mielosoppressione reversibile indotta da chemioterapia, ma devono essere attentamente monitorati durante questo periodo per la comparsa

di complicazioni legate alla neutropenia. Fare riferimento all'RCP di paclitaxel, docetaxel o dell'inibitore dell'aromatasi per ridurre o ritardare il dosaggio.

Se la percentuale di frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) si riduce ≥ 10 punti rispetto al basale e scende al di sotto del 50%, si deve sospendere la somministrazione e ripetere la valutazione della LVEF entro 3 settimane circa. Se la LVEF non migliora o fa registrare un'ulteriore riduzione, oppure se si sviluppa insufficienza cardiaca congestizia (congestive heart failure, CHF) sintomatico, si deve seriamente considerare l'interruzione di Herceptin, a meno che non si ritenga che i benefici per il singolo paziente siano superiori ai rischi. Tutti questi pazienti dovranno essere valutati da un cardiologo e seguiti nel tempo.

Dosi dimenticate

Se il paziente ha dimenticato una dose di Herceptin per una settimana o meno, la dose usuale di mantenimento di Herceptin (somministrazione settimanale: 2 mg/kg, somministrazione ogni 3 settimane: 6 mg/kg) deve essere somministrata il prima possibile. Non attendere il successivo ciclo pianificato. Le successive dosi di mantenimento di Herceptin devono essere somministrate 7 o 21 giorni dopo in base al rispettivo regime di somministrazione: settimanale oppure ogni tre settimane.

Se il paziente ha dimenticato una dose di Herceptin per più di una settimana, deve essere somministrata una nuova dose di carico di Herceptin in 90 minuti circa (somministrazione settimanale: 4 mg/kg, somministrazione ogni 3 settimane: 8 mg/kg) non appena possibile. Le successive dosi di mantenimento di Herceptin (somministrazione settimanale: 2 mg/kg, somministrazione ogni 3 settimane: 6 mg/kg, rispettivamente) devono essere somministrate 7 o 21 giorni dopo in base al rispettivo regime di somministrazione: settimanale oppure ogni tre settimane.

Particolari popolazioni

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica nella popolazione anziana e nei soggetti con disfunzione renale o epatica. In una analisi di farmacocinetica di popolazione, l'età e l'insufficienza renale non sono risultate modificare la disponibilità di trastuzumab.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Herceptin nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

La dose di carico di Herceptin deve essere somministrata mediante infusione endovenosa della durata di 90 minuti. Non somministrare come iniezione endovenosa o bolo endovenoso. L'infusione endovenosa di Herceptin deve essere somministrata da personale sanitario preparato a gestire l'anafilassi e in presenza di strumentazione di emergenza. I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per almeno sei ore dopo l'inizio della prima infusione e per due ore dopo l'inizio delle successive infusioni per rilevare sintomi, quali febbre e brividi o altri sintomi correlati all'infusione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Tali sintomi possono essere controllati interrompendo l'infusione o rallentandone la velocità. L'infusione può essere ripresa una volta che i sintomi si sono alleviati.

Se la dose iniziale di carico è ben tollerata, le dosi successive possono essere somministrate in infusione da 30 minuti.

Per istruzioni sulla ricostituzione di Herceptin formulazione endovenosa prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota al trastuzumab, alle proteine murine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con severa dispnea a riposo, dovuta a complicanze di neoplasie avanzate, o pazienti che necessitano di ossigeno-terapia supplementare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei farmaci biologici, la denominazione commerciale e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Il test per HER2 deve essere effettuato in un laboratorio specializzato che possa garantire una adeguata validazione delle procedure analitiche (vedere paragrafo 5.1).

Attualmente non sono disponibili dati ottenuti da studi clinici sul ri-trattamento di pazienti precedentemente esposti a Herceptin nel trattamento adiuvante.

Disfunzione cardiaca

Considerazioni generali

I pazienti trattati con Herceptin sono maggiormente a rischio di sviluppare CHF (Classe II-IV secondo la *New York Heart Association* [NYHA]) o disfunzione cardiaca asintomatica. Questi eventi sono stati osservati nei pazienti trattati con Herceptin in monoterapia o in terapia di associazione a paclitaxel o docetaxel, in particolare dopo chemioterapia con antracicline (doxorubicina o epirubicina). Sono risultati di intensità da moderata a severa e sono stati associati a decesso (vedere paragrafo 4.8). Inoltre, occorre osservare particolare cautela nel trattare pazienti con aumentato rischio cardiaco, per es. ipertensione, coronaropatia accertata, CHF, frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) < 55%, età avanzata.

Tutti i candidati al trattamento con Herceptin, ma in particolare i pazienti precedentemente esposti a trattamento con antracicline e ciclofosfamide (AC), devono essere sottoposti a valutazione basale dello stato cardiaco, comprendente anamnesi ed esame fisico, elettrocardiogramma (ECG), ecocardiogramma e/o scansione con acquisizione a gate multipli (MUGA) o risonanza magnetica. Il monitoraggio può aiutare a identificare pazienti che sviluppano disfunzione cardiaca. La valutazione della funzionalità cardiaca, condotta con le modalità di quella iniziale, deve essere ripetuta ogni 3 mesi durante il trattamento e ogni 6 mesi in seguito alla sospensione del trattamento fino a 24 mesi dall'ultima somministrazione di Herceptin.

Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione condotta su tutti i dati disponibili (vedere paragrafo 5.2), trastuzumab potrebbe permanere in circolo fino a 7 mesi dopo l'interruzione del trattamento con Herceptin. I pazienti che ricevono antracicline dopo la fine del trattamento con Herceptin potrebbero essere a maggior rischio di disfunzione cardiaca. Se possibile, i medici devono evitare una terapia a base di antracicline fino a 7 mesi dopo l'interruzione di Herceptin. Se sono utilizzate antracicline, la funzione cardiaca del paziente deve essere monitorata attentamente.

Deve essere considerata una valutazione cardiologica formale nei pazienti nei quali si sono riscontrati problemi cardiologici successivamente allo screening iniziale. In tutti i pazienti la funzionalità cardiaca deve essere monitorata durante il trattamento (ad esempio ogni 12 settimane). Il monitoraggio può essere di aiuto nella identificazione di pazienti che sviluppano disfunzione cardiaca. I pazienti che sviluppano disfunzione cardiaca asintomatica possono beneficiare di un più frequente monitoraggio (ad esempio ogni 6-8 settimane). In caso di pazienti che riportano continua diminuzione della funzionalità del ventricolo sinistro, ma rimangono asintomatici, il medico deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia se non sono stati osservati benefici clinici della terapia con Herceptin.

La sicurezza di continuare o riprendere la somministrazione di Herceptin in pazienti che manifestano disfunzione cardiaca non è stata analizzata nell'ambito di studi prospettici. Se la percentuale di LVEF si riduce di ≥ 10 punti rispetto ai valori basali e scende al di sotto del 50%, si deve sospendere la somministrazione e ripetere la valutazione della LVEF entro 3 settimane circa. Se la LVEF non migliora o fa registrare un'ulteriore riduzione, oppure si sviluppa CHF sintomatico, si deve seriamente considerare l'interruzione di Herceptin, a meno che non si ritenga che i benefici per il singolo paziente siano superiori ai rischi. Questi pazienti dovranno essere valutati da un cardiologo e seguiti nel tempo.

Se durante la terapia con Herceptin insorge insufficienza cardiaca sintomatica, deve essere trattata con le terapie farmacologiche standard per CHF. La maggior parte dei pazienti che hanno sviluppato CHF o disfunzione cardiaca asintomatica negli studi registrativi è migliorata con il trattamento standard a base di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o un bloccante dei recettori dell'angiotensina (ARB) e un beta-bloccante. La maggior parte dei pazienti con sintomi cardiaci ed evidenza di un beneficio clinico associato al trattamento con Herceptin ha proseguito la terapia senza ulteriori eventi clinici cardiaci.

Carcinoma mammario metastatico

Herceptin non deve essere somministrato in concomitanza alle antracicline nel contesto del MBC.

Anche i pazienti con MBC che hanno precedentemente ricevuto antracicline sono a rischio di disfunzione cardiaca con il trattamento con Herceptin, sebbene tale rischio sia inferiore rispetto all'uso concomitante di Herceptin e antracicline.

Carcinoma mammario in fase iniziale

Per i pazienti con EBC, la valutazione cardiologica, condotta con le modalità di quella iniziale, deve essere ripetuta ogni 3 mesi durante il trattamento e ogni 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento, fino a 24 mesi dopo l'ultima somministrazione di Herceptin. In pazienti in trattamento con chemioterapia a base di antracicline è raccomandato un monitoraggio ulteriore, che deve avvenire una volta all'anno fino a 5 anni dopo l'ultima somministrazione di Herceptin, o più a lungo se si osserva una continua diminuzione della LVEF.

Pazienti con anamnesi positiva per infarto del miocardio (MI), angina pectoris che richiede trattamento medico, CHF (Classe NYHA II-IV) precedente o in corso, LVEF < 55%, altra cardiomiopatia, aritmia cardiaca che richiede trattamento medico, patologia valvolare cardiaca clinicamente rilevante, ipertensione scarsamente controllata (ipertensione controllata da un trattamento medico standard leggibile) e versamento pericardico emodinamicamente significativo, sono stati esclusi dagli studi registrativi sul trattamento adiuvante e neoadiuvante per EBC con Herceptin. In questi pazienti il trattamento non può pertanto essere raccomandato.

Trattamento adiuvante

Herceptin non deve essere somministrato in concomitanza alle antracicline nel contesto del trattamento adiuvante.

E' stato osservato un aumento dell'incidenza degli eventi cardiaci sintomatici e asintomatici in pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale, quando Herceptin era somministrato dopo chemioterapia a base di antracicline rispetto alla somministrazione con un regime di docetaxel e carboplatino non contenente antracicline ed era più marcato quando Herceptin era somministrato in concomitanza con i taxani che quando somministrato sequenzialmente ai taxani. Indipendentemente dal regime utilizzato, la maggior parte degli eventi cardiaci sintomatici si sono verificati entro i primi 18 mesi. In uno dei 3 studi registrativi condotti nel quale era disponibile un *follow-up* mediano di 5.5 anni (BCIRG006) è stato osservato un aumento continuativo nella percentuale cumulativa di eventi cardiaci sintomatici o di LVEF in pazienti a cui era somministrato Herceptin in concomitanza con un taxano dopo terapia con antracicline fino a 2,37% rispetto a circa l'1% nei due bracci di confronto (antraciclina più ciclofosfamide seguiti da un taxano e taxano, carboplatino ed Herceptin).

Quattro ampi studi condotti nel contesto adiuvante hanno identificato i fattori di rischio cardiaci e tra questi: età avanzata (> 50 anni), LVEF bassa (< 55%) al basale, precedente o successivo avvio di terapia con paclitaxel, riduzione della LVEF di 10-15 punti e utilizzo precedente o concomitante di farmaci antipertensivi. Nei pazienti trattati con Herceptin dopo il completamento della chemioterapia adiuvante, il rischio di disfunzione cardiaca è stato associato ad una maggior dose cumulativa di

antracicline somministrata precedentemente l'avvio della terapia con Herceptin e a un indice di massa corporea (IMC) > 25 kg/m².

Trattamento neoadiuvante-adiuvante

In pazienti con EBC candidati al trattamento neoadiuvante-adiuvante, Herceptin dovrebbe essere somministrato in concomitanza con le antracicline solo in pazienti naive alla chemioterapia e solo con regimi a basse dosi di antracicline ossia dosi cumulative massime di doxorubicina 180 mg/m² o epirubicina 360 mg/m².

Se i pazienti sono stati trattati in concomitanza con un ciclo completo di antracicline a basse dosi ed Herceptin nel contesto neoadiuvante, dopo la chirurgia non deve essere somministrata alcuna ulteriore chemioterapia citotossica. In altre situazioni la decisione circa la necessità di una chemioterapia citotossica supplementare deve essere presa in funzione dei fattori individuali.

Ad oggi l'esperienza relativa alla somministrazione concomitante di trastuzumab con regimi a basse dosi di antracicline è limitata a due studi (MO16432 e BO22227).

Nello studio registrativo MO16432, Herceptin è stato somministrato in concomitanza alla chemioterapia neoadiuvante, contenente tre cicli di doxorubicina (dose cumulativa di 180 mg/m²).

L'incidenza di disfunzione cardiaca sintomatica era 1,7% nel braccio contenente Herceptin. Lo studio registrativo BO22227 è stato disegnato per dimostrare la non-inferiorità del trattamento con Herceptin formulazione sottocutanea rispetto a Herceptin formulazione endovenosa sulla base degli endpoint coprimari di PK e di efficacia (C_{trough} di trastuzumab pre-dose Ciclo 8, e il tasso di pCR alla chirurgia definitiva, rispettivamente) (vedi Paragrafo 5.1 del RCP di Herceptin formulazione sottocutanea). Nello studio pivotal BO22227, Herceptin è stato somministrato in concomitanza alla chemioterapia neoadiuvante contenente quattro cicli di epirubicina (dose cumulativa di 300 mg/m²); ad un follow-up mediano di oltre 70 mesi, l'incidenza di insufficienza cardiaca/ insufficienza cardiaca congestizia è stata del 0.3% nel braccio contenente Herceptin endovena.

L'esperienza clinica in pazienti al di sopra dei 65 anni d'età è limitata.

Reazioni relative all'infusione e ipersensibilità

Sono state riportate reazioni avverse gravi relative all'infusione di Herceptin includenti dispnea, ipotensione, respiro sibilante, ipertensione, broncospasmo, tachiaritmia sopraventricolare, ridotta saturazione dell'ossigeno, anafilassi, distress respiratorio, orticaria e angioedema (vedere paragrafo 4.8). Per ridurre il rischio di tali eventi si può ricorrere a premedicazione. La maggior parte di questi eventi si verificano durante o entro 2,5 ore dall'inizio della prima infusione. In presenza di una reazione all'infusione, l'infusione di Herceptin deve essere interrotta oppure la velocità di infusione rallentata e il paziente deve essere monitorato fino alla risoluzione di tutti i sintomi osservati (vedere paragrafo 4.2). Questi sintomi possono essere trattati con un analgesico/antipiretico come la meperidina o il paracetamolo, oppure con un antistaminico come la difenidramina. La maggior parte dei pazienti ha manifestato la risoluzione dei sintomi e ha successivamente ricevuto altre infusioni di Herceptin. Le reazioni gravi sono state trattate con successo con una terapia di supporto, quale ossigeno, beta-agonisti e corticosteroidi. In casi rari queste reazioni si sono associate a un decorso clinico culminato in un esito fatale. I pazienti che manifestano dispnea a riposo, dovuta a complicanze di tumori avanzati e comorbilità, possono correre un rischio più elevato di manifestare una reazione fatale all'infusione. Questi pazienti non devono pertanto essere trattati con Herceptin (vedere paragrafo 4.3).

Sono stati anche riportati miglioramenti iniziali seguiti da peggioramento clinico e reazioni ritardate con rapido deterioramento clinico. Si sono verificati decessi entro ore e fino ad una settimana dopo l'infusione. In occasioni molto rare, pazienti hanno sperimentato l'insorgenza di reazioni all'infusione e sintomi polmonari oltre sei ore dopo l'inizio dell'infusione di Herceptin. I pazienti devono essere

avvertiti della possibilità di una simile insorgenza ritardata e devono essere istruiti a contattare il loro medico nel caso in cui questo accada.

Eventi polmonari

Eventi polmonari severi sono stati riferiti con l'uso di Herceptin nel contesto post-commercializzazione (vedere paragrafo 4.8). Questi eventi sono risultati occasionalmente fatali. Sono stati inoltre riferiti casi di malattia polmonare interstiziale inclusi infiltrati polmonari, sindrome da distress respiratorio acuto, polmonite, infiammazioni polmonari, versamento pleurico, distress respiratorio, edema polmonare acuto e insufficienza respiratoria. Fattori di rischio associati a malattia polmonare interstiziale includono una terapia precedente o concomitante con altri trattamenti anti-neoplastici come taxani, gemcitabina, vinorelbina e radioterapia, per i quali tale associazione è già nota. Questi eventi possono verificarsi nel contesto di una reazione all'infusione oppure avere un'insorgenza ritardata. I pazienti che manifestano dispnea a riposo, dovuta a complicanze di tumori avanzati e comorbilità, possono correre un rischio più elevato di manifestare eventi polmonari. Questi pazienti non devono pertanto essere trattati con Herceptin (vedere paragrafo 4.3). In presenza di infiammazioni polmonari occorre osservare cautela, specialmente in pazienti trattati in concomitanza con taxani.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi formali di interazione tra farmaci. Non sono state osservate interazioni clinicamente significative tra Herceptin e i medicinali co-somministrati negli studi clinici.

Effetto di trastuzumab sulla farmacocinetica degli altri antineoplastici

I dati di farmacocinetica provenienti dagli studi BO15935 e M77004 in donne con carcinoma mammario metastatico HER2 positivo hanno suggerito che l'esposizione al paclitaxel e alla doxorubicina (ed ai loro maggiori metaboliti 6- α idrossil-paclitaxel, POH, e doxorubicinolo, DOL) non veniva alterata dalla presenza di trastuzumab (dose di carico EV 8 mg/kg o 4 mg/kg seguita da 6 mg/kg q3w o 2 mg/kg q1w EV, rispettivamente). Tuttavia, trastuzumab può aumentare l'esposizione totale di un metabolita della doxorubicina (7-deossi-13 diidro-doxorubicinone, D7D). La bioattività di D7D e l'effetto clinico dell'aumento di questo metabolita non erano chiari.

I dati provenienti dallo studio JP16003, a braccio singolo con Herceptin (dose di carico EV 4 mg/kg e EV 2 mg/kg a settimana) e docetaxel (60 mg/m² EV), effettuato in donne giapponesi con carcinoma mammario metastatico HER2 positivo, hanno suggerito che la somministrazione concomitante di Herceptin non aveva effetti sulla farmacocinetica della dose singola di docetaxel. JP19959 è un sottostudio dello studio BO18255 (ToGA) effettuato in pazienti giapponesi di sesso maschile e femminile con carcinoma gastrico in stadio avanzato per studiare il profilo farmacocinetico della capecitabina e del cisplatino somministrati con o senza Herceptin. I risultati di questo sottostudio suggeriscono che l'esposizione ai metaboliti bioattivi (per es. 5-FU) della capecitabina non è stata alterata dall'uso concomitante del cisplatino in monoterapia o del cisplatino con Herceptin. Tuttavia, la capecitabina stessa ha mostrato concentrazioni più alte ed una maggiore emivita quando associata a Herceptin. I dati suggeriscono inoltre che la farmacocinetica del cisplatino non è stata alterata dall'uso concomitante della capecitabina o della capecitabina in associazione a Herceptin.

I dati di farmacocinetica provenienti dallo studio H4613g/GO01305 in pazienti con carcinoma mammario metastatico o localmente avanzato inoperabile HER2-positivo hanno suggerito che trastuzumab non ha impattato sulla farmacocinetica del carboplatino.

Effetti degli antineoplastici sulla farmacocinetica di trastuzumab

Dal confronto tra le concentrazioni sieriche simulate di trastuzumab dopo Herceptin in monoterapia (4 mg/kg dose di carico/2 mg/kg q1w EV) e le concentrazioni sieriche osservate nelle donne giapponesi con carcinoma mammario metastatico HER2 positivo (studio JP16003) è emerso che la

somministrazione concomitante di docetaxel non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di trastuzumab.

Un confronto tra i dati farmacocinetici provenienti da due studi di Fase II (BO15935 e M77004) e da uno studio di Fase III (H0648g), nei quali le pazienti sono state sottoposte a trattamento concomitante con Herceptin e paclitaxel, e due studi di Fase II nei quali Herceptin è stato somministrato in monoterapia (W016229 and MO16982), in donne con carcinoma mammario metastatico HER2 positivo, indica che i valori individuali e medi delle concentrazioni sieriche di valle di trastuzumab variano all'interno e tra gli studi, ma non è chiaro l'effetto della somministrazione concomitante di paclitaxel sulla farmacocinetica di trastuzumab. Un confronto tra i dati farmacocinetici di trastuzumab provenienti dallo studio M77004 in cui donne con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo sono state sottoposte a trattamento concomitante con Herceptin, paclitaxel e doxorubicina, ed i dati di farmacocinetica di trastuzumab negli studi in cui Herceptin era stato somministrato in monoterapia (H0649g) o in associazione ad antraciclina più ciclofosfamide o paclitaxel (Studio H0648g), hanno suggerito che doxorubicina e paclitaxel non hanno effetto sulla farmacocinetica di trastuzumab.

I dati di farmacocinetica provenienti dallo studio H4613g/GO01305 hanno suggerito che il carboplatino non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di trastuzumab.

Non sembra che la somministrazione concomitante di anastrozolo abbia avuto effetti sulla farmacocinetica di trastuzumab.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere informate sulla necessità di utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Herceptin e per 7 mesi dopo la fine del trattamento (vedere paragrafo 5.2).

Gravidanza

Studi sulla riproduzione sono stati condotti nella scimmia *cynomolgus* con dosi fino a 25 volte superiori alle dosi di mantenimento settimanale nell'uomo di 2 mg/kg di Herceptin formulazione endovenosa e non hanno rivelato alcuna evidenza di alterata fertilità o di danno fetale. È stato osservato passaggio placentare di trastuzumab durante il periodo di sviluppo fetale precoce (giorni 20-50 di gestazione) e tardivo (giorni 120-150 di gestazione). Non è noto se Herceptin possa avere effetti sulla capacità riproduttiva. Dato che gli studi sulla riproduzione nell'animale non sono sempre predittivi degli effetti nell'uomo, Herceptin deve essere evitato in gravidanza a meno che i potenziali benefici per la madre siano superiori ai potenziali rischi per il feto.

Dopo la commercializzazione, sono stati riportati casi di compromissione dello sviluppo e/o della funzionalità renale in associazione a oligoidramnios, alcuni associati a ipoplasia polmonare del feto ad esito fatale, in donne in gravidanza trattate con Herceptin. Nel caso si verifichi una gravidanza, la donna deve essere informata circa la possibilità di danni al feto. È auspicabile un attento monitoraggio da parte di un gruppo multidisciplinare nel caso in cui una donna in gravidanza sia trattata con Herceptin o qualora si verifichi una gravidanza durante il trattamento con Herceptin o nei 7 mesi successivi all'ultima dose del medicinale.

Allattamento

Uno studio condotto su scimmie *Cynomolgus* durante l'allattamento, con dosi 25 volte superiori alle dosi di mantenimento settimanale nell'uomo di 2 mg/kg di Herceptin formulazione endovenosa, ha dimostrato che il trastuzumab è secreto nel latte. La presenza di trastuzumab nel siero della scimmia neonata non è stata associata ad alcun effetto avverso sulla crescita o sullo sviluppo dalla nascita fino a 1 mese di età. Non è noto se il trastuzumab sia secreto nel latte materno umano. Poiché le IgG1 umane sono secrete nel latte materno umano e non è noto il rischio potenziale di danno per il neonato, le donne non devono allattare al seno durante la terapia con Herceptin e durante i 7 mesi successivi alla somministrazione dell'ultima dose.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Herceptin può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8). Occorre tuttavia consigliare i pazienti che sviluppano sintomi correlati all'infusione (vedere paragrafo 4.4) di non guidare veicoli e di non utilizzare macchinari fino alla scomparsa dei sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Tra le reazioni avverse più gravi e/o comuni riferite finora con l'uso di Herceptin (formulazione endovenosa e formulazione sottocutanea) vi sono: disfunzione cardiaca, reazioni infusionali, ematotossicità (in particolare neutropenia), infezioni e reazioni avverse polmonari.

Elenco sotto forma tabellare delle reazioni avverse

In questa sezione, sono state utilizzate le seguenti categorie di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$), non nota (non può essere calcolata dai dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Nella tabella 1 sono presentate le reazioni avverse che sono state riportate con l'uso di Herceptin endovena in monoterapia o in combinazione con chemioterapia negli studi clinici registrativi e nel contesto post-commercializzazione.

Tutti i termini inclusi si riferiscono alla percentuale più alta osservata negli studi clinici registrativi.

Tabella 1: Effetti indesiderati riferiti con Herceptin endovenoso in monoterapia o in associazione a chemioterapia negli studi clinici registrativi (N = 8386) e nel periodo post-commercializzazione

Classificazione sistemica organica	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Infezione	Molto comune
	Rinofaringite	Molto comune
	Sepsi neutropenica	Comune
	Cistite	Comune
	Herpes zoster	Comune
	Influenza	Comune
	Sinusite	Comune
	Infezione della cute	Comune
	Rinite	Comune
	Infezione delle vie respiratorie superiori	Comune
	Infezioni delle vie urinarie	Comune
	Erisipela	Comune
	Cellulite	Comune
	Faringite	Comune
	Sepsi	Non comune
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Progressione di tumore maligno	Non nota
	Progressione tumorale	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia febbrile	Molto comune
	Anemia	Molto comune
	Neutropenia	Molto comune
	Riduzione della conta dei leucociti/leucopenia	Molto comune
	Trombocitopenia	Molto comune
	Ipoprotrombinemia	Non nota
	Trombocitopenia Immune	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Comune
	Reazione anafilattica	Non nota
	Shock anafilattico	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Riduzione di peso/perdita di peso	Molto comune
	Anoressia	Molto comune
	Iperkaliemia	Non nota
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Molto comune
	Ansia	Comune
	Depressione	Comune
	Pensieri anomali	Comune
Patologie del sistema nervoso	¹ Tremore	Molto comune
	Capogiri	Molto comune
	Cefalea	Molto comune
	Parestesia	Molto comune
	Disgeusia	Molto comune
	Neuropatia periferica	Comune
	Ipertonia	Comune
	Sonnolenza	Comune
	Atassia	Comune
	Paresi	Rara
	Edema cerebrale	Non nota

Classificazione sistemica organica	Reazione avversa	Frequenza
Patologie dell'occhio	Congiuntivite	Molto comune
	Aumento della lacrimazione	Molto comune
	Secchezza oculare	Comune
	Papilledema	Non nota
	Emorragia retinica	Non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Sordità	Non comune
Patologie cardiache	¹ Riduzione della pressione sanguigna	Molto comune
	¹ Incremento della pressione sanguigna	Molto comune
	¹ Irregolarità del battito cardiaco	Molto comune
	¹ Palpitazioni	Molto comune
	¹ Flutter cardiaco	Molto comune
	Riduzione della frazione di eiezione*	Molto comune
	⁺ Insufficienza cardiaca (congestizia)	Comune
	⁺¹ Tachiaritmia sopraventricolare	Comune
	Cardiomiopatia	Comune
	Versamento pericardico	Non comune
	Shock cardiogeno	Non nota
	Pericardite	Non nota
	Bradycardia	Non nota
	Ritmo di galoppo presente	Non nota
	Patologie vascolari	Vampate di calore
⁺¹ Ipotensione		Comune
Vasodilatazione		Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	⁺¹ Respiro sibilante	Molto comune
	⁺ Dispnea	Molto comune
	Tosse	Molto comune
	Epistassi	Molto comune
	Rinorrea	Molto comune
	⁺ Polmonite	Comune
	Asma	Comune
	Affezione polmonare	Comune
	⁺ Versamento pleurico	Comune
	Infiemmazione polmonare	Rara
	⁺ Fibrosi polmonare	Non nota
	⁺ Distress respiratorio	Non nota
	⁺ Insufficienza respiratoria	Non nota
	⁺ Infiltrato polmonare	Non nota
	⁺ Edema polmonare acuto	Non nota
	⁺ Sindrome da distress respiratorio acuto	Non nota
	⁺ Broncospasmo	Non nota
	⁺ Ipossia	Non nota
	⁺ Riduzione della saturazione d'ossigeno	Non nota
	Edema laringeo	Non nota
	Ortopnea	Non nota
Edema polmonare	Non nota	
Malattia interstiziale polmonare	Non nota	

Classificazione sistemica organica	Reazione avversa	Frequenza
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune
	Vomito	Molto comune
	Nausea	Molto comune
	¹ Rigonfiamento delle labbra	Molto comune
	Dolore addominale	Molto comune
	Dispepsia	Molto comune
	Stipsi	Molto comune
	Stomatite	Molto comune
	Emorroidi	Comune
	Bocca secca	Comune
Patologie epatobiliari	Danno epatocellulare	Comune
	Epatite	Comune
	Dolorabilità epatica	Comune
	Ittero	Rara
	Insufficienza epatica	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eritema	Molto comune
	Rash	Molto comune
	¹ Rigonfiamento del viso	Molto comune
	Alopecia	Molto comune
	Alterazioni delle unghie	Molto comune
	Eritrodisestesia palmo-plantare	Molto comune
	Acne	Comune
	Cute secca	Comune
	Ecchimosi	Comune
	Iperidrosi	Comune
	Rash maculopapulare	Comune
	Prurito	Comune
	Onicoclasia	Comune
	Dermatite	Comune
	Orticaria	Non comune
Angioedema	Non nota	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Molto comune
	¹ Tensione muscolare	Molto comune
	Mialgia	Molto comune
	Artrite	Comune
	Dorsalgia	Comune
	Dolore osseo	Comune
	Spasmi muscolari	Comune
	Mal di collo	Comune
	Dolore alle estremità	Comune
Patologie renali e urinarie	Disordini renali	Comune
	Glomerulonefrite membranosa	Non nota
	Glomerulonefropatia	Non nota
	Insufficienza renale	Non nota
Patologie della gravidanza, puerperio e perinatali	Oligoidramnios	Non nota
	Ipoplasia renale	Non nota
	Ipoplasia polmonare	Non nota
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Infiammazione del seno/Mastite	Comune

Classificazione sistemica organica	Reazione avversa	Frequenza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Molto comune
	Dolore toracico	Molto comune
	Brividi	Molto comune
	Affaticamento	Molto comune
	Sintomi similinfluenzali	Molto comune
	Reazione all'infusione	Molto comune
	Dolore	Molto comune
	Piressia	Molto comune
	Infiammazione delle mucose	Molto comune
	Edema periferico	Molto comune
	Malessere	Comune
	Edema	Comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Contusione	Comune

+ Indica le reazioni avverse riferite in associazione a un esito fatale.

1 Indica le reazioni avverse riferite in gran parte in associazione a Reazioni correlate all'infusione. Per queste non sono disponibili specifiche percentuali.

* Osservata con la terapia di combinazione a seguito del trattamento con antracicline, in combinazione con i taxani.

Descrizione delle reazioni avverse specifiche

Disfunzione cardiaca

L'insufficienza cardiaca congestizia, di (Classe NYHA II-IV), è una reazione avversa comune associata all'impiego di Herceptin ed è stata associata ad esito fatale (vedere paragrafo 4.4). In pazienti trattati con Herceptin sono stati osservati segni e sintomi di disfunzione cardiaca come dispnea, ortopnea, aumento della tosse, edema polmonare, galoppo s3, ridotta frazione di eiezione ventricolare (vedere paragrafo 4.4).

In 3 studi clinici registrativi con Herceptin in adiuvante somministrato in combinazione con la chemioterapia, l'incidenza di disfunzione cardiaca di grado 3/4 (nello specifico insufficienza cardiaca congestizia sintomatica) era simile in pazienti in trattamento con la sola chemioterapia (ad esempio in quelli che non avevano ricevuto Herceptin) e in pazienti in trattamento con Herceptin in sequenza dopo un taxano (0,3-0,4%). La più alta percentuale si osservava in pazienti in trattamento con Herceptin in concomitanza con un taxano (2,0%). Nel contesto neoadiuvante l'esperienza relativa alla somministrazione concomitante di Herceptin e regimi a basse dosi di antracicline è limitata (vedere paragrafo 4.4).

Quando Herceptin è stato somministrato dopo il completamento della chemioterapia adiuvante, è stata osservata insufficienza cardiaca di Classe NYHA III-IV nello 0,6% dei pazienti del braccio trattato per un anno dopo un follow-up mediano di 12 mesi. Nello studio BO16348 dopo un follow-up mediano di 8 anni, l'incidenza di CHF severa (Classe NYHA III e IV) nel braccio di Herceptin di 1 anno di terapia è stata dello 0,8% e il tasso di disfunzione del ventricolo sinistro lievemente sintomatica e asintomatica è stato del 4,6%.

Nel 71,4% dei pazienti trattati con Herceptin è stata osservata reversibilità di CHF severa (definita come una sequenza di almeno due valori consecutivi di LVEF ≥ 50 % dopo l'evento). Per il 79,5% dei pazienti è stata dimostrata reversibilità della disfunzione del ventricolo sinistro lievemente sintomatica e asintomatica. Dopo il completamento del trattamento con Herceptin si sono verificati circa il 17% degli eventi correlati a disfunzione cardiaca.

Negli studi registrativi sul trattamento della malattia metastatica con Herceptin formulazione endovenosa l'incidenza di disfunzione cardiaca è variata tra il 9% e il 12% quando il farmaco veniva somministrato in associazione a paclitaxel rispetto all'1% - 4% per paclitaxel in monoterapia. In monoterapia, il tasso era di 6% - 9%. La più alta percentuale di disfunzione cardiaca si è osservata in pazienti in trattamento con Herceptin somministrato in concomitanza ad antracicline/ciclofosfamide

(27%), ed era significativamente maggiore rispetto al solo trattamento con antracicline/ciclofosfamide (7% - 10%). In uno studio clinico successivo con monitoraggio prospettico della funzionalità cardiaca, l'incidenza di scompenso cardiaco congestizio sintomatico è risultata essere 2,2% nei pazienti in trattamento con Herceptin e docetaxel rispetto a 0% nei pazienti in trattamento con docetaxel in monoterapia. La maggior parte dei pazienti (79%) che hanno sviluppato disfunzione cardiaca in questi studi clinici è migliorata dopo aver ricevuto il trattamento medico standard per lo scompenso cardiaco congestizio.

Reazioni all'infusione, reazioni di tipo allergico e ipersensibilità

Si stima che il 40% circa dei pazienti trattati con Herceptin manifestino una qualche forma di reazione all'infusione. Tuttavia, la maggior parte delle reazioni all'infusione è di intensità da lieve a moderata (sistema di valutazione NCI-CTC) e tende a manifestarsi in una fase precoce del trattamento, ossia durante le infusioni uno, due e tre, con una frequenza inferiore nelle infusioni successive. Tali reazioni includono brividi, febbre, dispnea, ipotensione, sibilo, broncospasmo, tachicardia, ridotta saturazione dell'ossigeno, distress respiratorio, rash, nausea, vomito e cefalea (vedere paragrafo 4.4). La percentuale di reazioni correlate all'infusione di tutti i gradi è variabile nei diversi studi in funzione dell'indicazione, del metodo di acquisizione dei dati e della somministrazione di trastuzumab in concomitanza con chemioterapia o in monoterapia.

Reazioni anafilattiche severe che richiedono immediati interventi aggiuntivi possono in genere verificarsi durante sia la prima che la seconda infusione di Herceptin (vedere paragrafo 4.4) e sono state associate ad esito fatale.

Reazioni anafilattoidi sono state osservate in casi isolati.

Ematotossicità

Neutropenia febbrile, leucopenia, anemia, trombocitopenia e neutropenia sono eventi osservati molto comunemente. La frequenza degli episodi di ipoprotrombinemia non è nota. Il rischio di neutropenia può essere lievemente aumentato quando trastuzumab è somministrato con docetaxel dopo terapia con antracicline.

Eventi polmonari

Reazioni avverse polmonari severe si verificano in associazione all'uso di Herceptin e sono state associate ad esito fatale. Queste comprendono, ma non si limitano a, infiltrati polmonari, sindrome da distress respiratorio acuto, polmonite, infiammazione polmonare, versamento pleurico, distress respiratorio, edema polmonare acuto e insufficienza respiratoria (vedere paragrafo 4.4).

I dettagli circa le misure di minimizzazione del rischio che sono in accordo con il Piano Europeo di Gestione del Rischio sono presentati nelle Avvertenze speciali e precauzioni di impiego (paragrafo 4.4).

Immunogenicità

Nel contesto dello studio neoadiuvante-adiuvante di EBC (BO22227), alla mediana di follow up di oltre 70 mesi, il 10,1% (30/296) dei pazienti trattati con Herceptin endovena ha sviluppato anticorpi contro trastuzumab. Anticorpi neutralizzanti anti-trastuzumab sono stati rilevati in campioni post-basali in 2 dei 30 pazienti nel braccio di Herceptin endovena.

La rilevanza clinica di questi anticorpi non è nota. La presenza di anticorpi anti-trastuzumab non ha impatto su farmacocinetica, efficacia (determinata da risposta patologica completa [pCR] e sopravvivenza senza eventi [EFS]) e sicurezza di Herceptin endovena determinata dal verificarsi di reazioni correlate alla somministrazione (ARR).

Non vi sono dati disponibili di immunogenicità relativamente ad Herceptin nel carcinoma gastrico.

Passaggio dal trattamento con Herceptin formulazione endovenosa al trattamento con Herceptin formulazione sottocutanea e viceversa

Lo studio MO22982 ha esaminato il passaggio dal trattamento con Herceptin formulazione endovenosa al trattamento con Herceptin formulazione sottocutanea ponendosi come obiettivo primario la valutazione della preferenza del paziente per la somministrazione di trastuzumab per via endovenosa o sottocutanea. La sperimentazione ha analizzato 2 coorti (una trattata con la formulazione sottocutanea in flaconcino e l'altra con la formulazione sottocutanea tramite dispositivo di somministrazione) avvalendosi di un disegno di cross-over a 2 bracci, in base al quale 488 pazienti sono stati randomizzati a una di due diverse sequenze di trattamento con Herceptin somministrato ogni tre settimane (e.v. [Cicli 1-4]→ s.c. [Cicli 5-8] o s.c. [Cicli 1-4]→ e.v. [Cicli 5-8]). I pazienti erano sia soggetti naïve al trattamento con Herceptin e.v. (20,3%) oppure già precedentemente esposti a Herceptin e.v. (79,7%). Per la sequenza e.v. →s.c. (coorti combinate della formulazione sottocutanea in flaconcino e della formulazione sottocutanea tramite dispositivo di somministrazione) i tassi relativi agli eventi avversi (di tutti i gradi) sono stati rispettivamente descritti prima dello switch (cicli 1-4) e dopo lo switch (cicli 5-8) come il 53,8% vs. il 56,4%; per la sequenza s.c.→e.v. (coorti combinate di s.c.in flaconcino e s.c. tramite dispositivo di somministrazione), il tasso di eventi avversi (di tutti i gradi) sono stati descritti prima dello switch e dopo lo switch rispettivamente come il 65,4% vs. il 48,7%.

Prima dello switch (cicli 1-4) i tassi relativi all'insorgenza di eventi avversi gravi, eventi avversi di grado 3 e interruzione del trattamento dovuta a eventi avversi sono risultati bassi (<5%) e analoghi ai tassi successivi allo switch (Cicli 5-8). Non sono stati segnalati eventi avversi di grado 4 o 5.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio negli studi clinici effettuati nell'uomo. Dosi singole di Herceptin, usato da solo, superiori a 10 mg/kg non sono state somministrate durante gli studi clinici; una dose di mantenimento pari a 10 mg/kg q3w preceduta dalla somministrazione di una dose di carico di 8 mg/kg è stata studiata in uno studio clinico con pazienti affetti da carcinoma gastrico metastatico. Dosaggi fino a questo livello sono stati ben tollerati.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali, codice ATC: L01XC03

Trastuzumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato ricombinante contro il recettore 2 del fattore di crescita epiteliale umano (HER2). L'iperespressione di HER2 si osserva nel 20 %-30 % dei tumori mammari primari. Studi sui tassi di positività di HER2 nel carcinoma gastrico (GC) rilevati attraverso immunocistochimica (IHC) e ibridazione *in situ* fluorescente (FISH) o ibridazione *in situ* cromogenica (CISH) hanno dimostrato che vi è un'ampia variabilità di positività HER2 in un intervallo da 6,8 % a 34,0% per l'IHC e da 7,1 % a 42,6 % per la FISH. Studi svolti indicano che i pazienti affetti da tumore mammario con iperespressione di HER2 hanno una sopravvivenza libera da malattia più breve rispetto ai pazienti affetti da tumore senza iperespressione di HER2. Il dominio extracellulare del recettore (ECD, p105) può essere rilasciato nel flusso sanguigno e misurato nei campioni di siero.

Meccanismo d'azione

Trastuzumab si lega con un'elevata affinità e specificità al subdominio IV, una regione perimembranosa del dominio extracellulare di HER2. Il legame di trastuzumab con HER2 inibisce la segnalazione ligando-indipendente di HER2 e impedisce il clivaggio proteolitico del suo dominio extracellulare, un meccanismo di attivazione di HER2. Conseguentemente, il trastuzumab ha dimostrato, sia *in vitro* che nell'animale, di essere in grado di inibire la proliferazione delle cellule tumorali umane che iperesprimono HER2. Inoltre il trastuzumab è un potente mediatore della citotossicità anticorpo dipendente cellulo-mediata (ADCC). *In vitro* la ADCC mediata da trastuzumab ha dimostrato di essere esercitata in maniera preferenziale sulle cellule tumorali con iperespressione di HER2, rispetto alle cellule tumorali che non iperesprimono HER2.

Individuazione dell'iperpressione di HER2 o dell'amplificazione del gene HER2

Individuazione dell'iperpressione di HER2 o dell'amplificazione del gene HER2 nel carcinoma mammario

Herceptin deve essere utilizzato soltanto nei pazienti affetti da tumore con iperespressione di HER2 o con amplificazione del gene HER2 come determinato mediante un test accurato e convalidato. L'iperpressione di HER2 deve essere individuata tramite un esame immuno-istochimico (IHC) di sezioni tumorali fissate (vedere paragrafo 4.4). L'amplificazione del gene HER2 deve essere individuata mediante ibridazione *in situ* tramite fluorescenza (FISH) o ibridazione *in situ* cromogenica (CISH) di sezioni tumorali fissate. Sono candidati al trattamento con Herceptin i pazienti che mostrino marcata iperespressione di HER2 con indicazione di punteggio IHC pari a 3+ o un risultato positivo nel test FISH o CISH.

Per assicurare risultati accurati e riproducibili, gli esami devono essere effettuati in laboratori specializzati e in grado di garantire la validazione delle procedure analitiche.

Il sistema raccomandato per l'assegnazione del punteggio ai modelli di marcatura IHC è quello riportato nella Tabella 2:

Tabella 2 Sistema raccomandato per l'assegnazione del punteggio ai modelli di marcatura IHC nel carcinoma mammario

Punteggio	Modello di marcatura	Valutazione della iperespressione di HER2
0	Nessuna marcatura o marcatura di membrana osservata in < 10 % delle cellule tumorali.	Negativo
1+	Debole/appena percettibile marcatura della membrana individuata in > 10 % delle cellule tumorali. Le cellule sono marcate soltanto in una parte della membrana.	Negativo
2+	Da lieve a moderata marcatura completa della membrana individuata in > 10 % delle cellule tumorali.	Equivoco
3+	Forte marcatura completa della membrana individuata in > 10 % delle cellule tumorali.	Positivo

In generale, il test FISH è considerato positivo se il rapporto tra il numero di copie del gene HER2 per cellula tumorale e il numero di copie del cromosoma 17 è maggiore o uguale a 2, o se ci sono più di 4 copie del gene HER2 per cellula tumorale nel caso in cui non venga utilizzato il cromosoma 17 come riferimento.

In generale, il test CISH è considerato positivo se ci sono più di 5 copie del gene HER2 per nucleo in più del 50% delle cellule tumorali.

Per le istruzioni complete relative all'esecuzione e all'interpretazione dei test, fare riferimento ai foglietti allegati alle confezioni di test FISH e CISH validati. Potranno essere applicate anche le raccomandazioni ufficiali sul test HER2.

Per qualsiasi altro metodo che può essere utilizzato per valutare l'espressione della proteina o del gene HER2, le analisi devono essere effettuate esclusivamente da laboratori che garantiscono un'esecuzione ottimale di metodi validati. Tali metodi devono essere chiari, precisi e abbastanza accurati da dimostrare l'iperespressione di HER2, e devono essere in grado di distinguere l'iperespressione di HER2 moderata (di livello 2+) da quella elevata (di livello 3+).

Individuazione dell'iperespressione di HER2 o dell'amplificazione del gene HER2 nel carcinoma gastrico

Deve essere utilizzato esclusivamente un test accurato e validato per determinare l'iperespressione di HER2 o l'amplificazione del gene HER2. L'IHC è raccomandata come primo test e, nei casi in cui è richiesta anche la valutazione dell'amplificazione del gene HER2, deve essere utilizzata una tecnica di ibridazione in situ con ioni argento (SISH) oppure FISH. La tecnologia SISH è comunque raccomandata per consentire la valutazione in parallelo della istologia e morfologia tumorale. Per assicurare la validazione delle procedure di valutazione e la produzione di risultati accurati e riproducibili, il test di HER2 deve essere effettuato in un laboratorio con personale addestrato. Istruzioni complete sull'esecuzione del test e sull'interpretazione dei risultati devono essere reperite nel foglio che contiene le informazioni del prodotto, fornito con i test utilizzati per la valutazione di HER2.

Nello studio ToGA (BO18255), i pazienti i cui tumori erano IHC3+ o FISH positivi sono stati definiti come HER2-positivi e quindi inclusi nello studio. Sulla base dei risultati dello studio clinico, gli effetti positivi sono stati limitati a pazienti con più elevato livello di iperespressione della proteina HER2, definita con un punteggio pari a 3+ con IHC o pari a 2+ con IHC e un risultato positivo nel test FISH.

In uno studio di confronto tra metodologie (studio D008548) è stato osservato un alto grado di concordanza (>95%) tra le tecniche SISH e FISH per la determinazione dell'amplificazione del gene HER2 nei pazienti con tumore gastrico.

L'iperespressione di HER2 deve essere determinata con un esame immuno-istochimico (IHC) di sezioni tumorali fissate. L'amplificazione del gene HER2 deve essere individuata mediante ibridazione *in situ*, utilizzando SISH o FISH, su sezioni tumorali fissate.

Il sistema raccomandato per l'assegnazione del punteggio ai modelli di marcatura IHC è quello riportato nella Tabella 3:

Tabella 3 Sistema raccomandato per l'assegnazione del punteggio ai modelli di marcatura IHC nel carcinoma gastrico

Punteggi	Campione chirurgico – modello di marcatura	Campione bioptico – modello di marcatura	Valutazione della iperespressione di HER2
0	Nessuna reattività o reattività di membrana osservata in < 10 % delle cellule tumorali	Nessuna reattività in nessuna cellula tumorale	Negativo
1+	Debole/appena percettibile reattività di membrana individuata in ≥ 10 % delle cellule tumorali; le cellule sono reattive soltanto in una parte della membrana	Clone tumorale con reattività di membrana debole/appena percettibile, indipendentemente dalla percentuale di cellule tumorali colorate	Negativo
2+	Da lieve a moderata reattività di membrana completa, basolaterale o laterale individuata in ≥ 10 % delle cellule tumorali	Clone tumorale con reattività di membrana da lieve a moderata, completa, basolaterale o laterale, indipendentemente dalla percentuale di cellule tumorali colorate	Equivoco
3+	Forte reattività di membrana completa, basolaterale o laterale individuata in ≥ 10 % delle cellule tumorali	Clone tumorale con reattività di membrana forte completa, basolaterale o laterale, indipendentemente dalla percentuale di cellule tumorali colorate	Positivo

In generale, i test SISH o FISH sono considerati positivi se il rapporto tra il numero di copie del gene HER2 per cellula tumorale e il numero di copie del cromosoma 17 è maggiore o uguale a 2.

Efficacia clinica e sicurezza

Carcinoma mammario metastatico

Herceptin è stato utilizzato negli studi clinici in monoterapia in pazienti affetti da MBC con tumori caratterizzati dalla iperespressione di HER2 e dal fallimento di uno o più precedenti regimi chemioterapici per la malattia metastatica (Herceptin in monoterapia).

Herceptin è stato utilizzato anche in associazione a paclitaxel o docetaxel nel trattamento di pazienti mai sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica. Pazienti pretrattati con una chemioterapia adiuvante a base di antracicline sono stati trattati con paclitaxel (175 mg/m² somministrato in infusione della durata di 3 ore) con o senza Herceptin. Nello studio registrativo con docetaxel (100 mg/m² somministrati in infusione della durata di 1 ora) associato o meno a Herceptin, il 60% dei pazienti aveva ricevuto in precedenza una chemioterapia adiuvante a base di antracicline. I pazienti sono stati trattati con Herceptin fino alla progressione della malattia.

L'efficacia di Herceptin in associazione a paclitaxel in pazienti non sottoposti in precedenza a terapia adiuvante con antracicline non è stata studiata. L'associazione Herceptin più docetaxel è risultata però efficace, a prescindere che i pazienti fossero o meno stati sottoposti a precedente terapia adiuvante con antracicline.

Il metodo utilizzato per analizzare l'iperpressione di HER2 e determinare l'idoneità dei pazienti a prendere parte agli studi clinici registrativi sull'uso di Herceptin in monoterapia ed Herceptin più paclitaxel ha impiegato la colorazione immunoistochimica di HER2 di materiale fissato prelevato da tumori mammari, usando gli anticorpi monoclonali murini CB11 e 4D5. Tali tessuti sono stati fissati in formalina o in fissativo di Bouin. Questo metodo di saggio utilizzato negli studi clinici ed eseguito in un laboratorio centrale ha utilizzato una scala da 0 a 3+. I pazienti classificati da una colorazione 2+ o 3+ sono stati inclusi, mentre quelli con una colorazione 0 o 1+ sono stati esclusi. Più del 70% dei pazienti arruolati presentava un'iperpressione 3+. I dati acquisiti suggeriscono che gli effetti benefici sono stati maggiori nei pazienti con livelli più elevati di iperpressione di HER2 (3+).

Il principale metodo di analisi utilizzato per determinare la positività a HER2 nello studio registrativo con docetaxel, associato o meno a Herceptin, è stato l'immunoistochimica. Una minoranza di pazienti è stata testata mediante ibridazione *in situ* in fluorescenza (FISH). In questo studio, l'87% dei pazienti arruolati era caratterizzato da una malattia IHC3+, e il 95 % da una malattia IHC3+ e/o FISH-positiva.

Somministrazione settimanale nel carcinoma mammario metastatico

I risultati di efficacia relativi a studi condotti in monoterapia e in associazione sono riassunti nella Tabella 4:

Tabella 4 Risultati di efficacia relativi a studi condotti in monoterapia e in terapia di associazione

Parametro	Monoterapia	Terapia di associazione			
	Herceptin ¹ N=172	Herceptin più paclitaxel ² N=68	Paclitaxel ² N=77	Herceptin più docetaxel ³ N=92	docetaxel ³ N=94
Percentuale di risposta (IC al 95 %)	18 % (13-25)	49 % (36-61)	17 % (9-27)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Durata mediana della risposta (mesi) (IC al 95 %)	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)
TTP mediano (mesi) (IC al 95 %)	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)
Sopravvivenza mediana (mesi) (IC al 95 %)	16,4 (12,3-n.a.)	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 = tempo alla progressione; "n.a." indica che non è stato possibile valutarlo o che non è stato ancora raggiunto.

1 Studio H0649g: sottopopolazioni di pazienti IHC3+

2 Studio H0648g: sottopopolazioni di pazienti IHC3+

3 Studio M77001: popolazione intent-to-treat, risultati a 24 mesi

Trattamento di associazione Herceptin con anastrozolo

Herceptin è stato studiato in combinazione con anastrozolo per il trattamento di prima linea dei pazienti in postmenopausa con MBC iperesprimente HER2, positivo per i recettori ormonali (ad esempio recettore per gli estrogeni (ER) e/o recettore per il progesterone (PR)). La sopravvivenza libera da progressione è raddoppiata nel braccio di trattamento con Herceptin in associazione con anastrozolo rispetto al braccio con anastrozolo da solo (4,8 mesi rispetto a 2,4 mesi). Per gli altri parametri, i miglioramenti osservati nel braccio di combinazione sono stati: risposta totale (16,5 % rispetto a 6,7 %), beneficio clinico (42,7 % rispetto a 27,9 %), tempo alla progressione (4,8 mesi rispetto a 2,4 mesi). Non si è potuta rilevare alcuna differenza tra i due bracci per quanto riguarda il tempo alla risposta e la durata della risposta. La mediana della sopravvivenza totale si è prolungata di 4,6 mesi per i pazienti nel braccio di combinazione. La differenza non è stata statisticamente significativa, comunque più della metà dei pazienti arruolati nel braccio con anastrozolo da solo sono stati trattati con un regime contenente Herceptin dopo progressione di malattia.

Somministrazione ogni tre settimane nel carcinoma mammario metastatico

Nella Tabella 5 che segue sono riassunti i dati di efficacia relativi a studi non comparativi condotti in monoterapia e in terapia di associazione:

Tabella 5 Risultati di efficacia relativi a studi non comparativi condotti in monoterapia e in terapia di associazione

Parametro	Monoterapia		Terapia di associazione	
	Herceptin ¹ N=105	Herceptin ² N=72	Herceptin più paclitaxel ³ N=32	Herceptin più docetaxel ⁴ N=110
Percentuale di risposta (IC al 95 %)	24 % (15 - 35)	27 % (14 - 43)	59 % (41-76)	73 % (63-81)
Durata mediana della risposta (mesi) (intervallo)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
TTP mediano (mesi) (IC al 95 %)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-n.a.)	13,6 (11-16)
Sopravvivenza mediana (mesi) (IC al 95 %)	n.a.	n.a.	n.a.	47,3 (32-n.a.)

TTP = tempo alla progressione; "n.a." indica che non è stato possibile valutarlo o che non è stato ancora raggiunto.

1. Studio WO16229: dose di carico 8 mg/kg, seguita da 6 mg/kg ogni 3 settimane
2. Studio MO16982: dose di carico 6 mg/kg a settimana per 3 volte; seguita da 6 mg/kg ogni 3 settimane
3. Studio BO15935
4. Studio MO16419

Siti di progressione

La frequenza di progressione al fegato è stata significativamente ridotta nei pazienti trattati con l'associazione Herceptin-paclitaxel rispetto al paclitaxel in monoterapia (21,8% versus. 45,7%; p = 0,004). Un numero maggiore di pazienti trattati con Herceptin e paclitaxel ha fatto rilevare una progressione a livello del sistema nervoso centrale rispetto ai pazienti trattati con paclitaxel in monoterapia (12,6% versus. 6,5%; p = 0,377).

Carcinoma mammario in fase iniziale (contesto adiuvante)

Il carcinoma mammario in fase iniziale è definito come un carcinoma primario invasivo non metastatico della mammella.

L'impiego di Herceptin nel contesto della terapia adiuvante è stato analizzato in 4 ampi studi multicentrici e randomizzati:

- Lo Studio BO16348 era disegnato per confrontare il trattamento con Herceptin ogni tre settimane per uno e due anni versus la sola osservazione in pazienti con EBC HER2 positivo dopo chirurgia, chemioterapia standard e radioterapia (se applicabile). È stato inoltre eseguito un confronto tra il trattamento con Herceptin per un anno e il trattamento con Herceptin per due anni. Ai pazienti destinati a ricevere Herceptin è stata somministrata una dose di carico iniziale di 8 mg/kg, seguita da 6 mg/kg ogni tre settimane per un anno o per due anni.
- Gli studi NSAPB B-31 e NCCTG N9831 che comprendono un'analisi combinata erano disegnati per valutare l'utilità clinica di associare il trattamento con Herceptin al paclitaxel dopo chemioterapia con AC; in aggiunta lo studio NCCTG N9831 ha anche valutato l'aggiunta di Herceptin con modalità sequenziale rispetto alla chemioterapia con AC→P in pazienti con EBC HER2 positivo dopo chirurgia.