

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Herzuma 150 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Herzuma 420 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Herzuma 150 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass inneholder 150 mg trastuzumab, et humanisert IgG1 monoklonalt antistoff produsert av mammalsk (kinesisk hamster ovarie) celle-suspensjonkultur og rensset ved affinitet og ionutvekslingskromatografi, inkludert spesifikk viral inaktivering og renseprosedyrer.

Herzuma 420 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass inneholder 420 mg trastuzumab, et humanisert IgG1 monoklonalt antistoff produsert av mammalsk (kinesisk hamster ovarie) celle-suspensjonkultur og rensset ved affinitet og ionutvekslingskromatografi, inkludert spesifikk viral inaktivering og renseprosedyrer.

Ferdig tilberedt Herzuma oppløsning inneholder 21 mg/ml trastuzumab.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt til svakt gul farget frysetørket pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Brystkreft

Metastatisk brystkreft

Herzuma er indisert til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv metastatisk brystkreft.

- som monoterapi i behandling av pasienter som har fått minst to kjemoterapiregimer mot metastasert sykdom. Tidligere kjemoterapi må ha omfattet minst et antracyklinderivat og et taksan, med mindre slik behandling er uegnet. Hormonreseptorpositive pasienter må også ha vist negativ respons på hormonterapi, med mindre slik behandling er uegnet.
- i kombinasjon med paklitaxel til behandling av pasienter som ikke har fått kjemoterapi mot metastatisk sykdom og når antracyklinbehandling er uegnet.
- i kombinasjon med docetaxel til behandling av pasienter som ikke har fått kjemoterapi mot metastatisk sykdom.
- i kombinasjon med en aromatasehemmer for behandling av postmenopausale pasienter med hormonreseptorpositiv metastatisk brystkreft som tidligere ikke er behandlet med trastuzumab.

Brystkreft i tidlig stadium

Herzuma er indisert til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv brystkreft i tidlig stadium:

- etter kirurgi, kjemoterapi (neoadjuvant eller adjuvant) og stråleterapi (hvis aktuelt) (se pkt. 5.1).
- etter adjuvant kjemoterapi med doksorubicin og cyklofosamid, i kombinasjon med paklitaksel eller docetaksel.
- i kombinasjon med adjuvant kjemoterapi som består av docetaksel og karboplatin.
- i kombinasjon med neoadjuvant kjemoterapi etterfulgt av adjuvant Herzuma-behandling, for lokalavansert (inkludert inflammatorisk) sykdom eller tumor > 2 cm i diameter (se pkt. 4.4 og 5.1).

Herzuma skal kun brukes hos pasienter med metastatisk eller tidlig brystkreft der tumor enten har HER2-overuttrykk eller HER2-genamplifisering, bestemt med en nøyaktig og validert målemetode (se pkt. 4.4 og 5.1).

Metastatisk ventrikkeltkreft

Herzuma i kombinasjon med kapecitabin eller 5-fluorouracil og cisplatin er indisert til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv metastatisk adenocarcinom i ventrikkelen eller den gastroøsofageale overgangen, som tidligere ikke har fått behandling for sin metastatiske sykdom.

Herzuma skal kun brukes hos pasienter med metastatisk ventrikkeltkreft der tumor har HER2-overuttrykk, definert som IHC2+ og med et bekreftende SISH eller FISH-resultat, eller med et IHC 3+ resultat. Nøyaktige og validerte analysemetoder skal benyttes (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

HER2-testing er obligatorisk før behandling starter (se pkt. 4.4 og 5.1). Herzuma-behandling bør bare igangsettes av lege med erfaring fra behandling med cytotoxisk kjemoterapi (se pkt. 4.4), og bør kun administreres av helsepersonell.

For å unngå medisineringsfeil er det viktig å sjekke etiketten på hetteglasset for å sikre at legemidlet som tilberedes og administreres er Herzuma (trastuzumab), og ikke et annet legemiddel som inneholder trastuzumab (f.eks. trastuzumabemtansin eller trastuzumabderukstekan).

Dosering

Metastatisk brystkreft

Dosering hver tredje uke

Anbefalt startdose er 8 mg/kg kroppsvekt. Anbefalt vedlikeholdsdose ved hver tredje uke er 6 mg/kg kroppsvekt, med start tre uker etter startdosen.

Ukentlig dosering

Anbefalt startdose av Herzuma er 4 mg/kg kroppsvekt. Anbefalt ukentlig vedlikeholdsdose med Herzuma er 2 mg/kg kroppsvekt, med start én uke etter startdosen.

Administrasjon ved kombinasjon med paklitaksel eller docetaksel

I de pivotale studiene (H0648g, M77001) ble paklitaksel eller docetaksel administrert dagen etter første dose trastuzumab (for dosering, se preparatomtale (SPC) for paklitaksel eller docetaksel) og

umiddelbart etter påfølgende doser, dersom foregående trastuzumabdose ble godt tolerert.

Administrasjon ved kombinasjon med en aromatasehemmer

I den pivotale studien (BO16216) ble trastuzumab og anastrozol administrert på dag 1. Det var ingen restriksjoner på tidspunkt for administrasjon av trastuzumab og anastrozol i forhold til hverandre (se preparatomtalen (SPC) for anastrozol eller andre aromatasehemmere for informasjon om dosering).

Brystkreft i tidlig stadium

Dosering hver tredje uke og hver uke

Ved dosering hver tredje uke er anbefalt startdose av Herzuma 8 mg/kg kroppsvekt. Anbefalt vedlikeholdsdose med Herzuma gitt hver tredje uke er 6 mg/kg kroppsvekt, med start tre uker etter startdosen.

Ved ukentlig dosering (startdose på 4 mg/kg etterfulgt av 2 mg/kg hver uke) i kombinasjon med paklitaksel, etter doksorubicin og cyklofosamid kjemoterapi.

Se pkt. 5.1 for dosering av kjemoterapikombinasjoner.

Metastatisk ventrikkeltkreft

Dosering hver tredje uke

Anbefalt startdose er 8 mg/kg kroppsvekt. Anbefalt vedlikeholdsdose gitt hver tredje uke er 6 mg/kg kroppsvekt, med start tre uker etter startdosen.

Brystkreft og ventrikkeltkreft

Behandlingsvarighet

Pasienter med metastatisk brystkreft eller metastatisk ventrikkeltkreft bør behandles med Herzuma til sykdomsprogresjon. Pasienter med brystkreft i tidlig stadium bør behandles med Herzuma i 1 år eller til sykdomsresidiv, alt etter hva som inntreffer først. Forlenget behandling ut over ett år ved brystkreft i tidlig stadium anbefales ikke (se pkt. 5.1).

Dosereduksjon

Ingen dosereduksjon av Herzuma ble gjort i de kliniske studiene. Pasienter kan fortsette med behandling i perioder med reversibel, kjemoterapi-indusert myelosuppresjon, men bør nøye følges opp med hensyn på komplikasjoner som følge av nøyтроpeni denne tiden. Se SPC for paklitaksel, docetaksel eller aromatasehemmere for informasjon om dosereduksjon eller -utsettelse.

Hvis prosenten av venstre ventrikkelt ejeksjonsfraksjon (LVEF) faller ≥ 10 punkter fra utgangsnivået OG kommer under 50 %, bør behandlingen holdes tilbake og en ny LVEF måling foretas innen ca. 3 uker. Seponering av Herzuma-behandlingen skal vurderes dersom LVEF ikke er forbedret, eller LVEF er ytterligere redusert, eller symptomatisk kongestiv hjertesvikt (CHF) er utviklet, hvis ikke nytteverdien for den enkelte pasient er vurdert til å veie opp for risikoen. Alle slike pasienter bør henvises til kardiolog og følges opp.

Utsatte doser

Hvis pasienten har avstått fra en Herzuma-dose i én uke eller mindre, administreres den vanlige vedlikeholdsdosen (ukentlig regime: 2 mg/kg; hver tredje ukes regime: 6 mg/kg) så fort som mulig. Pasienten som har avstått fra en dose skal ikke vent til neste planlagte kur. Senere vedlikeholdsdoser administreres 7 dager eller 21 dager senere i henhold til henholdsvis ukentlig eller hver tredje ukes

skjema.

Hvis pasienten har avstått fra en Herzuma-dose i mer enn én uke, administreres en ny startdose av Herzuma over ca. 90 minutter (ukentlig regime: 4 mg/kg; hver tredje ukes regime: 8 mg/kg) så tidlig som mulig. Senere vedlikeholdsdoser av Herzuma (henholdsvis, ukentlig regime: 2 mg/kg; hver tredje ukes regime: 6 mg/kg) administreres 7 dager eller 21 dager senere i henhold til henholdsvis ukentlig eller hver tredje ukes skjema.

Spesielle populasjoner

Særskilte farmakokinetiske studier hos eldre eller hos personer med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er ikke utført. En farmakokinetisk populasjonsanalyse har vist at alder og nedsatt nyrefunksjon ikke påvirker eliminasjonen av trastuzumab.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Herzuma i den pediatriske populasjonen.

Administrasjonsmåte

Herzuma er kun til intravenøs bruk. Startdosen skal administreres som en intravenøs infusjon over 90 minutter. Den skal ikke administreres som intravenøs støtdose eller bolus. Herzuma intravenøs infusjon skal administreres av helsepersonell som er forberedt på å håndtere anafylaksi og nødhjelpsutstyr skal være tilgjengelig. Pasienter skal observeres i minst seks timer etter start av første infusjon og i to timer etter senere infusjoner, for symptomer som feber og frysninger eller andre infusjonsrelaterte symptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). Opphold eller nedsatt infusjonshastighet kan hjelpe med å kontrollere slike symptomer. Infusjonen kan fortsette når symptomene avtar.

Dersom startdosen var godt tolerert, kan de etterfølgende infusjonene administreres som en 30-minutters infusjon.

For instruksjoner om rekonstituering av Herzuma intravenøs formulering før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor trastuzumab, murine proteiner eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig hvile-dyspné på grunn av komplikasjoner ved alvorlig fremskredet sykdom, eller ved behov for oksygentilskudd.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler, skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Testing av HER2 må utføres ved spesiallaboratorium som kan vise til adekvat validering av testprosedyrene (se pkt. 5.1).

Det er på det nåværende tidspunkt ingen data fra kliniske studier på re-behandling hos pasienter som tidligere er eksponert for Herzuma ved adjuvant behandling.

Nedsatt hjertefunksjon

Generelle hensyn

Pasienter behandlet med Herzuma har en større risiko for å utvikle kongestiv hjertesvikt (CHF) (New York Heart Association [NYHA] klasse II-IV) eller asymptomatisk nedsatt hjertefunksjon. Disse hendelsene er observert hos pasienter behandlet med trastuzumab alene eller i kombinasjon med paklitaksel eller docetaksel, særlig etter behandling med antracyklinholdig (doksorubicin eller epirubicin) kjemoterapi. Disse hendelsene kan være moderate til alvorlige og har blitt forbundet med dødsfall (se pkt. 4.8). Det bør i tillegg utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med økt hjerterisiko, f.eks. hypertensjon, dokumentert koronarsykdom, CHF, LVEF på < 55 % og høy alder.

Før behandling med Herzuma bør anamnese og hjertefunksjon hos alle pasienter kartlegges ved hjelp av fysisk undersøkelse, elektrokardiogram (EKG), ekkokardiogram og/eller «multigated acquisition» (MUGA) -scan eller magnetisk resonanstomografi. Overvåkning kan bidra til å identifisere pasienter som utvikler hjerteproblemer. Vurdering av hjertet, som utført ved utgangspunktet, bør gjentas hver tredje måned under behandling og hver sjette måned etter avsluttet behandling inntil 24 måneder etter siste administrering av Herzuma. Det bør utføres en grundig vurdering av forholdet mellom nytte og risiko før det avgjøres om pasienten skal behandles med Herzuma.

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser av alle tilgjengelige data (se pkt. 5.2), kan trastuzumab forbli i sirkulasjon i opptil 7 måneder etter avsluttet Herzuma-behandling. Pasienter som får antracykliner etter avsluttet Herzuma-behandling kan muligens ha en økt risiko for nedsatt hjertefunksjon. Hvis mulig bør leger unngå antracyklin-basert behandling i opptil 7 måneder etter avsluttet Herzuma-behandling. Dersom antracykliner blir brukt, skal pasientens hjertefunksjon overvåkes nøye.

Rutinemessig kardiologisk oppfølging bør vurderes hos pasienter hvor kardiovaskulære forhold påvises ved baseline screening. Hjertefunksjonen bør overvåkes under behandlingen for alle pasienter (f.eks. hver 12. uke). Overvåkning kan bidra til å identifisere pasienter som utvikler hjerteproblemer. Pasienter som utvikler asymptomatisk hjertesvikt kan ha nytte av hyppigere kontroller (f.eks. hver 6.–8. uke). Dersom funksjonen i venstre ventrikel fortsatt avtar, men ennå uten å gi symptomer, samtidig som ingen klinisk effekt av behandlingen kan observeres, bør legen vurdere å seponere Herzuma-behandlingen.

Sikkerheten ved fortsatt eller gjenopptatt bruk av Herzuma hos pasienter som har hatt nedsatt hjertefunksjon er ikke undersøkt prospektivt. Hvis LVEF prosentvis faller ≥ 10 punkter fra utgangsnivået OG kommer under 50 %, bør behandlingen holdes tilbake og en ny LVEF måling foretas innen ca. 3 uker. Seponering av Herzuma-behandlingen skal vurderes dersom LVEF ikke er forbedret, eller LVEF er ytterligere redusert, eller symptomatisk kongestiv hjertesvikt (CHF) er utviklet, hvis ikke nytteverdien for den enkelte pasient er vurdert til å veie opp for risikoen. Alle slike pasienter bør henvises til kardiolog og følges opp.

Hvis symptomatisk hjertesvikt utvikles under Herzuma-behandling, bør det behandles med standard medisiner for CHF. De fleste pasienter som utviklet CHF eller asymptomatisk nedsatt hjertefunksjon i de pivotale studiene, ble bedre ved standard CHF-behandling, bestående av en angiotensin-konverterende enzymhemmer (ACE-hemmer) eller angiotensin-reseptorblokker (ARB) og en betablokker. De fleste pasientene med hjertesymptomer og bevis for en klinisk nytte av Herzuma-behandling, fortsatte behandlingen med trastuzumab uten ytterligere kliniske hjertehendelser.

Metastatisk brystkreft

Herzuma og antracykliner bør ikke gis samtidig i kombinasjon ved metastatisk brystkreft.

Pasienter med metastatisk brystkreft som tidligere har fått antracykliner har også økt risiko for nedsatt hjertefunksjon med Herzuma-behandling, selv om risikoen er lavere enn ved samtidig behandling med Herzuma og antracykliner.

Brystkreft i tidlig stadium

Pasienter med brystkreft i tidlig stadium bør følges opp med hjertemålinger, som ved baseline, hver

3. måned under behandling og hver 6. måned etter avsluttet behandling i inntil 24 måneder fra siste administrasjon med Herzuma. For pasienter som får antracyklinholdig kjemoterapi anbefales ytterligere monitorering, som bør gjøres årlig inntil 5 år etter siste administrasjon av Herzuma, eller lenger dersom man observerer en fortsatt synkende venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon (LVEF).

Pasienter med tidligere hjerteinfarkt, angina pectoris som krever medisinsk behandling, tidligere eller eksisterende CHF (NYHA klasse II – IV), LVEF på $< 55\%$, annen kardiomyopati, hjerterarytmi som krever medisinsk behandling, klinisk signifikant kardiovaskulær sykdom, dårlig kontrollert hypertensjon (hypertensjon kontrollert ved passende standard medisinsk behandling), og hemodynamisk effektiv perikardial effusjon var ekskludert fra adjuvante og neoadjuvante pivotale studier med trastuzumab ved brystkreft i tidlig stadium og derfor kan ikke behandling anbefales til slike pasienter.

Adjuvant behandling

Herzuma og antracykliner bør ikke gis samtidig i kombinasjon ved adjuvant behandling.

Hos pasienter med brystkreft i tidlig stadium ble det observert høyere forekomst av symptomatiske og asymptomatiske hjertehendelser når trastuzumab ble gitt etter antracyklinholdig kjemoterapi, sammenlignet med trastuzumab gitt i kombinasjon med et ikke-antracyklin regime bestående av docetaxel og karboplatin, økningen var tydeligere når trastuzumab ble gitt i kombinasjon med taksaner enn når det ble gitt etter taksaner. Uavhengig av hvilke regime som ble benyttet, oppstod de fleste symptomatiske hjertehendelsene innen de første 18 månedene. I en av de 3 registreringsstudiene med en median oppfølgingstid på 5,5 år (BCIRG006), ble det observert en kontinuerlig kumulativ økt forekomst av symptomatiske hjertehendelser eller venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon (LVEF) hendelser, hos pasienter som ble gitt trastuzumab sammen med taksaner etter antracyklin-behandling, på opp til 2,37 % sammenlignet med ca. 1 % i de to kontrollarmene (antracyklin pluss cyklofosamid etterfulgt av taksan og taksan, karboplatin og trastuzumab).

Risikofaktorer for en hjertehendelse identifisert i fire store adjuvante studier inkluderte høy alder (> 50 år), lav LVEF ($< 55\%$) ved utgangsnivået, før eller etter oppstart av paklitaxel-behandling, nedgang i LVEF med 10–15 punkter, og tidligere eller samtidig bruk av anti-hypertensive legemidler. Hos pasienter som fikk trastuzumab etter kompletterende adjuvant kjemoterapi, var risiko for hjerteproblemer forbundet med en høyere kumulativ dose av antracykliner gitt før oppstart av trastuzumab og en kroppsmasseindeks (KMI) $> 25 \text{ kg/m}^2$.

Neoadjuvant-adjuvant behandling

Hos pasienter med brystkreft i tidlig stadium, egnet for neoadjuvant-adjuvant behandling, bør Herzuma kun brukes samtidig med antracykliner til kjemoterapi-naive pasienter og kun ved lavdose antracyklinregimer, dvs. maksimum kumulative doser av doksorubicin 180 mg/m^2 eller epirubicin 360 mg/m^2 .

Hvis pasienter har blitt behandlet samtidig med en full kur med lav-dose antracykliner og Herzuma neoadjuvant, bør ingen ytterligere cytotoksisk kjemoterapi gis etter kirurgi. I andre situasjoner, er avgjørelsen om behovet for ytterligere cytotoksisk kjemoterapi bestemt ut i fra individuelle faktorer.

Erfaring med samtidig administrering av trastuzumab med lavdose antracyklinregimer er for tiden begrenset til to studier (MO16432 og BO22227).

I den pivotale studien MO16432, ble trastuzumab administrert samtidig med neoadjuvant kjemoterapi bestående av tre sykluser med doksorubicin (kumulativdose 180 mg/m^2).

Forekomsten av symptomatiske hjerteproblemer var 1,7 % i trastuzumab-armen.

I den pivotale studien BO22227, ble trastuzumab administrert samtidig med neoadjuvant kjemoterapi, som bestod av fire sykluser med epirubicin (kumulativ dose 300 mg/m^2). Ved median oppfølging som

oversteg 70 måneder var forekomsten av hjertesvikt/CHF 0,3 % i behandlingsarmen med trastuzumab intravenøst.

Klinisk erfaring er begrenset for pasienter eldre enn 65 år.

Infusjonsrelaterte reaksjoner og hypersensitivitet

Alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner ved infusjon av Herzuma som inkluderer dyspné, hypotensjon, hvesende pust, hypertensjon, bronkospasme, supraventrikulær takyarytmi, redusert oksygenmetning, anafylaksi, pustevansker, urtikaria og angioødem har blitt rapportert (se pkt. 4.8). Pre-medisinering kan benyttes for å redusere risikoen for disse reaksjonene. De fleste av disse hendelsene oppstår i løpet av eller innen 2,5 time etter oppstart av første infusjon. Dersom en infusjonsreaksjon oppstår, skal infusjonen opphøre eller infusjonshastigheten reduseres og pasienten skal overvåkes inntil alle observerte symptomer avtar (se pkt. 4.2). Disse symptomene kan behandles med analgetika/antipyretika slik som meperidin eller paracetamol, eller et antihistamin som difenhydramid. De fleste pasientene erfarer avtagende symptomer og mottar senere infusjoner med trastuzumab. Alvorlige bivirkninger har med godt resultat blitt behandlet med støttebehandling som oksygen, beta-agonister og kortikosteroider. I sjeldne tilfeller har disse reaksjonene blitt assosiert med et klinisk forløp med dødelig utgang. Pasienter som opplever hvile-dyspné, på grunn av komplikasjoner ved langt fremskreden kreft og andre samtidige sykdommer, kan ha en økt risiko for en fatal infusjonsreaksjon. Disse pasientene skal derfor ikke behandles med Herzuma (se pkt. 4.3).

Initiell bedring etterfulgt av klinisk forverring, og forsinkede reaksjoner med rask klinisk forverring er også rapportert. Dødsfall har inntruffet i løpet av timer og opptil en uke etter infusjon. I svært sjeldne tilfeller har pasienter erfart infusjonsrelatert symptomer og symptomer i lungene, som har oppstått mer enn seks timer etter start av trastuzumabinfusjonen. Pasienter bør opplyses om muligheten for at symptomer kan oppstå på et senere tidspunkt og de bør informeres om å kontakte sin lege dersom slike symptomer oppstår.

Lungekomplikasjoner

Alvorlige lungekomplikasjoner er rapportert ved bruk av trastuzumab etter at preparatet er blitt markedsført (se pkt. 4.8). Disse hendelsene har enkelte ganger gitt dødelig utgang. I tillegg er det rapportert tilfeller av interstitiell lungesykdom inkludert lungeinfiltrater, akutt lungesviktsyndrom, pneumoni, pneumonitt, pleural effusjon, pustevansker, akutt lungeødem og respiratorisk insuffisiens. Risikofaktorer forbundet med interstitiell lungesykdom inkluderer tidligere eller samtidig behandling med andre antineoplastiske behandlinger som er kjent for å være forbundet med det, slik som taksaner, gemcitabin, vinorelbin og strålebehandling. Disse hendelsene kan oppstå som del av en infusjonsrelatert reaksjon, eller ved senere inntreden. Pasienter med hvile-dyspné på grunn av komplikasjoner ved langt fremskreden kreft og andre samtidige sykdommer, kan ha økt risiko for lungekomplikasjoner. Disse pasientene skal derfor ikke behandles med Herzuma (se pkt. 4.3). Forsiktighet bør utvises ved pneumonitt, særlig hos pasienter som samtidig behandles med taksaner.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, det vil si i hovedsak natriumfri..

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle legemiddelinteraksjonsstudier er blitt utført. Klinisk signifikante interaksjoner mellom Herzuma og samtidig administrerte legemidler i kliniske studier er ikke observert.

Effekt av trastuzumab på farmakokinetikken for andre antineoplastiske midler

Farmakokinetiske data fra studiene BO15935 og M77004 hos kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreft tydet på at eksponering for paklitaksel og doksorubicin (og deres hovedmetabolitter 6- α

hydroksyl-paklitaksel, POH, og doksorubicinol, DOL) ikke ble endret i nærvær av trastuzumab (8 mg/kg eller 4 mg/kg intravenøs startdose etterfulgt av henholdsvis 6 mg/kg intravenøs hver tredje uke eller 2 mg/kg intravenøs en gang ukentlig). Trastuzumab kan imidlertid heve den samlede eksponeringen av en doksorubicin metabolitt, (7-deoksy-13 dihydro-doksorubicinon, D7D). Bioaktiviteten av D7D og den kliniske effekten av økt eksponering for denne metabolitten var uklar.

Data fra en en-armet studie JP16003 med trastuzumab (4 mg/kg intravenøs startdose og 2 mg/kg intravenøs ukentlig) og docetaksel (60 mg/m² intravenøs) til japanske kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreft, tydet på at samtidig administrering av trastuzumab ikke har noen effekt på farmakokinetikken til docetaksel gitt som enkeltdose. Studie JP19959 var en substudie av BO18255 (ToGA), utført med mannlige og kvinnelige japanske pasienter med fremskreden ventrikelkreft, for å undersøke farmakokinetikken til kapecitabin og cisplatin når disse ble brukt med eller uten trastuzumab. Resultatene av denne substudien antydte at eksponeringen for de bioaktive metabolittene (f.eks. 5-FU) av kapecitabin ikke ble påvirket av samtidig bruk av cisplatin eller ved samtidig bruk av cisplatin pluss trastuzumab. Imidlertid viste kapecitabin selv høyere konsentrasjoner og en lengre halveringstid i kombinasjon med trastuzumab. Dataene antydte også at farmakokinetikken til cisplatin ikke ble påvirket av samtidig bruk av kapecitabin eller ved samtidig bruk av kapecitabin pluss trastuzumab.

Farmakokinetiske data fra studie H4613g/GO01305 hos pasienter med metastatisk eller lokalavansert inoperabel HER2-positiv kreft antydte at trastuzumab ikke hadde noen innvirkning på farmakokinetikken til karboplatin.

Effekt av antineoplastiske legemidler på farmakokinetikken til trastuzumab

Ved sammenligning av simulerte serum trastuzumabkonsentrasjoner etter trastuzumab-monoterapi (4 mg/kg startdose, 2 mg/kg intravenøs en gang ukentlig) og observerte serumkonsentrasjoner i japanske kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreft (studie JP16003) ble det ikke funnet holdepunkt for en farmakokinetisk effekt på trastuzumab ved samtidig administrering av docetaksel.

Sammenligning av farmakokinetiske resultater fra to fase II-studier (BO15935 og M77004) og en fase III-studie (H0648g) der pasientene ble behandlet samtidig med trastuzumab og paklitaksel og to fase-II studier der trastuzumab ble administrert som monoterapi (W016229 og MO16982) hos kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreft, indikerer at individuelle og gjennomsnittlige minimumskonsentrasjoner (trough-konsentrasjoner) av trastuzumab i serum varierte innenfor og på tvers av studier, men det var ingen klar effekt ved samtidig administrering av paklitaksel på farmakokinetikken til trastuzumab. Trastuzumab farmakokinetiske data fra studie M77004 hvor kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreft samtidig ble behandlet med trastuzumab, paklitaksel og doksorubicin ble sammenliknet med trastuzumab farmakokinetiske data i studier der trastuzumab ble administrert som monoterapi (H0649g) eller i kombinasjon med antracylin pluss cyclofosamid eller paklitaksel (studie H0648g). Sammenlikningen indikerte at det ikke var noen effekt av doksorubicin og paklitaksel på farmakokinetikken til trastuzumab.

Farmakokinetiske data fra studie H4613g/GO01305 antydte at karboplatin ikke påvirket farmakokinetikken til trastuzumab.

Samtidig administrering av anastrozol ser ikke ut til å påvirke farmakokinetikken til trastuzumab.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner /Prevensjon

Fertile kvinner skal anbefales å bruke sikker prevensjon under behandling med Herzuma og i 7 måneder etter at behandlingen er avsluttet (se pkt. 5.2).

Graviditet

Reproduksjonsstudier er utført på Cynomolgus-aper med doser opptil 25 ganger ukentlig human vedlikeholdsdose på 2 mg/kg trastuzumab intravenøs formulering. Nedsatt fertilitet eller fosterskade ble ikke observert. Overføring av trastuzumab via placenta ble observert under tidlig (dag 20-50 av drektigheten) og sen (dag 120-150 av drektigheten) fosterutviklingsperiode. Det er ikke kjent om trastuzumab kan påvirke reproduksjonsevnen. Da resultater fra reproduksjonsstudier på dyr ikke direkte kan overføres til menneske, skal trastuzumab ikke brukes under graviditet med mindre potensiell fordel for moren overgår potensiell risiko for fosteret.

Etter markedsføring er tilfeller av hemmet nyrevekst og/eller svekket nyrefunksjon hos fosteret forbundet med oligohydramniose, noen forbundet med fatal lungehypoplasi hos fosteret, rapportert hos gravide kvinner som får trastuzumab. Kvinner som blir gravide skal informeres om muligheten for fosterskader. Hvis en gravid kvinne behandles med Herzuma, eller hvis en pasient blir gravid ved bruk av Herzuma eller innen 7 måneder etter den siste dosen med Herzuma, bør det gjøres under tett oppfølging av et tverrfaglig team.

Amming

En studie utført på Cynomolgus-aper med doser opptil 25 ganger ukentlig human vedlikeholdsdose på 2 mg/kg trastuzumab intravenøs formulering fra dag 120 til 150 av drektigheten, viser at trastuzumab utskilles i melk etter fødselen. Eksponeringen for trastuzumab i livmoren og forekomst av trastuzumab i serum hos apeungene ble ikke funnet å forårsake noen bivirkninger på apeungenes vekst eller utvikling fra fødselen og til en måneds alder. Det er ikke kjent om trastuzumab utskilles i human brystmelk. Da humant IgG utskilles i brystmelk, og potensialet for skade på spedbarnet er ukjent, skal amming unngås ved behandling med Herzuma og i 7 måneder etter siste dose.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige fertilitetsdata.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Herzuma har en litenpåvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.8). Svimmelhet og søvnighet kan forekomme under behandling med Herzuma (se pkt. 4.8). Pasienter som utvikler infusjonsrelaterte symptomer (se pkt. 4.4) bør imidlertid frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner inntil symptomene avtar.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av bivirkningsprofilen

Blant de mest alvorlige og/eller vanlige bivirkningene rapportert ved bruk av trastuzumab per i dag, er nedsatt hjertefunksjon, infusjonsrelaterte reaksjoner, hematotoksitet (spesielt nøyтроpeni), infeksjoner og pulmonale bivirkninger.

Bivirkningstabell

I dette avsnittet er følgende frekvenskategorier benyttet: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

I tabell 1 finnes bivirkninger som har blitt rapportert i forbindelse med bruk av intravenøs trastuzumab alene eller i kombinasjon med kjemoterapi i pivotale kliniske studier og etter markedsføring.

Alle oppgitte frekvenstermer er basert på den høyeste prosentandelen sett i pivotale kliniske studier. I tillegg er frekvenstermer rapportert etter markedsføring inkludert i tabell 1.

Tabell 1: Bivirkninger rapportert med intravenøs trastuzumab som monoterapi eller i kombinasjon med kjemoterapi i pivotale kliniske studier (n = 8386) og etter markedsføring

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon	Svært vanlige
	Nasofaryngitt	Svært vanlige
	Nøytropen sepsis	Vanlige
	Cystitt	Vanlige
	Influenza	Vanlige
	Sinusitt	Vanlige
	Hudinfeksjon	Vanlige
	Rhinitt	Vanlige
	Øvre luftveisinfeksjon	Vanlige
	Urinveisinfeksjon	Vanlige
	Faryngitt	Vanlige
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Ondartet neoplasma progresjon	Ikke kjent
	Neoplasma progresjon	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Febril nøytropeni	Svært vanlige
	Anemi	Svært vanlige
	Nøytropeni	Svært vanlige
	Redusert antall hvite blodceller/leukopeni	Svært vanlige
	Trombocytopeni	Svært vanlige
	Hypoprotrombinemi	Ikke kjent
	Immun trombocytopeni	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet	Vanlige
	⁺ Anafylaktisk reaksjon	Sjeldne
	⁺ Anafylaktisk sjokk	Sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vektreduksjon/vekttap	Svært vanlige
	Anoreksi	Svært vanlige
	Tumorlysesyndrom	Ikke kjent
	Hyperkalemi	Ikke kjent
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet	Svært vanlige
	Angst	Vanlige
	Depresjon	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	¹ Tremor	Svært vanlige
	Svimmelhet	Svært vanlige
	Hodepine	Svært vanlige
	Parestesi	Svært vanlige
	Dysgeusi	Svært vanlige
	Perifer neuropati	Vanlige
	Hypertoni	Vanlige
	Somnolens	Vanlige
Øyesykdommer	Konjunktivitt	Svært vanlige
	Økt tåreflom	Svært vanlige
	Tørre øyne	Vanlige
	Papilleødem	Ikke kjent
	Netthinneblødning	Ikke kjent
Sykdommer i øre og labyrint	Døvhhet	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	¹ Redusert blodtrykk	Svært vanlige
	¹ Økt blodtrykk	Svært vanlige
	¹ Uregelmessige hjerterytme	Svært vanlige
	¹ Hjerteflutter	Svært vanlige
	Nedsatt ejeksjonfraksjon*	Svært vanlige

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
	⁺ Hjertesvikt (kongestiv)	Vanlige
	⁺ Supraventrikulær takyarytmi	Vanlige
	Kardiomyopati	Vanlige
	¹ Palpitasjon	Vanlige
	Perikardial effusjon	Mindre vanlige
	Kardiogent sjokk	Ikke kjent
	Galopp rytme	Ikke kjent
Karsykdommer	Hetetokter	Svært vanlige
	⁺ ¹ Hypotensjon	Vanlige
	Vasodilatasjon	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	⁺ Dyspné	Svært vanlige
	Hoste	Svært vanlige
	Neseblødning	Svært vanlige
	Rennende nese	Svært vanlige
	⁺ Pneumoni	Vanlige
	Astma	Vanlige
	Lungesykdom	Vanlige
	⁺ Pleural effusjon	Vanlige
	⁺ ¹ Tung pust (“wheezing”)	Mindre vanlige
	Pneumonitt	Mindre vanlige
	⁺ Lungefibrose	Ikke kjent
	⁺ Respiratorisk lidelse	Ikke kjent
	⁺ Respirasjonssvikt	Ikke kjent
	⁺ Lungeinfiltrasjon	Ikke kjent
	⁺ Akutt lungeødem	Ikke kjent
	⁺ Akutt lungesviktsyndrom (ARDS)	Ikke kjent
	⁺ Bronkospasme	Ikke kjent
	⁺ Hypoksi	Ikke kjent
	⁺ Nedsatt oksygenmetning	Ikke kjent
	Laryngealt ødem	Ikke kjent
	Ortopne	Ikke kjent
	Lungeødem	Ikke kjent
	Interstitiell lungesykdom	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige
	Oppkast	Svært vanlige
	Kvalme	Svært vanlige
	¹ Hovne lepper	Svært vanlige
	Abdominal smerte	Svært vanlige
	Dyspepsi	Svært vanlige
	Forstoppelse	Svært vanlige
	Stomatitt	Svært vanlige
	Hemorroider	Vanlige
	Munntørhet	Vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Hepatocellulær skade	Vanlige
	Hepatitt	Vanlige
	Redusert leverfunksjon	Vanlige
	Gulsott	Sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	Erytem	Svært vanlige
	Utslett	Svært vanlige
	¹ Hevelse i ansiktet	Svært vanlige
	Håravfall	Svært vanlige
	Neglforstyrrelser	Svært vanlige
	Palmar-plantar erytrodysestesi syndrom	Svært vanlige
	Akne	Vanlige

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
	Tørr hud	Vanlige
	Ekkymose	Vanlige
	Økt svetteproduksjon	Vanlige
	Makulopapulært utslett	Vanlige
	Kløe	Vanlige
	Onykoklase	Vanlige
	Dermatitt	Vanlige
	Elveblest	Mindre vanlige
	Angioødem	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Leddsmerter	Svært vanlige
	¹ Ømme muskler	Svært vanlige
	Myalgi	Svært vanlige
	Artritt	Vanlige
	Ryggsmerter	Vanlige
	Skjelettsmerter	Vanlige
	Muskelspasmer	Vanlige
	Nakkesmerter	Vanlige
	Smerter i ekstremitetene	Vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Nyresykdom	Vanlige
	Membranøs glomerulonefritt	Ikke kjent
	Glomerulonefropati	Ikke kjent
	Nyresvikt	Ikke kjent
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser	Redusert mengde amnionvæske	Ikke kjent
	Renal hypoplasi	Ikke kjent
	Pulmonær hypoplasi	Ikke kjent
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Brystbetennelse/mastitt	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni	Svært vanlige
	Brystsmerter	Svært vanlige
	Frysninger	Svært vanlige
	Kronisk utmattelse (fatigue)	Svært vanlige
	Influensalignende symptomer	Svært vanlige
	Infusjonsrelaterte reaksjoner	Svært vanlige
	Smerter	Svært vanlige
	Feber	Svært vanlige
	Slimhinnebetennelse	Svært vanlige
	Perifert ødem	Svært vanlige
	Uvelhet	Vanlige
	Ødem	Vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Kontusjon	Vanlige

⁺ Betegner bivirkninger som har blitt rapportert i tilknytning til dødelig utfall.

¹ Betegner bivirkninger som hovedsaklig er rapportert i tilknytning til infusjonsrelaterte reaksjoner. Spesifikk prosentandel for disse finnes ikke.

*Observert med kombinasjonsbehandling etter antracyklin og kombinert med taksaner.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nedsatt hjertefunksjon

Kongestiv hjertesvikt (NYHA klasse II – IV) er en vanlig bivirkning assosiert ved bruk av Herzuma og har blitt assosiert med dødelig utfall (se pkt. 4.4). Tegn og symptomer på hjertesvikt slik som dyspné, ortopné, hoste, lungeødem, S3 galopp eller nedsatt ejeksjonfraksjon er blitt observert hos pasienter behandlet med trastuzumab (se pkt. 4.4).

I 3 pivotale kliniske studier med adjuvant trastuzumab gitt i kombinasjon med kjemoterapi, var forekomsten av nedsatt hjertefunksjon (spesielt symptomatisk kongestiv hjertesvikt - CHF) grad 3/4 lik hos pasienter som fikk kjemoterapi alene (dvs. ikke fikk trastuzumab) og hos pasienter som fikk trastuzumab gitt etter et taksan (0,3–0,4 %). Frekvensen var høyest hos pasienter som fikk trastuzumab i kombinasjon med et taksan (2,0 %). Ved neoadjuvant behandling er erfaringen begrenset med hensyn på samtidig administrering av trastuzumab og antracyklinregime i lav dose (se pkt. 4.4).

Når trastuzumab ble administrert etter avsluttet adjuvant kjemoterapi ble hjertesvikt, NYHA klasse III - IV observert hos 0,6 % av pasientene i den ett-årige armen, etter en median oppfølgingstid på 12 måneder. I studie BO16348, etter en median oppfølgingstid på 8 år var forekomsten av alvorlig CHF (NYHA klasse III - IV) etter 1 år i trastuzumab-behandlingsarmen på 0,8 %, og raten av mild symptomatisk og asymptomatisk venstre ventrikkels dysfunksjon var 4,6 %.

Reversibiliteten av alvorlig CHF (definert som en sekvens av minst to etterfølgende LVEF verdier ≥ 50 % etter hendelsen) var tydelig for 71,4 % av pasientene behandlet med trastuzumab. Reversibiliteten av mild symptomatisk og asymptomatisk venstre ventrikkels dysfunksjon ble demonstrert for 79,5 % av pasientene. Omtrent 17 % av hendelsene relatert til hjertedysfunksjon oppstod etter avsluttet behandling med trastuzumab.

I de pivotale studiene ved metastaserende sykdom med trastuzumab intravenøs formulering varierte forekomsten av nedsatt hjertefunksjon mellom 9 % og 12 % da det ble gitt sammen med paklitaksel, sammenlignet med 1 %–4 % med paklitaksel alene. Ved monoterapi var frekvensen på 6 %–9 %. Den høyeste frekvensen av nedsatt hjertefunksjon ble sett hos pasienter som ble behandlet samtidig med trastuzumab og antracyklin/cyklofosfamid (27 %), og var signifikant høyere enn for antracyklin/cyklofosfamid (7 % - 10 %) alene. I en påfølgende studie med prospektiv oppfølging av hjertefunksjon, var forekomsten av symptomatisk kongestiv hjertesvikt på 2,2 % hos pasienter som fikk trastuzumab og docetaksel sammenlignet med 0 % hos pasienter som fikk docetaksel alene. De fleste pasientene (79 %) som utviklet nedsatt hjertefunksjon i disse studiene opplevde en forbedring ved medisinsk standardbehandling mot symptomatisk kongestiv hjertesvikt.

Infusjonsrelaterte reaksjoner, allergi-lignende reaksjoner og hypersensitivitet

Det er estimert at ca. 40 % av pasientene som er behandlet med trastuzumab vil oppleve en form for infusjonsrelatert reaksjon. Likevel er de fleste infusjonsrelaterte reaksjoner milde til moderate i intensitet (NCI-CTC graderingssystem) og pleier å oppstå tidlig i behandlingen, f.eks. i løpet av første, andre og tredje infusjon og avtar i hyppighet i de påfølgende infusjonene. Reaksjonene inkluderer frysninger, feber, dyspné, hypotensjon, tung pust (“wheezing”), takykardi, redusert oksygenmetning, respiratorisk lidelse, utslett, kvalme, oppkast og hodepine (se pkt. 4.4). Frekvensen av infusjonsrelaterte reaksjoner av alle typer varierte mellom studiene avhengig av indikasjon, metodikk for datainnsamlingen og om trastuzumab ble gitt samtidig med kjemoterapi eller som monoterapi.

Alvorlige anafylaktiske reaksjoner som krever umiddelbar intervensjon kan oppstå, vanligvis i løpet av enten den første eller andre infusjonen med trastuzumab (se pkt. 4.4), og har blitt assosiert med dødelig utfall.

Anafylaktiske reaksjoner har blitt observert i isolerte tilfeller.

Hematotoksisitet

Forekomst av febril nøyтроpeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni og nøyтроpeni er svært vanlig. Hyppigheten av hypoprotrombinemi er ikke kjent. Risikoen for nøyтроpeni kan være noe økt når trastuzumab administreres i kombinasjon med docetaksel etter antracyklinbehandling.

Lungetoksisitet

Alvorlige pulmonære bivirkninger forekommer i forbindelse med bruk av trastuzumab og har blitt

assosiert med et dødelig utfall. Dette inkluderer, men er ikke begrenset til, lunge-infiltrater, akutt lungesviktsyndrom (ARDS), pneumoni, pneumonitt, pleural effusjon, pustevansker, akutt lungeødem og respirasjonssvikt (se pkt. 4.4).

Detaljer vedrørende mål for risikominimering i overensstemmelse med EUs risikohåndteringsplan er presentert under advarsler og forsiktighetsregler (se pkt. 4.4).

Immunogenisitet

I neoadjuvant-adjuvant studien (BO22227) hos kvinner med tidlig brystkreft utviklet 10,1 % (30/296) av pasientene som ble behandlet med trastuzumab intravenøst, antistoffer mot trastuzumab, ved median oppfølging som oversteg 70 måneder. Nøytraliserende anti-trastuzumab antistoffer ble påvist i prøver fra 2 av 30 pasienter i behandlingsarmen med trastuzumab intravenøst.

Den kliniske relevansen av disse antistoffene er ikke kjent. Tilstedeværelse av anti-trastuzumab-antistoffer hadde ingen innvirkning på farmakokinetikken, effekten (bestemt av pCR [patologisk komplett respons] og hendelsesfri overlevelse [EFS]) og sikkerheten bestemt ved forekomsten av administrasjonsrelaterte reaksjoner av trastuzumab intravenøst.

Det finnes ingen data vedrørende immunogenisiteten av trastuzumab fra pasienter med ventrikkelfreft.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er ingen erfaring med overdosering i kliniske studier. Enkeltdoser større enn 10 mg/kg, med Herzuma alene, er ikke gitt i kliniske studier. En vedlikeholdsdose på 10 mg/kg hver tredje uke etter en startdose på 8 mg/kg har blitt undersøkt i en klinisk studie hos pasienter med metastaserende ventrikkelfreft. Doser opp til dette nivået ble godt tolerert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01FD01

Herzuma er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Trastuzumab er et rekombinant humanisert IgG1 monoklonalt antistoff mot den humane epidermale vekstfaktor-reseptor 2 (HER2). Økt forekomst av HER2 sees i 20 %–30 % av tilfellene av primær brystkreft. Studier av HER2-positivitetsrater ved ventrikkelfreft ved bruk av immunohistokjemi (IHC) og fluorescens *in situ*-hybridisering (FISH) eller kromogen *in situ*-hybridisering (CISH) har vist at det er en bred variasjon i HER2-positivitet som varierer fra 6,8 % til 34,0 % for IHC og 7,1 % til 42,6 % for FISH. Studier indikerer at brystkreftpasienter med tumorer med økt forekomst av HER2 har kortere sykdomsfri overlevelsestid enn pasienter med tumorer uten økt forekomst av HER2. Den ekstracellulære delen av reseptoren (ECD, p105) kan utskilles i blodet og måles i serum.

Virkningsmekanisme

Trastuzumab bindes med høy affinitet og spesifisitet til sub-domenet IV, en juxta-membran region av HER2 sitt ekstracellulære domene. Binding av trastuzumab til HER2 hemmer ligand-uavhengig HER2 signalisering og hindrer den proteolytiske spaltningen av det ekstracellulære domene, en aktiveringsmekanisme for HER2. Som et resultat har trastuzumab, både i *in vitro* forsøk og i dyreforsøk, vist å hemme proliferasjonen av humane tumorceller med økt forekomst av HER2. Dessuten er trastuzumab en potent påvirker av antistoff-avhengige cellemediert cytotoxisitet (ADCC). *In vitro* er trastuzumab-mediert ADCC påvist i høyere grad for kreftceller med økt forekomst av HER2 enn for kreftceller uten økt forekomst av HER2.

Påvisning av HER2-overuttrykk eller HER2-genamplifisering

Påvisning av HER2-overuttrykk eller HER2-genamplifisering ved brystkreft

Herzuma bør kun brukes til behandling av pasienter med tumorer som har økt forekomst av HER2 eller HER2 gen-amplifisering målt med en nøyaktig og validert metode. Økt forekomst av HER2 skal påvises ved hjelp av immuno-histokjemisk (IHC) basert vurdering av fiksert tumorvev (se pkt. 4.4). HER2 gen-amplifisering skal påvises ved hjelp av fluorescens *in situ* hybridisering (FISH) eller kromogen *in situ* hybridisering (CISH) på fikserte vevsprøver fra tumor. Pasienter er egnet for Herzuma-behandling dersom de viser høy HER2 forekomst, beskrevet som immuno-histokjemisk score 3+ eller positivt testresultat for FISH eller CISH.

For å sikre nøyaktige og reproducerbare resultater, må testingen foretas av spesialisert laboratorium med validerte testprosedyrer.

Anbefalt poengsystem for å evaluere IHC resultater er angitt i tabell 2:

Tabell 2: Anbefalt poengsystem for å evaluere IHC-fargingsmønstre ved brystkreft

Score	Fargingsmønster	Vurdering av HER2-overuttrykk
0	Ingen farging observert, eller membranfarging er observert i < 10 % av tumorcellene.	Negativ
1+	Svak, nesten usynlig membranfarging av > 10 % av tumorcellene. Bare deler av cellemembranene er farget.	Negativ
2+	Svak til moderat fullstendig membranfarging av > 10 % av tumorcellene.	Tvetydig
3+	Sterk fullstendig membranfarging av > 10 % av tumorcellene.	Positiv

FISH testen er vanligvis positiv hvis forholdet mellom HER2 gen-kopier og kromosom 17 er større enn eller lik 2, eller hvis det er mer enn 4 HER2 genkopier pr tumorcelle hvis kromosom 17 ikke benyttes som kontroll.

CISH testen er vanligvis positiv hvis det er mer enn 5 HER2 gen-kopier pr nukleus i mer enn 50 % av tumorcellene.

Det henvises til pakningsvedleggene for validerte FISH og CISH tester for fullstendig instruksjon om bruk og fortolkning av testresultater. Offisielle anbefalinger kan også foreligge.

For andre målemetoder som kan benyttes for bestemmelse av HER2 protein eller gen-amplifisering, bør analysene kun foretas i laboratorier som utfører validerte metoder i henhold til nyeste viten på området. Slike målemetoder må være klart presise og nøyaktige nok til å kunne påvise økt forekomst av HER2, og må kunne skille på om økt forekomst er moderat (i samsvar med 2+) eller stor (i samsvar med 3+).

Påvisning av økt forekomst av HER2 eller HER2-genamplifisering ved ventrikkeltkreft

Kun en nøyaktig og validert målemetode bør brukes til å påvise økt forekomst av HER2 eller HER2-gen-amplifisering. IHC anbefales som første testmetode. Ved tilfeller der status for HER2-gen-amplifisering også er nødvendig, må det brukes en teknikk basert på sølvfarging eller fluorescens *in situ* hybridisering (SISH eller FISH). SISH-teknologi anbefales imidlertid, for å muliggjøre en parallell evaluering av tumorhistologi og - morfologi. For å sikre validering av testprosedyrer samt nøyaktige og reproducerbare resultater må HER2-testing foretas i et laboratorium med medarbeidere som har erfaring med slike tester. Fullstendige instruksjoner for gjennomføring av målemetoden og tolking av resultatene bør hentes fra produktinformasjonen som leveres sammen med HER2-analysene som benyttes.

I ToGA-studien (BO18255) ble pasienter med tumorer som var enten IHC3+- eller FISH-positive definert som HER2-positive. Disse pasientene ble inkludert i studien. De gunstige effektene var, basert på resultatene av den kliniske studien, i stor grad begrenset til pasienter med høyeste nivå av HER2-protein-overekspressjon, definert som immuno-histokjemisk score 3+, eller immuno-histokjemisk score 2+ sammen med positivt FISH testresultat.

I en metode-sammenligningsstudie (studie D008548) ble en høy grad av samsvar (> 95 %) observert for SISH og FISH teknikker for påvisning av HER2 genamplifisering hos pasienter med ventrikelkreft.

Økt forekomst av HER2 skal påvises ved hjelp av immuno-histokjemisk (IHC) basert vurdering av fiksert tumorvev. HER2-genamplifisering skal påvises ved hjelp av *in situ*-hybridisering, ved bruk av enten SISH eller FISH på fiksert tumorvev.

Anbefalt poengsystem for å evaluere IHC-resultater er angitt i tabell 3:

Tabell 3: Anbefalt poengsystem for å evaluere IHC-fargingsmønstre ved ventrikelkreft

Score	Kirurgiske prøver – fargingsmønstre	Biopsiprøver – fargingsmønstre	Vurdering av HER2-overuttrykk
0	Ingen reaktivitet eller membranreaktivitet i < 10 % av cellene	Ingen reaktivitet eller membranreaktivitet i noen tumorceller	Negativ
1+	Svak / nesten usynlig membranreaktivitet i ≥ 10 % av cellene, reaktivitet kun i deler av cellemembranene	Tumorcelleklase med svak / nesten usynlig membranreaktivitet, uavhengig av prosentandel fargede tumorceller	Negativ
2+	Svak til moderat komplett, basolateral eller lateral membranreaktivitet i ≥ 10 % av tumorcellene	Tumorcelleklase med svak til moderat, komplett, basolateral eller lateral membranreaktivitet, uavhengig av prosentandel fargede tumorceller	Tvetydig
3+	Sterk komplett, basolateral eller lateral membranreaktivitet i ≥ 10 % av tumorcellene	Tumorcellekluster med en sterk komplett, basolateral eller lateral membranreaktivitet, uavhengig av prosentandel fargede tumorceller	Positiv

Generelt, er SISH- eller FISH -testen vanligvis positiv hvis forholdet mellom HER2-genkopier per tumorcelle og kromosom 17 er større enn eller lik 2.

Klinisk effekt og sikkerhet

Metastatisk brystkreft

Trastuzumab har blitt brukt i kliniske studier som monoterapi for pasienter med metastatisk brystkreft som har tumorer med overekspresjon av HER2 og som har feilet en eller flere ganger på kjemoterapiregimer for deres metastatiske sykdom (trastuzumab alene).

Trastuzumab har også blitt brukt i kombinasjon med paklitaksel eller docetaksel for behandlingen av pasienter som ikke har mottatt kjemoterapi for deres metastatiske sykdom. Pasienter som tidligere har mottatt antrasyclyn-basert adjuvant kjemoterapi ble behandlet med paklitaksel (175 mg/m² infusjon gitt over 3 timer) med eller uten *trastuzumab*. I registreringsstudien med docetaksel (100 mg/m² infusjon gitt over 1 time) med eller uten *trastuzumab*, hadde 60 % av pasientene mottatt tidligere antracyclin-basert adjuvant kjemoterapi. Pasienter ble behandlet med *trastuzumab* inntil progresjon av sykdommen.

Effekten av trastuzumab i kombinasjon med paklitaksel hos pasienter som ikke tidligere hadde mottatt adjuvant antracyclin har ikke blitt studert. Trastuzumab pluss docetaksel hadde imidlertid effekt hos pasienter enten de hadde mottatt tidligere adjuvant antracyclin eller ikke.

Testmetoden for HER2-overuttrykk som ble brukt til å bestemme om pasientene kunne inkluderes i de pivotale kliniske studiene for trastuzumab som monoterapi og trastuzumab pluss paklitaksel, var immunohistokjemisk farging av HER2 med de murine monoklonale antistoffene CB11 og 4D5 av fiksert materiale fra bryst-tumorer. Disse vevsprøvene ble fiksert med formalin eller Bouin's fikseringsvæske. Denne utprøvende kliniske studieanalysen ble utført i et sentralt laboratorium og vurdert på en skala fra 0 til 3+. Pasienter klassifisert med farging på skalaen 2+ eller 3+ ble inkludert, mens de med farging på skalaen 0 eller 1+ ble ekskludert. Over 70 % av pasientene som ble inkludert hadde 3+ overuttrykk. Dataene viste at nytten var større for de pasientene som hadde høyere nivå av HER2-overuttrykk (3+).

Hovedtestmetoden for å bestemme HER2-positivitet i den pivotale kliniske studien med docetaksel, med eller uten trastuzumab, var immunohistokjemi. En minoritet av pasientene ble testet med fluorescens *in-situ* hybridisering (FISH). I denne studien, hadde 87 % av pasientene sykdom som var IHC3+, og 95 % av pasientene inkludert hadde sykdom som var IHC3+ og/eller FISH-positiv.

Ukentlig dosering ved metastatisk brystkreft

Tabell 4 sammenfatter effektresultatene fra monoterapi og kombinasjonsbehandling:

Tabell 4: Effektresultater fra studier med monoterapi og kombinasjonsbehandling

Parameter	Monoterapi	Kombinasjonsbehandling			
	Trastuzumab ¹	Trastuzumab pluss paklitaksel ²	Paklitaksel ²	Trastuzumab pluss docetaksel ³	Docetaksel ³
	N = 172	N = 68	N = 77	N = 92	N = 94
Responstrate (95 % KI)	18 % (13-25)	49 % (36-61)	17 % (9-27)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Median varighet av respons (måneder) (95 % KI)	9,1 (5,6-10,3)	8,3 (7,3-8,8)	4,6 (3,7-7,4)	11,7 (9,3-15,0)	5,7 (4,6-7,6)
Median TTP (måneder) 95 % KI	3,2 (2,6-3,5)	7,1 (6,2-12,0)	3,0 (2,0-4,4)	11,7 (9,2-13,5)	6,1 (5,4-7,2)
Median overlevelse (måneder) (95 % KI)	16,4 (12,3-ne)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	31,2 (27,3-40,8)	22,74 (19,1-30,8)

TTP = tid til progresjon; “ne” angir at verdien ikke kunne beregnes eller ennå ikke var nådd.

¹ Studie H0649g: Undergruppe av ICH3+ pasienter

² Studie H0648g: Undergruppe av ICH3+ pasienter

³ Studie M77001: Fullstendig analyse (“intent-to-treat”), resultater etter 24 måneder

Kombinasjonsbehandling med trastuzumab og anastrozol

Trastuzumab er blitt undersøkt i kombinasjon med anastrozol som førstelinjebehandling av metastatisk brystkreft hos postmenopausale pasienter med HER2 overekspresjon og som er hormonreseptor positiv (dvs østrogenreseptor [ER] og/eller progesteronreseptor [PR]). Progresjonsfri overlevelse var doblet i trastuzumab pluss anastrozolarmen sammenliknet med anastrozol (4,8 måneder kontra 2,4 måneder). Andre parametere hvor forbedring ble sett for kombinasjonen var: totalrespons (16,5 % versus 6,7 %); “clinical benefit rate” (42,7 % versus 27,9 %); tid til progresjon (4,8 måneder versus 2,4 måneder). For tid til respons og responsvarighet kunne det ikke dokumenteres noen forskjell mellom armene. Median total overlevelse ble økt med 4,6 måneder hos pasientene i kombinasjonsarmen. Forskjellen var ikke statistisk signifikant, men mer enn halvparten av pasientene i anastrozolarmen byttet etter sykdomsprogresjon over til et regime hvor trastuzumab inngikk.

Dosering hver tredje uke ved metastatisk brystkreft

Effektdataene fra studiene med ikke-komparativ monoterapi og kombinasjonsbehandling er oppsummert i tabell 5:

Tabell 5: Effekteresultater fra studiene med ikke-komparativ monoterapi og kombinasjonsbehandling

Parameter	Monoterapi		Kombinasjonsbehandling	
	Trastuzumab ¹ N = 105	Trastuzumab ² N = 72	Trastuzumab pluss paklitaksel ³ N = 32	Trastuzumab pluss docetaksel ⁴ N = 110
Responsrate (95 % KI)	24 % (15-35)	27 % (14-43)	59 % (41-76)	73 % (63-81)
Median varighet av respons (måneders område)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
Median TTP (måneders (95 % KI)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11-16)
Median overlevelse (måneders (95 % KI)	ne	ne	ne	47,3 (32-ne)

TTP = tid til progresjon; "ne" indikerer at det ikke kunne estimeres eller ikke enda var nådd

¹ Studie WO16229: startdose på 8 mg/kg, etterfulgt av 6 mg/kg hver 3. uke

² Studie MO16982: startdose på 6 mg/kg ukentlig i 3 uker, etterfulgt av 6 mg/kg hver 3. uke

³ Studie BO15935

⁴ Studie MO16419

Målorgan for progresjon

Frekvensen av progresjon i lever var signifikant redusert hos pasienter behandlet med kombinasjonen av trastuzumab og paklitaksel, sammenlignet med paklitaksel alene (21,8 % versus 45,7 %; $p = 0,004$). Flere pasienter behandlet med trastuzumab og paklitaksel hadde progresjon i sentralnervesystemet enn de som ble behandlet med paklitaksel alene (12,6 % versus 6,5 %; $p = 0,377$).

Brystkreft i tidlig stadium (adjuvant)

Brystkreft i tidlig stadium er definert som primært invasivt karsinom i brystet, uten metastaser. Som adjuvant behandling ble trastuzumab undersøkt i 4 store multisenter, randomiserte studier.

- BO16348 studien var designet for å sammenligne ett og to år med trastuzumab-behandling hver 3. uke versus observasjon hos pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft etter kirurgi, etablert kjemoterapi og stråleterapi (hvis aktuelt). I tillegg ble det gjort en sammenligning av trastuzumab-behandling i to år versus ett år. Pasientene som var randomisert til trastuzumab fikk en initial startdose på 8 mg/kg, etterfulgt av 6 mg/kg hver tredje uke i enten ett år eller to år.
- NSABP B-31 og NCCTG N9831 studiene ble analysert samlet, og var designet for å undersøke den kliniske effekten av å kombinere trastuzumab-behandling i kombinasjon med paklitaksel etter doksorubicin og cyklofosamid (AC) kjemoterapi. NCCTG N9831 studien undersøkte også trastuzumab gitt sekvensielt, altså etter AC → paklitaksel (P) kjemoterapi hos pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft etter kirurgi.

- BCIRG 006 studien var designet for å undersøke kombinasjonen av trastuzumab-behandling med docetaxel, enten etter AC kjemoterapi eller i kombinasjon med docetaxel og karboplatin hos pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft etter kirurgi.

I HERA-studien var brystkreft i tidlig stadium begrenset til operabel, primær, invasiv adenokarsinom i brystet, med positive lymfeknuter i armhulen eller negative lymfeknuter i armhulen med tumorstørrelse på minst 1 cm i diameter.

I samleanalysen av studiene NSABP B-31 og NCCTG N9831, var brystkreft i tidlig stadium begrenset til kvinner med operabel, høy risiko brystkreft definert som HER2-positiv og positive lymfeknuter i armhulen eller HER2 positiv og negative lymfeknuter og høy risiko egenskaper (tumorstørrelse > 1 cm og østrogenreseptor (ER) negativ eller tumorstørrelse > 2 cm, uavhengig av hormonreseptorstatus).

I BCIRG 006 studien var HER2-positiv, brystkreft i tidlig stadium begrenset til enten lymfeknute positive eller lymfeknute negative pasienter med høy risiko (definert som negativ (pN0) lymfeknutestatus, og minst en av følgende faktorer: tumorstørrelse over 2 cm, østrogenreseptor og progesteronreseptor negativ, histologisk og/eller nukleær grad 2-3 eller alder < 35 år).

Effektdataene fra BO16348 studien etter 12 måneder* og 8 år** median oppfølgingstid er oppsummert i tabell 6:

Tabell 6: Effekresultater fra BO16348-studien

Parameter	Median oppfølgingstid 12 måneder*		Median oppfølgingstid 8 år**	
	Observasjon N = 1693	Trastuzumab 1 år N = 1693	Observasjon N = 1697***	Trastuzumab 1 år N = 1702***
Sykdomsfri overlevelse				
- antall pasienter med hendelse	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- antall pasienter uten hendelse	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
P-verdi versus observasjon	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio versus observasjon	0,54		0,76	
Residiv-fri overlevelse				
- antall pasienter med hendelse	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- antall pasienter uten hendelse	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
P-verdi versus observasjon	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio versus observasjon	0,51		0,73	
Avmålt sykdomsfri overlevelse				
- antall pasienter med hendelse	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- antall pasienter uten hendelse	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
P-verdi versus observasjon	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio versus observasjon	0,50		0,76	
Total overlevelse (død)				
- antall pasienter med hendelse	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- antall pasienter uten	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424

Parameter	Median oppfølgingstid 12 måneder*		Median oppfølgingstid 8 år**	
	Observasjon N = 1693	Trastuzumab 1 år N = 1693	Observasjon N = 1697***	Trastuzumab 1 år N = 1702***
hendelse				(83,7 %)
P-verdi versus observasjon		0,24	0,0005	
Hazard ratio versus observasjon		0,75	0,76	

*Ko-primært endepunkt av sykdomsfri overlevelse (DFS) ved 1 år versus observasjon møtte pre-definert statistisk grense

**Endelig analyse (inkludert crossover for 52 % av pasientene fra observasjonsarmen til trastuzumab)

*** Det er et avvik i total utvalgsstørrelse pga. et lite antall pasienter som ble randomisert etter cut-off datoen for 12-måneders median oppfølgingsanalyse

Effektresultatene fra interim effektanalysen krysset pre-spesifisert statistisk grense i protokollen ved sammenligning av 1 år med trastuzumab versus observasjon. Etter en median oppfølgingstid på 12 måneder, var hazard ratio (HR) for sykdomsfri overlevelse (DFS) lik 0,54 (95 % KI 0,44, 0, 67) som overføres til en absolutt nytteverdi i form av 2 års sykdomsfri overlevelse på 7,6 prosentpoeng (85,8 % versus 78,2 %) i favør av trastuzumab-gruppen.

En endelig analyse ble utført etter en median oppfølgingstid på 8 år, som viste at 1 års trastuzumab-behandling er assosiert med en 24 % risikoreduksjon i forhold til observasjon (HR = 0,76, 95 % KI 0,67, 0,86). Dette overføres til en absolutt nytteverdi i form av 8 års sykdomsfri overlevelse på 6,4 prosentpoeng i favør av 1 års trastuzumab-behandling.

I denne endelige analysen, viste forlenget trastuzumab-behandling over to år ingen ekstra nytteverdi fremfor behandling i 1 år [DFS HR i "intent to treat" (ITT) populasjonen for to år versus 1 år = 0,99 (95 % KI: 0,87, 1,13), p-verdi = 0,90 og OS HR = 0,98 (0,83, 1,15), p-verdi = 0,78]. Frekvensen av asymptomatisk hjertesvikt økte i den 2-årige behandlingsarmen (8,1 % versus 4,6 % i den 1-årige behandlingsarmen). Flere pasienter opplevde minst én grad 3 eller 4 bivirkning i den 2-årige behandlingsarmen (20,4 %) sammenlignet med den 1-årige behandlingsarmen (16,3 %).

I NSABP B-31 og NCCTG N9831 studiene ble trastuzumab administrert i kombinasjon med paklitaksel, etter AC kjemoterapi.

Doksorubicin gitt samtidig med cyklofosamid ble administrert slik:

- intravenøs bolus doksorubicin, 60 mg/ m², gitt hver tredje uke i 4 sykler.
- intravenøs cyklofosamid, 600 mg/ m² over 30 minutter, gitt hver tredje uke i 4 sykler.

Paklitaksel, i kombinasjon med trastuzumab, ble administrert slik:

- intravenøs paklitaksel - 80 mg/m² som en kontinuerlig intravenøs infusjon, gitt hver uke i 12 uker
- eller
- intravenøs paklitaksel - 175 mg/m² som en kontinuerlig intravenøs infusjon, gitt hver tredje uke i 4 sykler (dag 1 i hver syklus).

Effektresultatene fra samleanalysen av NSABP B-31 og NCCTG N9831 studiene, ved tidspunktet for den endelige analysen av DFS*, er oppsummert i tabell 7. Median oppfølgingstid var 1,8 år for pasienter i AC→P armen og 2,0 år for pasienter i AC→PH armen.

Tabell 7: Sammendrag av effektresultater fra samleanalysen av NCCTG 9831 og NSABP B31studiene ved tidspunktet for den endelige analysen av DFS*

Parameter	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	Hazard ratio vs AC→P (95 % KI) p-verdi
Sykdomsfri overlevelse Antall pasienter med hendelse (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001
Utvikling av fjernmetastaser Antall pasienter med hendelse	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p < 0,0001
Dødsfall: Antall pasienter med hendelse	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p = 0,014**

A: doksorubicin; C: cyklofosfamid; P: paklitaksel; H: trastuzumab

* Ved median oppfølgingstid på 1,8 år for pasienter i AC →P armen og 2,0 år for pasienter i AC→PH armen

** P-verdi for OS krysset ikke pre-spesifisert statistisk grense for sammenligning av AC →PH versus AC→P

For det primære endepunktet, sykdomsfri overlevelse (DFS), ga tillegg av trastuzumab til kjemoterapien paklitaksel en 52 % reduksjon i risiko for tilbakefall av sykdommen. Hazard ratioen fører videre til en absolutt effektforskjell ved 3 års sykdomsfri overlevelse på 11,8 prosentpoeng (87,2 % versus 75,4 %) i favør av AC→PH-armen (trastuzumab).

Ved sikkerhetsoppdatering etter 3,5-3,8 års median oppfølgingstid, bekrefter igjen en DFS analyse størrelsesordenen av effekt vist i den endelige analysen av DFS. Til tross for cross-over til trastuzumab i kontrollarmen, resulterte tillegg av trastuzumab til paklitaksel kjemoterapi i en 52 % redusert risiko for tilbakefall av sykdom. Tillegg av trastuzumab til paklitaksel kjemoterapi resulterte også i en 37 % redusert risiko for død.

Den endelige samleanalysen av OS i NSABP B-31 og NCCTG N9831-studiene ble utført da 707 dødsfall hadde inntruffet (median oppfølging på 8,3 år i AC→PH-gruppen). Behandling med AC →PH resulterte i en statistisk signifikant forbedring i OS sammenlignet med AC →P (stratifisert HR = 0,64, 95 % KI [0,55, 0,74], log-rank p-verdi < 0,0001). Etter åtte år ble overlevelse estimert til 86,9 % i AC →PH armen og 79,4 % i AC →P armen, en absolutt fordel på 7,4 % (95 % KI 4,9 %, 10,0 %).

De endelige OS resultatene fra samleanalysen av NSABP B-31 og NCCTG N9831 studiene er oppsummert i tabell 8 nedenfor:

Tabell 8: Endelig analyse av totaloverlevelse fra samleanalysen av NSABP B-31 og NCCTG N9831 studiene

Parameter	AC→P (N = 2032)	AC→PH (N = 2031)	P-verdi versus AC→P	Hazard ratio versus AC→P (95 % KI)
Dødsfall: Antall pasienter med hendelse (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

A: doksorubicin; C: cyklofosfamid; P: paklitaksel; H: trastuzumab

En analyse av DFS ble også utført samtidig med endelig analyse av OS fra samleanalysen for studiene NSABP B-31 og NCCTG N9831. De oppdaterte DFS analyseresultatene (stratifisert HR = 0,61; 95 % KI [0,54, 0,69]) viste en liknende DFS nytteverdi sammenlignet med den endelige primære DFS analysen, til tross for at 24,8 % av pasientene i AC→P armen krysset over til å motta trastuzumab. Etter 8 år var raten for sykdomsfri overlevelse estimert til å være 77,2 % (95 % KI: 75,4, 79,1) i AC→PH armen, en absolutt nytteverdi på 11,8 % sammenlignet med AC→P armen.

I BCIRG 006 studien ble trastuzumab administrert enten i kombinasjon med docetaksel, etter AC

kjemoterapi (AC→DH), eller i kombinasjon med docetaxel og karboplatin (DCarbH).

Docetaxel ble administrert slik:

- intravenøs docetaxel - 100 mg/m² som en intravenøs infusjon over 1 time, gitt hver tredje uke i 4 sykler (dag 2 av første docetaxel sykklus, så dag 1 for etterfølgende sykler)

eller

- intravenøs docetaxel - 75 mg/m² som en intravenøs infusjon over 1 time, gitt hver tredje uke i 6 sykler (dag 2 ved sykklus 1, så dag 1 i etterfølgende sykler)

som var etterfulgt av:

- karboplatin – dosert etter AUC = 6 mg/ml/minutt, administrert ved intravenøs infusjon over 30-60 minutter, gjentatt hver tredje uke i tilsammen seks sykler.

Trastuzumab ble administrert ukentlig i kombinasjon med kjemoterapi og deretter hver tredje uke i totalt 52 uker.

Effektresultatene fra BCIRG 006 er oppsummert i tabell 9 og 10. Median oppfølgingstid var 2,9 år i AC→D armen og 3,0 år i hver av AC→DH og DCarbH armene.

Tabell 9: Oversikt over effektanalyser BCIRG 006 AC→D versus AC→DH

Parameter	AC→D (N = 1073)	AC→DH (N = 1074)	Hazard ratio vs AC→D (95 % KI) p-verdi
Sykdomsfri overlevelse Antall pasienter med hendelse	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001
Utvikling av fjernmetastaser Antall pasienter med hendelse	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p < 0,0001
Dødsfall Antall pasienter med hendelse	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p = 0,0024

AC→D = doksorubicin pluss cyklofosamid, etterfulgt av docetaxel; AC→DH = doksorubicin pluss cyklofosamid, etterfulgt av docetaxel pluss trastuzumab; KI = konfidensintervall

Tabell 10: Oversikt over effektanalyser BCIRG 006 AC→D versus DCarbH

Parameter	AC→D (N = 1073)	DCarbH (N = 1074)	Hazard ratio vs AC→D (95 % KI) ^a
Sykdomsfri overlevelse Antall pasienter med hendelse	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Utvikling av fjernmetastaser Antall pasienter med hendelse	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p = 0,0008
Dødsfall Antall pasienter med hendelse	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p = 0,0182

AC→D = doksorubicin pluss cyklofosamid, etterfulgt av docetaxel; DCarbH = docetaxel, karboplatin og trastuzumab; KI = konfidensintervall

I BCIRG 006 studien viser hazard ratio for det primære endepunktet, sykdomsfri overlevelse, en absolutt effektforskjell ved 3 års sykdomsfri overlevelse, på 5,8 prosentpoeng (86,7 % versus 80,9 %) i favør av AC→DH (trastuzumab) armen og 4,6 prosentpoeng (85,5 % versus 80,9 %) i favør av DCarbH (trastuzumab) armen, sammenlignet med AC→D.

I BCIRG 006 studien, 213/1075 pasienter i DCarbH (TCH) armen, 221/1074 pasienter i AC→DH (AC→TH) armen, og 217/1073 i AC→D (AC→T) armen, hadde en "Karnofsky Karnofsky

funksjonsstatus ” ≤ 90 (enten 80 eller 90). Ingen forskjell i sykdomsfri overlevelse (DFS) ble konstatert i denne undergruppen av pasienter (hazard ratio = 1,16, 95 % KI [0,73, 1,83] for DCarbH (TCH) versus AC→D (AC→T); hazard ratio = 0,97, 95 % KI [0,60, 1,55] for AC→DH (AC→TH) versus AC→D).

I tillegg ble en post-hoc forsøksanalyse utført med dataene fra samleanalysen NSABP B-31/NCCTG N9831 og BCIRG006 studiene som sammenfattet sykdomsfri overlevelse og symptomatiske hjertehendelser og oppsummert i tabell 11:

Tabell 11: Resultater fra post-hoc forsøksanalyse utført med dataene fra samleanalysen NSABP B-31/NCCTG N9831* og BCIRG 006 studiene som sammenfattet sykdomsfri overlevelse og symptomatiske hjertehendelser

Parameter	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 og NCCTG N9831)	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Primære effektanalyser sykdomsfri overlevelse Hazard ratio (95 % KI) p-verdi	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
Langtidsoppfølging effektanalyser** sykdomsfri overlevelse Hazard ratio (95 % KI) p-verdi	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 forsøksanalyser med sykdomsfri overlevelse og symptomatiske hjertehendelser Langtidsoppfølging** hazard ratio (95 % KI)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

A: doksorubicin; C: cyklofosfamid; P: paklitaksel; D: docetaksel; Carb: karboplatin; H: trastuzumab

KI = konfidensintervall

* Ved tidspunktet for den endelige analysen av DFS. Median oppfølgingstid var på 1,8 år for pasienter i AC → P armen og 2,0 år for pasienter i AC→PH armen

** Median varighet av langtidsoppfølging for samlet analyse av kliniske studier var 8,3 år (område: 0,1 til 12,1) for AC → PH armen og 7,9 år (område: 0,0 til 12,2) for AC → P armen. Median varighet av langtidsoppfølging av BCIRG 006 studien var 10,3 år i både AC → D armen (område: 0,0 til 12,6) og DCarbH armen (område: 0,0 til 13,1), og var 10,4 år (område: 0,0 til 12,7) i AC → DH armen.

Brystkreft i tidlig stadium (neoadjuvant-adjuvant)

Så langt, finnes det ikke tilgjengelige resultater som sammenligner effekten av trastuzumab administrert med kjemoterapi i adjuvant behandling med det som er oppnådd i neoadjuvant/adjuvant behandling.

Den randomiserte multisenterstudien MO16432, ble utformet for å undersøke den kliniske effekten av trastuzumab administrert samtidig med neoadjuvant kjemoterapi som inkluderte både et antracyklin og et taksan, og etterfulgt av adjuvant trastuzumab, opp til en total behandlingsvarighet på ett år. Studien rekrutterte pasienter med nylig diagnostisert lokalavansert (stadium III) eller inflammatorisk brystkreft. Pasienter med HER2+ tumor ble randomisert til å få enten neoadjuvant kjemoterapi samtidig med neoadjuvant-adjuvant trastuzumab, eller neoadjuvant kjemoterapi alene.

I MO16432 studien ble trastuzumab (8 mg/kg startdose, etterfulgt av 6 mg/kg vedlikeholdsdose hver 3. uke) administrert samtidig med 10 sykluser neoadjuvant kjemoterapi. Denne kjemoterapien

var som følger:

- Doksorubicin 60 mg/m² og paklitaksel 150 mg/m², administrert hver 3. uke i 3 sykluser,

etterfulgt av

- Paklitaksel 175 mg/m² administrert hver 3. uke i 4 sykluser,

etterfulgt av

- CMF på dag 1 og 8 hver 4. uke i 3 sykluser

som etter kirurgi ble etterfulgt av

- tilleggssykluser av adjuvant trastuzumab (for å komplettere ett års behandling)

Effektresultatene fra studie MO16432 er oppsummert i tabell 12. Gjennomsnittlig varighet av oppfølging i trastuzumab-armen var 3,8 år.

Tabell 12: Effektresultater fra MO16432

Parameter	Kjemo + trastuzumab (n = 115)	Kun kjemo (n = 116)	
Hendelsefri overlevelse			Hazard ratio (95 % KI)
Antall pasienter med hendelse	46	59	0,65 (0,44, 0,96) p = 0,0275
Komplett histo-patologisk respons* (95 % KI)	40 % (31,0, 49,6)	20,7 % (13,7, 29,2)	P = 0,0014
Totaloverlevelse			Hazard ratio (95 % KI)
Antall pasienter med hendelse	22	33	0,59 (0,35, 1,02) p = 0,0555

* definert som fravær av enhver invasiv kreft både i brystet og i lymfeknuter i armhulen

En absolutt nytteverdi på 13 prosentpoeng i favør av trastuzumab-armen var estimert i form av 3-års hendelsefri overlevelseshastighet (65 % versus 52 %).

Metastatisk ventrikkeltkreft

Trastuzumab er blitt undersøkt i en randomisert, åpen fase III-studie, ToGA (BO18255), i kombinasjon med kjemoterapi versus kjemoterapi alene.

Kjemoterapi ble administrert slik:

- kapecitabin - 1000 mg/m² oralt to ganger daglig i 14 dager hver 3. uke gjennom 6 sykluser (ettermiddag dag 1 til morgen dag 15 i hver syklus)

eller

- intravenøs 5-fluorouracil - 800 mg/m²/dag som kontinuerlig intravenøs infusjon i løpet av 5 dager, gitt hver 3. uke gjennom 6 sykluser (dag 1 til 5 i hver syklus)

Begge ble administrert sammen med:

- cisplatin - 80 mg/m² hver 3. uke gjennom 6 sykluser på dag 1 av hver syklus.

Effektresultatene fra BO18225 studien er oppsummert i tabell 13:

Tabell 13: Effektresultater fra BO18225

Parameter	FP N = 290	FP+H N = 294	HR (95 % KI)	p-verdi
Total overlevelse, median måneder	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Progresjonsfri overlevelse, median måneder	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Tid til sykdomsprogresjon, median måneder	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
Total responsrate,%	34,5 %	47,3 %	1,70 ^a (1,22, 2,38)	0,0017
Varighet av responsen, median måneder	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	< 0,0001

FP+H: Fluoropyrimidin/cisplatin + trastuzumab

FP: Fluoropyrimidin/cisplatin

^a Oddsratio

Pasienter som var tidligere ubehandlet for HER2-positiv, inoperabel, lokal, avansert eller residiv og/eller metastatisk adenocarcinom i magen eller den gastrosofageale overgangen og ikke var mottagelige for kurativ behandling, ble rekruttert til studien. Primært endepunkt var total overlevelse, definert som tid fra dato for randomisering til dato for død av enhver årsak. Ved analysetidspunktet var totalt 349 randomiserte pasienter døde: 182 pasienter (62,8 %) i kontrollarmen og 167 pasienter (56,8 %) i behandlingsarmen. Flesteparten av dødsfallene skyldtes hendelser relatert til den underliggende kreftsykdommen.

Post-hoc subgruppeanalyser indikerte at positiv behandlingseffekt i stor grad er begrenset til måltumorer med høyere nivå av HER2-protein (IHC 2+/FISH+ eller IHC 3+). Median total overlevelse for gruppen med høy ekspresjon av HER2, var 11,8 måneder versus 16 måneder, HR 0,65 (95 % KI 0,51-0,83) og median progresjonsfri overlevelse var 5,5 måneder versus 7,6 måneder, HR 0,64 (95 % KI 0,51-0,79) for henholdsvis FP versus FP+H. For total overlevelse var HR 0,75 (95 % KI 0,51-1,11) i IHC 2+/FISH+ -gruppen og HR var 0,58 (95 % KI 0,41–0,81) i IHC 3+/FISH+ - gruppen.

I en undersøkende subgruppe-analyse utført i ToGA- studien (BO18255) var det tilsynelatende ingen fordel for total overlevelse ved tillegg av trastuzumab hos pasienter med ECOG PS 2 ved initial [HR 0,96 (95 % KI 0,51-1,79)], ikke målbar [HR 1,78 (95 % KI 0,87-3,66)] og lokal avansert sykdom [HR 1,20 (95 % KI 0,29-4,97)].

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med trastuzumab i alle undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved bryst- og ventrikkeltkreft (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatriisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til trastuzumab ble undersøkt i en populasjonsanalyse på samlede farmakokinetiske data fra totalt 1582 personer, inkludert pasienter med HER2 positiv metastatisk brystkreft (MBC), brystkreft i tidlig stadium (EBC), avansert ventrikkeltkreft (AGC) eller andre krefttyper, og friske frivillige i 18 fase I, II og III studier som fikk trastuzumab intravenøst. En to-kompartiment modell med parallell lineær og ikke-lineær eliminering fra det sentrale kompartimentet beskrev konsentrasjon-tidsprofilen for trastuzumab. På grunn av ikke-lineær eliminering, økte total clearance med redusert konsentrasjon. Derfor kunne ingen fast verdi for halveringstiden av trastuzumab utledes. MBC- og EBC pasienter hadde lignende farmakokinetiske parametre (f.eks clearance [CL], det sentrale kompartimentvolumet [V_c] og populasjonspredikert eksponering ved likevekt (steady-state) (C_{min}, C_{max} og AUC). Lineær clearance var 0,136 liter/dag for MBC,

0,112 liter/dag for EBC og 0,176 liter/dag for AGC. De ikke-lineære eliminasjons- parameterverdiene var 8,81 mg/dag til for maksimal eliminasjonshastighet (V_{max}) og 8,92 mikrog/milliliter for til Michaelis - Menten konstant (K_m) for MBC-, EBC- og AGC-pasienter. Volumet på det sentrale kompartiment var 2,62 liter for pasienter med MBC og EBC, og 3,63 liter for pasienter med AGC. I den endelige farmakokinetiske populasjonsanalysemodellen, ble kroppsvekt, serum aspartataminotransferase og albumin, i tillegg til type primær tumor, identifisert som statistisk signifikante kovariater som påvirker eksponeringen av trastuzumab. Omfanget av effekten av disse variablene på trastuzumabeksponering antyder imidlertid at det er usannsynlig at disse kovariatene har en klinisk relevant effekt på trastuzumabkonsentrasjoner.

Predikerte farmakokinetiske eksponeringsverdier i populasjonen (median med 5-95 percentiler) og farmakokinetiske parameterverdier ved klinisk relevante konsentrasjoner (C_{max} og C_{min}) for MBC-, EBC- og AGC-pasienter, behandlet med de godkjente doseringsregimene (ukentlig og hver tredje uke), er vist i tabell 14 (syklus 1), tabell 15 (steady-state) og tabell 16 (PK parametre) nedenfor.

Tabell 14: Populasjonspredikert farmakokinetisk eksponeringsverdi i syklus 1 (median med 5-95 percentiler) for intravenøse trastuzumab-doseringsregimer i MBC, EBC og AGC pasienter

Regime	Primær tumortype	N	C_{min} (mikrog/ml)	C_{max} (mikrog/ml)	AUC _{0-21 dager} (mikrog x dag/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg hver 3. uke	MBC	805	28,7 (2,9-46,3)	182 (134-280)	1376 (728-1998)
	EBC	390	30,9 (18,7-45,5)	176 (127-227)	1390 (1039-1895)
	AGC	274	23,1 (6,1-50,3)	132 (84,2-225)	1109 (588-1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg én gang ukentlig	MBC	805	37,4 (8,7-58,9)	76,5 (49,4-114)	1073 (597-1584)
	EBC	390	38,9 (25,3-58,8)	76,0 (54,7-104)	1074 (783-1502)

Tabell 15: Populasjonspredikerte farmakokinetiske eksponeringsverdier ved likevekt (med 5-95 persentiler) for intravenøse trastuzumab-doseringsregimer i MBC, EBC og AGC pasienter.

Regime	Primær tumortype	N	$C_{min,ss}$ (mikrog/ml)	$C_{max,ss}$ (mikrog/ml)	AUC _{ss, 0-21 dager} (mikrog x dag/ml)	Tid til likevekt *** («steady-state») (uke)
8 mg/kg + 6 mg/kg hver 3. uke	MBC	805	44,2 (1,8-85,4)	179 (123-266)	1736 (618-2756)	12
	EBC	390	53,8 (28,7-85,8)	184 (134-247)	1927 (1332-2771)	15
	AGC	274	32,9 (6,1-88,9)	131 (72,5-251)	1338 (557-2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg én gang ukentlig	MBC	805	63,1 (11,7-107)	107 (54,2-164)	1710 (581-2715)	12
	EBC	390	72,6 (46-109)	115 (82,6-160)	1893 (1309-2734)	14

* $C_{min,ss}$ = C_{min} ved likevekt («steady-state»)

** $C_{max,ss}$ = C_{max} ved likevekt

***tid til 90 % av likevekt

Tabell 16: Populasjonspredikerte farmakokinetiske parameterverdier ved likevekt («steady-state») for intravenøse trastuzumab-doseringsregimer i MBC, EBC og AGC pasienter.

Regime	Primær tumortype	N	Total CL range fra $C_{max,ss}$ til $C_{min,ss}$ (liter/dag)	$t_{1/2}$ range fra $C_{max,ss}$ til $C_{min,ss}$ (dag)
8 mg/kg + 6 mg/kg hver 3. uke	MBC	805	0,183-0,302	15,1-23,3
	EBC	390	0,158-0,253	17,5-26,6
	AGC	274	0,189-0,337	12,6-20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg én gang ukentlig	MBC	805	0,213-0,259	17,2-20,4
	EBC	390	0,184-0,221	19,7-23,2

Trastuzumab utvasking

Utvaskingsperioden for trastuzumab ble undersøkt etter intravenøs administrering én gang ukentlig eller hver tredje uke ved bruk av farmakokinetisk populasjonsmodell. Resultatene av disse simuleringene indikerte at minst 95 % av pasientene vil nå konsentrasjoner som er < 1 mikrog/ml (ca. 3 % av populasjonen predikerte $C_{min,ss}$, eller ca. 97 % utvasking) innen 7 måneder.

Sirkulerende utskilt HER2 ECD (HER2 extracellular domain)

Utforskende analyser av kovariater med informasjon fra bare en undergruppe av pasienter antyder at pasienter med større utskilt HER2-ECD nivå hadde raskere ikke-lineær clearance (lavere K_m) ($p < 0,001$). Det var en korrelasjon mellom utskilt antigen og ASAT-nivå; deler av virkningen av utskilt antigen på clearance kan ha blitt forklart av ASAT-nivåene.

Baseline-nivå av utskilt HER2-ECD observert hos MGC pasienter var sammenlignbar med de hos MBC og EBC pasienter. Ingen tilsynelatende påvirkning på utskillelse av trastuzumab ble observert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det ble ikke observert funn i studier på akutt toksisitet, eller multidose-relatert toksisitet i studier av opptil 6 måneders varighet. Reproduksjonstoksiske eller teratogene effekter, effekter på fertilitet hos hunner eller toksisitet i sene fosterstadier er heller ikke observert. Hersuma er ikke genotoksisk. En studie med trehalose, et viktig hjelpestoff i legemiddelformuleringen, viste ingen tegn til toksisitet.

Det er ikke utført noen langtidsstudier på dyr for å undersøke Herzumas karsinogene potensiale eller for å bestemme eventuelle effekter på fertilitet hos menn.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

L-histidinhydroklorid
L-histidin
 α,α -trehalose dihydrat
polysorbat 20

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes eller fortynnes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

Dette legemidlet må ikke fortynnes med glukoseoppløsning, da dette vil forårsake aggregering av proteinet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

6 år.

Aseptisk rekonstituering og fortynning

Etter aseptisk tilberedning med sterilt vann til injeksjonsvæsker er den rekonstituerte oppløsningens kjemiske og fysikalske stabilitet vist i 7 dager ved 2 °C - 8 °C.

Etter aseptisk fortynning i polyvinylklorid-, polyetylen- eller polypropylen-posere med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon er kjemisk og fysikalsk stabilitet av Herzuma vist i opp til 30 dager ved 2 °C - 8 °C, og 24 timer ved temperatur som ikke overstiger 30 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør ferdig tilberedt oppløsning, og Herzuma infusjonsoppløsning, brukes umiddelbart. Dersom oppløsningen ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser før bruk brukerens ansvar, og vil normalt ikke være mer enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C, med mindre rekonstituering og fortynning har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Rekonstituert oppløsning skal ikke fryses.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3 og 6.6.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Herzuma 150 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Et 20 ml hetteglass av klart type I-glass med fluroTec-belagt butylgummipropp, inneholdende 150 mg trastuzumab.

Hver pakning inneholder ett hetteglass.

Herzuma 420 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Et 50 ml hetteglass av klart type I-glass med butylgummipropp, inneholdende 420 mg trastuzumab.

Hver pakning inneholder ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Relevant aseptisk teknikk skal benyttes ved rekonstituering og fortynning. Det må utvises forsiktighet for å sikre steriliteten av tilberedte oppløsninger. Siden legemidlet ikke inneholder antimikrobielle konserveringsmidler eller bakteriostatisk substanser må det benyttes aseptisk teknikk.

Aseptisk tilberedning, håndtering og oppbevaring

Aseptisk håndtering må sikres ved tilberedning av infusjonen. Tilberedningen skal:

- utføres under aseptiske forhold av opplært personell i henhold til retningslinjer for god praksis, spesielt med hensyn til aseptisk tilberedning av parenterale legemidler.

- utføres i LAF-benk eller biologisk sikkerhetsskap og ved bruk av standard forholdsregler for sikker håndtering av intravenøse midler.
- etterfølges av egnet oppbevaring av tilberedt oppløsning til intravenøs infusjon, for å sikre at aseptiske forhold opprettholdes.

Herzuma 150 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass med Herzuma skal løses opp i 7,2 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker (dette følger ikke med i pakningen). Bruk av andre oppløsningsmidler må unngås. Dette gir 7,4 ml oppløsning. Oppløsningen er til engangsbruk. Den inneholder ca. 21 mg/ml trastuzumab og har pH på ca. 6,0. Et overskuddsvolum på 4 % sikrer at den angitte dosen på 150 mg kan trekkes ut fra hvert hetteglass.

Herzuma 420 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass med Herzuma skal løses opp i 20 ml vann til injeksjonsvæsker (dette følger ikke med i pakningen). Bruk av andre oppløsningsmidler må unngås. Dette gir 21 ml oppløsning. Oppløsningen er til engangsbruk. Den inneholder ca. 21 mg/ml trastuzumab og har pH på ca. 6,0. Et overskuddsvolum på 4 % sikrer at den angitte dosen på 420 mg kan trekkes ut fra hvert hetteglass.

Herzuma bør håndteres forsiktig ved tilberedningen. Risting kan gi skumdannelser, som kan skape problemer når oppløsningen skal trekkes opp av hetteglasset.

Tilberedt oppløsning skal ikke fryses.

Instruksjoner for aseptisk rekonstituering

- 1) Bruk en steril kanyle. Injiser sakte korrekt mengde (som angitt over) vann til injeksjonsvæsker inn i hetteglasset som inneholder lyofilisert Herzuma. Rett strålen direkte mot lyofilisatet.
- 2) Sving forsiktig på hetteglasset slik at lyofilisatet løses opp. RYST IKKE!

Svak skumdannelse ved oppløsning er ikke uvanlig. La hetteglasset stå i ro i omtrent 5 minutter. Ferdig tilberedt oppløsning av Herzuma gir en fargeløs til blekgul gjennomsiktig oppløsning, uten synlige partikler.

Instruksjoner for aseptisk fortynning av rekonstituert oppløsning

Bestem volumet på oppløsningen som trengs:

- Basert på en startdose på 4 mg trastuzumab/kg kroppsvekt, eller en etterfølgende ukentlig dose på 2 mg trastuzumab/kg kroppsvekt:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Kroppsvekt (kg)} \times \text{dose (4 mg/kg startdose eller 2 mg/kg vedlikeholdsdose)}}{21 \text{ (mg/ml, konsentrasjonen i tilberedt oppløsning)}}$$

- Basert på en startdose på 8 mg trastuzumab/kg kroppsvekt, eller en etterfølgende dose hver 3. uke på 6 mg trastuzumab/kg kroppsvekt:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Kroppsvekt (kg)} \times \text{dose (8 mg/kg startdose eller 6 mg/kg vedlikeholdsdose)}}{21 \text{ (mg/ml, konsentrasjonen i tilberedt oppløsning)}}$$

Det beregnede antall ml trekkes ut av hetteglasset ved bruk av steril kanyle og sprøyte og tilsettes en infusjonspose med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning. Oppløsninger som inneholder glukose må ikke brukes (se pkt. 6.2). For å unngå skumdannelse blandes løsningen ved å vende posen forsiktig.

Parenterale legemidler bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging før bruk.

Det er ikke observert uforlikeligheter med Herzuma og polyvinylklorid-, polyetylen- eller

polypropylen-posen.

Herzuma er kun til engangsbruk, da preparatet ikke inneholder konserveringsmiddel. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
1062 Budapest
Ungarn

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1257/001
EU/1/17/1257/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 9. februar 2018
Dato for siste fornyelse: 9. desember 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG
BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

CELLTRION INC.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
REPUBLIKKEN KOREA

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
IRLAND

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Tyskland

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Frankrike

Kymos S.L.
Ronda Can Fatjó 7B
(Parque Tecnológico del Vallès)
Cerdanyola del Vallès,
08290 Barcelona,
Spania

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Herzuma 150 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
trastuzumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglasset inneholder 150 mg trastuzumab. Etter tilberedning inneholder 1 ml konsentrat 21 mg trastuzumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-histidinhydroklorid, L-histidin, polysorbat 20, α,α -trehalose dihydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG-VEI(ER)

Til intravenøs bruk kun etter oppløsning og fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
1062 Budapest
Ungarn

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1257/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Herzuma 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER ETIKETT HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Herzuma 150 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
trastuzumab
Kun til intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER
--

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Herzuma 420 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
trastuzumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglasset inneholder 420 mg trastuzumab. Etter tilberedning inneholder 1 ml konsentrat 21 mg trastuzumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-histidinhydroklorid, L-histidin, polysorbat 20, α,α -trehalose dihydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intravenøs bruk kun etter oppløsning og fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
1062 Budapest
Ungarn

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1257/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Herzuma 420 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER ETIKETT HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Herzuma 420 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
trastuzumab
Kun til intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER
--

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Herzuma 150 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning trastuzumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Herzuma er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du gis Herzuma
3. Hvordan du gis Herzuma
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Herzuma
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Herzuma er og hva det brukes mot

Herzuma inneholder virkestoffet trastuzumab, som er et monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer binder seg til spesifikke proteiner eller antigener. Trastuzumab er laget for å binde seg selektivt til et antigen som kalles human epidermal vekstfaktor reseptor 2 (HER2). HER2 finnes i store mengder på overflaten av enkelte kreftceller og stimulerer veksten av disse. Når Herzuma bindes til HER2, stopper det veksten av slike kreftceller og medfører at de dør.

Legen din kan forskrive Herzuma for behandling av brystkreft og ventrikkeltkreft når:

- du har brystkreft i tidlig stadium, med høye verdier av et protein som kalles HER2.
- du har metastaserende brystkreft (brystkreft som har spredd seg fra den opprinnelige svulsten) med høye HER2-verdier. Herzuma kan forskrives i kombinasjon med cellegiftene paklitaksel eller docetaksel som førstelinjebehandling mot brystkreft med spredning eller det kan forskrives alene dersom annen behandling ikke har gitt ønsket resultat. Det brukes også i kombinasjon med legemidler som kalles aromatasehemmere ved behandling av pasienter med høye HER2-verdier og hormonreseptorpositiv metastatisk brystkreft (kreft som er følsom for kvinnelige kjønnshormoner).
- du har metastatisk ventrikkeltkreft med høye HER2-verdier, i kombinasjon med kapecitabin eller 5-fluorouracil, som er andre legemidler mot kreft.

2. Hva du må vite før du gis Herzuma

Bruk ikke Herzuma dersom:

- du er allergisk overfor trastuzumab, proteiner fra mus eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du på grunn av kreften har alvorlige pustevansker i hvile, eller dersom du trenger oksygentilførsel.

Advarsler og forsiktighetsregler

Legen din vil ha nøye oppsyn med behandlingen din.

Hjerteundersøkelser

Behandling med Herzuma alene eller med et taksan kan påvirke hjertet, spesielt hvis du noen gang har brukt et antracyklin (taksaner og antracykliner er to andre typer legemidler brukt til å behandle kreft). Effektene kan være moderat til alvorlige og kan forårsake død. Hjertefunksjonen din vil derfor bli undersøkt før, i løpet av (hver tredje måned) og etter (opptil to til fem år) behandlingen med Herzuma. Hvis du utvikler tegn på hjertesvikt (dvs. at hjertet ikke pumper blodet tilfredsstillende) kan det hende at hjertefunksjonen kontrolleres oftere (hver sjette til åttende uke), og du kan få behandling for hjertesvikt, eller du kan være nødt til å stoppe behandlingen med Herzuma.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du gis Herzuma dersom:

- du har hatt hjertesvikt, hjerte-kar sykdom, hjerteklapp (hertelyder), høyt blodtrykk, har tatt eller for tiden tar legemidler mot høyt blodtrykk.
- du noen gang har blitt behandlet med et legemiddel som kalles doksorubicin eller epirubicin (legemidler som brukes til behandling av kreft). Disse legemidlene (eller andre antracykliner) kan skade hjertemuskelen og øke risikoen for hjerteproblemer med trastuzumab.
- du er kortpustet, spesielt hvis du for tiden bruker et taksan. Trastuzumab kan gi pustevansker, spesielt første gang det gis. Dette kan være mer alvorlig dersom du allerede er kortpustet. I svært sjeldne tilfeller har pasienter, som allerede før behandlingen hadde alvorlige pusteproblemer, dødd når de har fått trastuzumab.
- du noen gang har mottatt annen behandling mot kreft.

Hvis du får Herzuma i kombinasjon med noen andre legemidler for å behandle kreft, slik som paklitaksel, docetaksel, en aromatasehemmer, kapecitabin, 5-fluorouracil eller cisplatin, bør du også lese pakningsvedleggene for disse legemidlene.

Barn og ungdom

Herzuma anbefales ikke til personer under 18 år.

Andre legemidler og Herzuma

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det kan ta inntil 7 måneder før Herzuma er utskilt fra kroppen. Du bør derfor fortelle legen din, apotek eller sykepleier at du har fått Herzuma hvis du begynner med en annen medisin før det er gått 7 måneder etter at behandlingen ble avsluttet.

Graviditet

- Informer lege, apotek eller sykepleier før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Du skal bruke sikker prevensjon under behandlingen med Herzuma og i minst 7 måneder etter at behandlingen er avsluttet.
- Legen din vil informere om fordeler og ulemper ved Herzuma-behandling under graviditet. I sjeldne tilfeller er det sett en reduksjon i mengden fostervann som omgir fosteret i fostersekken hos gravide kvinner som får Herzuma. Denne tilstanden kan være skadelig for fosteret og har blitt forbundet med svekket utvikling av lungene, noe som kan føre til fosterdød.

Amming

Amming skal opphøre under Herzuma-behandling og i 7 måneder etter siste dose med Herzuma, siden

Herzuma kan skilles ut i morsmelk og overføres til barnet ditt.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Herzuma kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Dersom du under behandling opplever svimmelhet, søvnighet, frysninger eller feber, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner før disse symptomene blir borte.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, det vil si i hovedsak natriumfri..

3. Hvordan du gis Herzuma

Før behandlingen starter vil legen din bestemme mengden HER2 i svulsten. Kun pasienter som har en stor mengde HER2, vil bli behandlet med Herzuma. Herzuma skal bare gis av en lege eller sykepleier. Legen din vil forskrive en dosering og et behandlingsregime spesielt for **deg**. Herzuma doseres etter kroppsvekt.

Herzuma intravenøs formulering gis som en intravenøs infusjon (drypp) direkte i en blodåre. Den første dosen vil bli gitt over 90 minutter og du vil være under observasjon av helsepersonell når du får den, i tilfelle du opplever bivirkninger. Dersom startdosen tolereres godt, kan påfølgende doser gis over 30 minutter (se avsnitt 2 under "Advarsler og forsiktighetsregler"). Hvor mange infusjoner du skal få, vil avgjøres etter hvert som man ser resultatene av behandlingen. Legen din vil diskutere dette med deg.

For å unngå medisineringsfeil er det viktig å sjekke etiketten på hetteglasset for å sikre at legemidlet som tilberedes og gis er Herzuma (trastuzumab), og ikke et annet legemiddel som inneholder trastuzumab (f.eks trastuzumabemtansin eller trastuzumabderukstekan)..

Ved tidlig brystkreft, metastatisk brystkreft og metastatisk ventrikkelkreft gis Herzuma hver 3. uke. Herzuma kan også gis én gang i uken ved metastatisk brystkreft (brystkreft som har spredd seg fra den opprinnelige svulsten).

Dersom du avbryter behandling med Herzuma

Du må ikke slutte å bruke dette legemidlet uten å snakke med legen din først. Alle doser bør tas til rett tid hver uke eller hver tredje uke (avhengig av doseringsplanen din). Dette bidrar til at legemidlet fungerer best mulig.

Det kan ta opptil 7 måneder å fjerne Herzuma fra kroppen din. Derfor kan legen bestemme seg for å fortsette å sjekke hjertefunksjonen din, selv etter at du er ferdig med behandlingen.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Noen av disse bivirkningene kan være alvorlige og kreve behandling på sykehus.

Under behandling med Herzuma-infusjon kan reaksjoner som frysninger, feber og andre influensaliknende symptomer forekomme. Disse symptomene er svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer). Andre infusjonsbetingede reaksjoner er: kvalme, brekninger, smerter, økt muskelspenning og skjelving, hodepine, svimmelhet, pustevansker, høyt eller lavt blodtrykk, hjerterytmeforstyrrelser (hjerterbank, hjerteflimmer eller uregelmessige hjerteslag), hevelse i ansikt og lepper, utslett og utmattelse. Noen av disse symptomene kan være alvorlige og noen pasienter har dødd (se avsnitt 2 under "Advarsler og forsiktighetsregler").

Disse reaksjonene forekommer som regel i forbindelse med den første intravenøse infusjonen (drypp inn i din blodåre) og i løpet av de første timene etter infusjonsstart. De er vanligvis forbigående. Du vil være under observasjon av helsepersonell mens infusjonen gis og i minst seks timer etter at første infusjon ble startet, og i to timer etter start av andre infusjoner. Dersom du får en reaksjon, vil infusjonshastigheten trappes ned eller stoppes, og nødvendig behandling kan gis for å motvirke bivirkningene. Når symptomene avtar, kan infusjonen fortsette.

Av og til starter symptomene senere enn seks timer etter infusjonsstart. Hvis dette skjer deg, kontakt legen din straks. I noen tilfeller kan symptomene bli bedre og så senere forverres.

Alvorlige bivirkninger

Andre bivirkninger kan oppstå når som helst ved Herzuma-behandling, og ikke bare i forbindelse med infusjonen. **Kontakt lege eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:**

- Hjerterproblemer kan i enkelte tilfeller oppstå i perioden behandlingen pågår og av og til etter at behandlingsperioden er avsluttet, og disse kan være alvorlige. Det kan dreie seg om svekkelse av hjertemuskulaturen som kan føre til hjertesvikt, betennelse i hjerterosen og hjerterytmeforstyrrelser. Dette kan føre til symptomer som pustevansker (inkludert nattlige pustevansker), hoste, væskeansamling (hevelse) i bein eller armer og hjerterbank (hjerteflimmer eller uregelmessige hjerteslag) (se avsnitt 2: Hjerterundersøkelser).

Legen din vil regelmessig kontrollere hjertet ditt under og etter behandlingen, men du må straks informere legen din dersom du merker noen av symptomene ovenfor.

- Tumorlysesyndrom: en gruppe stoffskiftekomplikasjoner som oppstår etter kreftbehandling og kjennetegnes av høye blodnivåer av kalium og fosfat, og lave blodnivåer av kalsium. Symptomer kan være nyreproblemer (svakhet, tungpust, utmattelse (fatigue) og forvirring), hjerterproblemer (hjerteflimmer eller raskere eller langsommere hjerterytm), anfall, oppkast eller diaré, og prikking i munnen, hendene eller føttene.

Hvis du opplever noen av symptomene ovenfor etter at behandlingsperioden med Herzuma er avsluttet, skal du kontakte legen din og informere om at du tidligere har blitt behandlet med Herzuma.

Andre svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- infeksjoner
- diaré
- forstoppelse
- sure oppstøt (dyspepsi)
- utmattelse (fatigue)
- hudutslett
- brystsmerter
- magesmerter

- leddsmerter
- lavt antall røde blodceller og hvite blodceller (som hjelper å bekjempe infeksjoner), noen ganger med feber
- muskelsmerter
- øyebetennelse (konjunktivitt)
- væskefylte øyne
- neseblødning
- rennende nese
- hårtap
- skjelvinger
- hetetokter
- svimmelhet
- negleforandringer
- vekttap
- appetittløshet
- søvnløshet (insomnia)
- smaksforandring
- lavt antall blodplater
- blåmerker
- nummenhet eller prikking i fingre og tær, som noen ganger kan strekke seg til resten av armen/benet
- rødhet, opphovning eller sår i munn og/eller hals
- smerter, opphovning, rødhet eller prikking i hender og/eller føtter
- kortpustethet
- hodepine
- hoste
- oppkast
- kvalme

Andre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- | | |
|----------------------------------|----------------------------|
| • allergiske reaksjoner | • munntørrehet og tørr hud |
| • halsinfeksjoner | • tørre øyne |
| • urinblære- og hudinfeksjoner | • svetting |
| • betennelse i brystet | • uvelhet og slapphet |
| • betennelse i leveren | • angst |
| • forstyrrelser i nyrefunksjon | • depresjon |
| • økt muskelspenning (hypertoni) | • astma |
| • smerte i armer og/eller ben | • infeksjon i lungene |
| • kløende utslett | • lungesykdom |
| • økt søvnighet (somnolens) | • ryggsmarter |
| • hemorroider | • nakkesmerter |
| • kløe | • skjelettsmerter |
| | • kviser |
| | • leggekramper |

Andre mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- døvhet
- humpete utslett
- hvesende pust
- betennelse eller arrforandringer i lungene

Andre sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- gulsott
- anafylaktiske reaksjoner

Andre bivirkninger med ukjent frekvens (kan forekomme hos et ukjent antall personer):

- unormal eller svekket koaguleringsfaktor
- høye kaliumverdier
- hevelse eller blødning bak øynene
- sjokk
- unormal hjerterytme
- pusteproblemer
- sviktende pust
- akutt oppsamling av væske i lungene
- akutt innsnevring av luftveiene
- unormalt lavt oksygennivå i blodet
- pusteproblemer når man ligger flat
- leverskade• hevelse i ansikt, lepper og hals
- nyresvikt
- unormalt lite fostervæske
- svikt i lungeutvikling hos fosteret i livmoren
- unormal nyreutvikling hos fosteret i livmoren

Noen av disse bivirkningene kan også skyldes den underliggende kreften. Dersom du får Herzuma sammen med annen cellegift, kan noen av bivirkningene skyldes cellegiftbehandlingen.

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Herzuma

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på hetteglass-etiketten etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Infusjonsoppløsninger bør brukes umiddelbart etter fortynning. Bruk ikke Herzuma hvis du oppdager partikler eller misfarging før administrering.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av Herzuma

- Virkestoffet er trastuzumab. Hvert hetteglass inneholder 150 mg trastuzumab som skal oppløses i 7,2 ml vann til injeksjonsvæsker. Denne oppløsningen inneholder ca. 21 mg/ml trastuzumab.

- Andre innholdsstoffer er L-histidinhydroklorid, L-histidin, α,α -trehalose dihydrat, polysorbat 20.

Hvordan Herzuma ser ut og innholdet i pakningen

Herzuma er et pulver til konsentrat til oppløsning, det leveres i et hetteglass med gummipropp som inneholder 150 mg trastuzumab. Pulveret er en hvit til lysegul kule (pellet). Hver pakning inneholder 1 hetteglass med pulver.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
1062 Budapest
Ungarn

Tilvirker

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irland

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Tyskland

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Frankrike

Kymos S.L.
Ronda Can Fatjó 7B
(Parque Tecnológico del Vallès)
Cerdanyola del Vallès,
08290 Barcelona,
Spania

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.:

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 - 120

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247 927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

PharmaKERN Portugal - Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tηλ: +357 22741741

Tel: +36 1 231 0493

contact_fi@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tālr.: +36 1 231 0493

United Kingdom(Northern Ireland)

Celltrion Healthcare Ireland Limited

Tel: +353 1 223 4026

enquiry_ie@celltrionhc.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}>.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell

For å unngå medisineringsfeil er det viktig å sjekke etiketten på hetteglasset for å sikre at legemidlet som tilberedes og gis er Herzuma (trastuzumab), og ikke et annet legemiddel som inneholder trastuzumab (f.eks trastuzumabemtansin eller trastuzumabderukstekan).

Oppbevar alltid dette legemidlet i lukket originalpakning ved 2 °C – 8 °C i kjøleskap.

Relevant aseptisk teknikk skal benyttes ved rekonstituering og fortynning. Det må utvises forsiktighet for å sikre steriliteten av tilberedte oppløsninger. Siden legemidlet ikke inneholder antimikrobielle konserveringsmidler eller bakteriestatiske substanser må det benyttes aseptisk teknikk.

Et hetteglass med Herzuma aseptisk oppløst i sterilt vann til injeksjonsvæsker (medfølger ikke) er kjemisk og fysikalsk stabil ved 2 °C – 8 °C i 7 dager etter oppløsning og skal ikke fryse.

Etter aseptisk fortynning i polyvinylklorid-, polyetylen- eller polypropylen-poser med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon er kjemisk og fysikalsk stabilitet av Herzuma vist i opp til 30 dager ved 2 °C - 8 °C, og 24 timer ved temperatur som ikke overstiger 30 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør ferdig tilberedt oppløsning, og Herzuma infusjonsoppløsning, brukes umiddelbart. Dersom oppløsningen ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser før bruk brukerens ansvar, og vil normalt ikke være mer enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C, med mindre rekonstituering og fortynning har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Aseptisk tilberedning, håndtering og oppbevaring

Aseptisk håndtering må sikres ved tilberedning av infusjonen. Tilberedningen skal:

- utføres under aseptiske forhold av opplært personell i henhold til retningslinjer for god praksis, spesielt med hensyn til aseptisk tilberedning av parenterale legemidler.
- utføres i LAF-benk eller biologisk sikkerhetsskap og ved bruk av standard forholdsregler for sikker håndtering av intravenøse midler.
- etterfølges av egnet oppbevaring av tilberedt oppløsning til intravenøs infusjon, for å sikre at aseptiske forhold opprettholdes.

Hvert hetteglass Herzuma oppløses i 7,2 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker (medfølger ikke). Andre oppløsningsmidler skal ikke brukes. Dette gir 7,4 ml oppløsning, inneholdende ca. 21 mg/ml trastuzumab. Et overskuddsvolum på 4 % sikrer at de 150 mg som er angitt på etiketten, kan trekkes opp fra hvert hetteglass.

Herzuma må behandles forsiktig når det oppløses. Risting kan gi skumdannelser, som kan skape problemer når beregnet mengde skal trekkes opp av hetteglasset.

Instruksjoner for aseptisk rekonstituering

- 1) Bruk en steril kanyle. Injiser sakte 7,2 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker ned i hetteglasset med frysetørret Herzuma, slik at vannstrålen treffer tørrstoffet.
- 2) Sving forsiktig på hetteglasset slik at tørrstoffet løses opp. IKKE RIST!

Svak skumdannelse ved oppløsning er ikke uvanlig. La hetteglasset stå i ro i ca. 5 minutter. Oppløst Herzuma gir en fargeløs til blekgul, gjennomsiktig løsning uten synlige partikler.

Instruksjoner for aseptisk fortynning av rekonstituert oppløsning

Bestem volumet på oppløsningen som trengs:

- Basert på en startdose på 4 mg trastuzumab/kg kroppsvekt, eller en etterfølgende ukentlig dose på 2 mg trastuzumab/kg kroppsvekt:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Kroppsvekt (kg)} \times \text{dose (4 mg/kg startdose eller 2 mg/kg vedlikeholdsdose)}}{21 \text{ (mg/ml, konsentrasjonen i tilberedt oppløsning)}}$$

- Basert på en startdose på 8 mg trastuzumab/kg kroppsvekt, eller en etterfølgende dose hver 3. uke på 6 mg trastuzumab/kg kroppsvekt:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Kroppsvekt (kg)} \times \text{dose (8 mg/kg startdose eller 6 mg/kg vedlikeholdsdose)}}{21 \text{ (mg/ml, konsentrasjonen i tilberedt oppløsning)}}$$

Det beregnede antall ml oppløsning trekkes opp av hetteglasset ved bruk av steril kanyle og sprøyte og tilsettes en polyvinylklorid-, polyetylen- eller polypropylen-infusjonspose med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske oppløsning. Oppløsninger som inneholder glukose, skal ikke brukes. Snu infusjonsposen forsiktig, så innholdet blandes uten skumdannelse. Før bruk skal parenterale oppløsninger alltid inspiseres visuelt for partikler og misfarging.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Herzuma 420 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning trastuzumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Herzuma er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du gis Herzuma
3. Hvordan du gis Herzuma
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Herzuma
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Herzuma er og hva det brukes mot

Herzuma inneholder virkestoffet trastuzumab, som er et monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer binder seg til spesifikke proteiner eller antigener. Trastuzumab er laget for å binde seg selektivt til et antigen som kalles human epidermal vekstfaktor reseptor 2 (HER2). HER2 finnes i store mengder på overflaten av enkelte kreftceller og stimulerer veksten av disse. Når Herzuma bindes til HER2, stopper det veksten av slike kreftceller og medfører at de dør.

Legen din kan forskrive Herzuma for behandling av brystkreft og ventrikkeltkreft når:

- du har brystkreft i tidlig stadium, med høye verdier av et protein som kalles HER2.
- du har metastaserende brystkreft (brystkreft som har spredd seg fra den opprinnelige svulsten) med høye HER2-verdier. Herzuma kan forskrives i kombinasjon med cellegiftene paklitaksel eller docetaksel som førstelinjebehandling mot brystkreft med spredning eller det kan forskrives alene dersom annen behandling ikke har gitt ønsket resultat. Det brukes også i kombinasjon med legemidler som kalles aromatasehemmere ved behandling av pasienter med høye HER2-verdier og hormonreseptorpositiv metastatisk brystkreft (kreft som er følsom for kvinnelige kjønnshormoner).
- du har metastatisk ventrikkeltkreft med høye HER2-verdier, i kombinasjon med kapecitabin eller 5-fluorouracil, som er andre legemidler mot kreft.

2. Hva du må vite før du gis Herzuma

Bruk ikke Herzuma dersom:

- du er allergisk overfor trastuzumab, proteiner fra mus eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du på grunn av kreften har alvorlige pustevansker i hvile, eller dersom du trenger oksygentilførsel.

Advarsler og forsiktighetsregler

Legen din vil ha nøye oppsyn med behandlingen din.

Hjerteundersøkelser

Behandling med Herzuma alene eller med et taksan kan påvirke hjertet, spesielt hvis du noen gang har brukt et antracyklin (taksaner og antracykliner er to andre typer legemidler brukt til å behandle kreft). Effektene kan være moderat til alvorlige og kan forårsake død. Hjertefunksjonen din vil derfor bli undersøkt før, i løpet av (hver tredje måned) og etter (opptil to til fem år) behandlingen med Herzuma. Hvis du utvikler tegn på hjertesvikt (dvs. at hjertet ikke pumper blodet tilfredsstillende) kan det hende at hjertefunksjonen kontrolleres oftere (hver sjette til åttende uke), og du kan få behandling for hjertesvikt, eller du kan være nødt til å stoppe behandlingen med Herzuma.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du gis Herzuma dersom:

- du har hatt hjertesvikt, hjerte-kar sykdom, hjerteklapp (hjertelyder), høyt blodtrykk, har tatt eller for tiden tar legemidler mot høyt blodtrykk.
- du noen gang har blitt behandlet med et legemiddel som kalles doksorubicin eller epirubicin (legemidler som brukes til behandling av kreft). Disse legemidlene (eller andre antracykliner) kan skade hjertemuskelen og øke risikoen for hjerteproblemer med trastuzumab.
- du er kortpustet, spesielt hvis du for tiden bruker et taksan. Trastuzumab kan gi pustevansker, spesielt første gang det gis. Dette kan være mer alvorlig dersom du allerede er kortpustet. I svært sjeldne tilfeller har pasienter, som allerede før behandlingen hadde alvorlige pusteproblemer, dødd når de har fått trastuzumab.
- du noen gang har mottatt annen behandling mot kreft.

Hvis du får Herzuma i kombinasjon med noen andre legemidler for å behandle kreft, slik som paklitaksel, docetaksel, en aromatasehemmer, kapecitabin, 5-fluorouracil eller cisplatin, bør du også lese pakningsvedleggene for disse legemidlene.

Barn og ungdom

Herzuma anbefales ikke til personer under 18 år.

Andre legemidler og Herzuma

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det kan ta inntil 7 måneder før Herzuma er utskilt fra kroppen. Du bør derfor fortelle legen din, apotek eller sykepleier at du har fått Herzuma hvis du begynner med en annen medisin før det er gått 7 måneder etter at behandlingen ble avsluttet.

Graviditet

- Informer lege, apotek eller sykepleier før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Du skal bruke sikker prevensjon under behandlingen med Herzuma og i minst 7 måneder etter at behandlingen er avsluttet.
- Legen din vil informere om fordeler og ulemper ved Herzuma-behandling under graviditet. I sjeldne tilfeller er det sett en reduksjon i mengden fostervann som omgir fosteret i fostersekken hos gravide kvinner som får Herzuma. Denne tilstanden kan være skadelig for fosteret og har blitt forbundet med svekket utvikling av lungene, noe som kan føre til fosterdød.

Amming

Amming skal opphøre under Herzuma-behandling og i 7 måneder etter siste dose med Herzuma, siden

Herzuma kan skilles ut i morsmelk og overføres til barnet ditt.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Herzuma kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Dersom du under behandling opplever svimmelhet, søvnighet, frysninger eller feber, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner før disse symptomene blir borte.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, det vil si i hovedsak natriumfri.

3. Hvordan du gis Herzuma

Før behandlingen starter vil legen din bestemme mengden HER2 i svulsten. Kun pasienter som har en stor mengde HER2, vil bli behandlet med Herzuma. Herzuma skal bare gis av en lege eller sykepleier. Legen din vil forskrive en dosering og et behandlingsregime spesielt for **deg**. Herzuma doseres etter kroppsvekt.

Herzuma intravenøs formulering gis som en intravenøs infusjon (drypp) direkte i en blodåre. Den første dosen vil bli gitt over 90 minutter og du vil være under observasjon av helsepersonell når du får den, i tilfelle du opplever bivirkninger. Dersom startdosen tolereres godt, kan påfølgende doser gis over 30 minutter (se avsnitt 2 under "Advarsler og forsiktighetsregler"). Hvor mange infusjoner du skal få, vil avgjøres etter hvert som man ser resultatene av behandlingen. Legen din vil diskutere dette med deg.

For å unngå medisineringsfeil er det viktig å sjekke etiketten på hetteglasset for å sikre at legemidlet som tilberedes og gis er Herzuma (trastuzumab), og ikke et annet legemiddel som inneholder trastuzumab (f.eks trastuzumabemtansin eller trastuzumabderukstekan)..

Ved tidlig brystkreft, metastatisk brystkreft og metastatisk ventrikkelkreft gis Herzuma hver 3. uke. Herzuma kan også gis én gang i uken ved metastatisk brystkreft (brystkreft som har spredd seg fra den opprinnelige svulsten).

Dersom du avbryter behandling med Herzuma

Du må ikke slutte å bruke dette legemidlet uten å snakke med legen din først. Alle doser bør tas til rett tid hver uke eller hver tredje uke (avhengig av doseringsplanen din). Dette bidrar til at legemidlet fungerer best mulig.

Det kan ta opptil 7 måneder å fjerne Herzuma fra kroppen din. Derfor kan legen bestemme seg for å fortsette å sjekke hjertefunksjonen din, selv etter at du er ferdig med behandlingen.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Noen av disse bivirkningene kan være alvorlige og kreve behandling på sykehus.

Under behandling med Herzuma-infusjon kan reaksjoner som frysninger, feber og andre influensaliknende symptomer forekomme. Disse symptomene er svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer). Andre infusjonsbetingede reaksjoner er: kvalme, brekninger, smerter, økt muskelspenning og skjelving, hodepine, svimmelhet, pustevansker, høyt eller lavt blodtrykk, hjerterytmeforstyrrelser (hjerterbank, hjerterflimmer eller uregelmessige hjerteslag), hevelse i ansikt og lepper, utslett og utmattelse. Noen av disse symptomene kan være alvorlige og noen pasienter har dødd (se avsnitt 2 under "Advarsler og forsiktighetsregler").

Disse reaksjonene forekommer som regel i forbindelse med den første intravenøse infusjonen (drypp inn i din blodåre) og i løpet av de første timene etter infusjonsstart. De er vanligvis forbigående. Du vil være under observasjon av helsepersonell mens infusjonen gis og i minst seks timer etter at første infusjon ble startet, og i to timer etter start av andre infusjoner. Dersom du får en reaksjon, vil infusjonshastigheten trappes ned eller stoppes, og nødvendig behandling kan gis for å motvirke bivirkningene. Når symptomene avtar, kan infusjonen fortsette.

Av og til starter symptomene senere enn seks timer etter infusjonsstart. Hvis dette skjer deg, kontakt legen din straks. I noen tilfeller kan symptomene bli bedre og så senere forverres.

Alvorlige bivirkninger

Andre bivirkninger kan oppstå når som helst ved Herzuma-behandling, og ikke bare i forbindelse med infusjonen. **Kontakt lege eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:**

- Hjerterproblemer kan i enkelte tilfeller oppstå i perioden behandlingen pågår og av og til etter at behandlingsperioden er avsluttet, og disse kan være alvorlige. Det kan dreie seg om svekkelse av hjertemuskulaturen som kan føre til hjertesvikt, betennelse i hjerterosen og hjerterytmeforstyrrelser. Dette kan føre til symptomer som pustevansker (inkludert nattlige pustevansker), hoste, væskeansamling (hevelse) i bein eller armer og hjerterbank (hjerterflimmer eller uregelmessige hjerteslag) (se avsnitt 2: Hjerterundersøkelser).

Legen din vil regelmessig kontrollere hjertet ditt under og etter behandlingen, men du må straks informere legen din dersom du merker noen av symptomene ovenfor.

- Tumorlysesyndrom: en gruppe stoffskiftekomplikasjoner som oppstår etter kreftbehandling og kjennetegnes av høye blodnivåer av kalium og fosfat, og lave blodnivåer av kalsium. Symptomer kan være nyreproblemer (svakhet, tungpust, utmattelse (fatigue) og forvirring), hjerterproblemer (hjerterflimmer eller raskere eller langsommere hjerterytme), anfall, oppkast eller diaré, og prikking i munnen, hendene eller føttene.

Hvis du opplever noen av symptomene ovenfor etter at behandlingsperioden med Herzuma er avsluttet, skal du kontakte legen din og informere om at du tidligere har blitt behandlet med Herzuma.

Andre svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- infeksjoner
- diaré
- forstoppelse
- sure oppstøt (dyspepsi)
- utmattelse (fatigue)
- hudutslett
- brystsmerter
- magesmerter

- leddsmerter
- lavt antall røde blodceller og hvite blodceller (som hjelper å bekjempe infeksjoner), noen ganger med feber
- muskelsmerter
- øyebetennelse (konjunktivitt)
- væskefylte øyne
- neseblødning
- rennende nese
- hårtap
- skjelvinger
- hetetokter
- svimmelhet
- negleforandringer
- vekttap
- appetittløshet
- søvnløshet (insomnia)
- smaksforandring
- lavt antall blodplater
- blåmerker
- nummenhet eller prikking i fingre og tær, som noen ganger kan strekke seg til resten av armen/benet
- rødhet, opphovning eller sår i munn og/eller hals
- smerter, opphovning, rødhet eller prikking i hender og/eller føtter
- kortpustethet
- hodepine
- hoste
- oppkast
- kvalme

Andre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- | | |
|----------------------------------|--------------------------|
| • allergiske reaksjoner | • munntørhet og tørr hud |
| • halsinfeksjoner | • tørre øyne |
| • urinblære- og hudinfeksjoner | • svetting |
| • betennelse i brystet | • uvelhet og slapphet |
| • betennelse i leveren | • angst |
| • forstyrrelser i nyrefunksjon | • depresjon |
| • økt muskelspenning (hypertoni) | • astma |
| • smerte i armer og/eller ben | • infeksjon i lungene |
| • kløende utslett | • lungesykdom |
| • økt søvnighet (somnolens) | • ryggsmarter |
| • hemorroider | • nakkesmerter |
| • kløe | • skjelettsmerter |
| | • kviser |
| | • leggekramper |

Andre mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- døvhet
- humpete utslett
- hvesende pust
- betennelse eller arrforandringer i lungene

Andre sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- gulfarging av hud og/eller øyne (gulsott)
- anafylaktiske reaksjoner

Andre bivirkninger med ukjent frekvens (kan forekomme hos et ukjent antall personer):

- unormal eller svekket koaguleringsfaktor
- høye kaliumverdier
- hevelse eller blødning bak øynene
- sjokk
- unormal hjerterytme
- pusteproblemer
- sviktende pust
- akutt oppsamling av væske i lungene
- akutt innsnevring av luftveiene
- unormalt lavt oksygennivå i blodet
- pusteproblemer når man ligger flat
- leverskade
- hevelse i ansikt, lepper og hals
- nyresvikt
- unormalt lite fostervæske
- svikt i lungeutvikling hos fosteret i livmoren
- unormal nyreutvikling hos fosteret i livmoren

Noen av disse bivirkningene kan også skyldes den underliggende kreften. Dersom du får Herzuma sammen med annen cellegift, kan noen av bivirkningene skyldes cellegiftbehandlingen.

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Herzuma

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på hetteglass-etiketten etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Infusjonsoppløsninger bør brukes umiddelbart etter fortynning. Bruk ikke Herzuma hvis du oppdager partikler eller misfarging før administrering.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av Herzuma

- Virkestoffet er trastuzumab. Hvert hetteglass inneholder 420 mg trastuzumab som skal oppløses i 20 ml vann til injeksjonsvæsker. Denne oppløsningen inneholder ca. 21 mg/ml trastuzumab.
- Andre innholdsstoffer er L-histidinhydroklorid, L-histidin, α,α -trehalose dihydrat, polysorbat 20.

Hvordan Herzuma ser ut og innholdet i pakningen

Herzuma er et pulver til konsentrat til oppløsning, det leveres i et hetteglass med gummipropp som inneholder 420 mg trastuzumab. Pulveret er en hvit til lysegul kule (pellet). Hver pakning inneholder 1 hetteglass med pulver.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
1062 Budapest
Ungarn

Tilvirker

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irland

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Tyskland

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Frankrike

Kymos S.L.
Ronda Can Fatjó 7B
(Parque Tecnológico del Vallès)
Cerdanyola del Vallès,
08290 Barcelona,
Spania

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.:

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 - 120

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247 927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
PharmaKERN Portugal - Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl: +36 1 231 0493

United Kingdom(Northern Ireland)

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}>.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell

For å unngå medisineringsfeil er det viktig å sjekke etiketten på hetteglasset for å sikre at legemidlet som tilberedes og gis er Herzuma (trastuzumab), og ikke et annet legemiddel som inneholder trastuzumab (f.eks trastuzumabemtansin eller trastuzumabderukstekan).

Oppbevar alltid dette legemidlet i lukket originalpakning ved 2 °C – 8 °C i kjøleskap.

Relevant aseptisk teknikk skal benyttes ved rekonstituering og fortynning. Det må utvises forsiktighet for å sikre steriliteten av tilberedte oppløsninger. Siden legemidlet ikke inneholder antimikrobielle konserveringsmidler eller bakteriestatiske substanser må det benyttes aseptisk teknikk.

Et hetteglass med Herzuma aseptisk oppløst i sterilt vann til injeksjonsvæsker (medfølger ikke) er kjemisk og fysikalsk stabil ved 2 °C – 8 °C i 7 dager etter oppløsning og skal ikke fryse.

Etter aseptisk fortynning i polyvinylklorid-, polyetylen- eller polypropylen-poser med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon er kjemisk og fysikalsk stabilitet av Herzuma vist i opp til 30 dager ved 2 °C - 8 °C, og 24 timer ved temperatur som ikke overstiger 30 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør ferdig tilberedt oppløsning, og Herzuma infusjonsoppløsning, brukes umiddelbart. Dersom oppløsningen ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser før bruk brukerens ansvar, og vil normalt ikke være mer enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C, med mindre rekonstituering og fortynning har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Aseptisk tilberedning, håndtering og oppbevaring

Aseptisk håndtering må sikres ved tilberedning av infusjonen. Tilberedningen skal:

- utføres under aseptiske forhold av opplært personell i henhold til retningslinjer for god praksis, spesielt med hensyn til aseptisk tilberedning av parenterale legemidler.
- utføres i LAF-benk eller biologisk sikkerhetsskap og ved bruk av standard forholdsregler for sikker håndtering av intravenøse midler.
- etterfølges av egnet oppbevaring av tilberedt oppløsning til intravenøs infusjon, for å sikre at aseptiske forhold opprettholdes.

Hvert hetteglass Herzuma oppløses i 20 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker (medfølger ikke). Andre oppløsningsmidler skal ikke brukes. Dette gir 21 ml oppløsning, inneholdende ca. 21 mg/ml trastuzumab. Et overskuddsvolum på 4 % sikrer at de 420 mg som er angitt på etiketten, kan trekkes opp fra hvert hetteglass.

Herzuma må behandles forsiktig når det oppløses. Risting kan gi skumdannelser, som kan skape problemer når beregnet mengde skal trekkes opp av hetteglasset.

Instruksjoner for aseptisk rekonstituering

- 1) Bruk en steril kanyle. Injiser sakte 20 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker ned i hetteglasset med frysetørret Herzuma, slik at vannstrålen treffer tørrstoffet.
- 2) Sving forsiktig på hetteglasset slik at tørrstoffet løses opp. IKKE RIST!

Svak skumdannelse ved oppløsning er ikke uvanlig. La hetteglasset stå i ro i ca. 5 minutter. Oppløst Herzuma gir en fargeløs til blekgul, gjennomsiktig løsning uten synlige partikler.

Instruksjoner for aseptisk fortynning av rekonstituert oppløsning

Bestem volumet på oppløsningen som trengs:

- Basert på en startdose på 4 mg trastuzumab/kg kroppsvekt, eller en etterfølgende ukentlig dose på 2 mg trastuzumab/kg kroppsvekt:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Kroppsvekt (kg)} \times \text{dose (4 mg/kg startdose eller 2 mg/kg vedlikeholdsdose)}}{21 \text{ (mg/ml, konsentrasjonen i tilberedt oppløsning)}}$$

- Basert på en startdose på 8 mg trastuzumab/kg kroppsvekt, eller en etterfølgende dose hver 3. uke på 6 mg trastuzumab/kg kroppsvekt:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Kroppsvekt (kg)} \times \text{dose (8 mg/kg startdose eller 6 mg/kg vedlikeholdsdose)}}{21 \text{ (mg/ml, konsentrasjonen i tilberedt oppløsning)}}$$

Det beregnede antall ml oppløsning trekkes opp av hetteglasset ved bruk av steril kanyler og sprøyte og tilsettes en polyvinylklorid-, polyetylen- eller polypropylen-infusjonspose med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske oppløsning. Oppløsninger som inneholder glukose, skal ikke brukes. Snu infusjonsposen forsiktig, så innholdet blandes uten skumdannelse. Før bruk skal parenterale oppløsninger alltid inspiseres visuelt for partikler og misfarging.