

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Herzuma 150 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Herzuma 420 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Herzuma 150 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Et hætteglas indeholder 150 mg trastuzumab, et humaniseret IgG1 monoklonalt antistof, produceret af cellekultursuspension fra pattedyr (ovarie fra kinesisk hamster) og oprenset ved affinitets- og ionbytningkromatografi herunder specifikke virale inaktiverings- og oprensningsprocedurer.

Herzuma 420 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Et hætteglas indeholder 420 mg trastuzumab, et humaniseret IgG1 monoklonalt antistof, produceret af cellekultursuspension fra pattedyr (ovarie fra kinesisk hamster) og oprenset ved affinitets- og ionbytningkromatografi herunder specifikke virale inaktiverings- og oprensningsprocedurer.

Den rekonstituerede Herzuma-opløsning indeholder 21 mg/ml trastuzumab.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Hvidt til svagt gult frysetørret pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Brystkræft

Metastatisk brystkræft

Herzuma er indiceret til behandling af voksne patienter med HER2-positiv metastatisk brystkræft:

- som enkeltstofbehandling til behandling af de patienter, som har fået mindst to kemoterapiregimer for deres metastatiske sygdom. Tidligere kemoterapi skal have omfattet mindst et antracyclin og et taxan, medmindre patienterne er uegnede til disse behandlinger. Hormon-receptor-positive patienter må heller ikke have responderet på hormonbehandling, medmindre patienterne er uegnede til behandlingen.
- i kombination med paclitaxel til behandling af de patienter, som ikke har fået kemoterapi for deres metastatiske sygdom og som ikke er egnede til behandling med et antracyclin.
- i kombination med docetaxel til behandling af de patienter, som ikke har fået kemoterapi for

deres metastatiske sygdom.

- i kombination med en aromatasehæmmer til behandling af postmenopausale patienter med hormon-receptor-positiv metastatisk brystkræft, der ikke tidligere er blevet behandlet med trastuzumab.

Tidlig brystkræft

Herzuma er indiceret til behandling af voksne patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft:

- efter operation, kemoterapi (neoadjuverende eller adjuverende) og strålebehandling (hvis indiceret) (se pkt. 5.1).
- i kombination med paclitaxel eller docetaxel efter adjuverende kemoterapi med doxorubicin og cyclophosphamid.
- i kombination med adjuverende kemoterapi bestående af docetaxel og carboplatin.
- i kombination med neoadjuverende kemoterapi efterfulgt af adjuverende Herzuma-behandling for lokalt avanceret (herunder inflammatorisk) sygdom eller tumorer >2 cm i diameter (se pkt. 4.4 og 5.1).

Herzuma bør kun bruges til patienter med metastatisk eller tidlig brystkræft, som enten har tumorer med overekspression af HER2 eller amplifikation af HER2-genet, bestemt ved en præcis og valideret analyse (se pkt. 4.4 og 5.1).

Metastatisk ventrikelkræft

Herzuma er, i kombination med capecitabin eller 5-fluoruracil og cisplatin, indiceret til behandling af voksne patienter med HER2-positivt metastatisk adenokarcinom i ventriklen eller den gastro-øsofageale overgang, som ikke tidligere har fået anticancer-behandling for deres metastatiske sygdom.

Herzuma bør kun bruges til patienter med metastatisk ventrikelkræft, som har tumorer med overekspression af HER2 defineret ved IHC2+ og et bekræftende SISH- eller FISH-resultat, alternativt ved et IHC3+ resultat. Præcise og validerede analysemetoder bør anvendes (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Det er obligatorisk at teste for HER2, før behandling påbegyndes (se pkt. 4.4 og 5.1). Behandling med Herzuma må kun påbegyndes af en læge med erfaring i administration af cytotoxisk kemoterapi (se pkt. 4.4) og må kun administreres af sundhedspersonale.

For at forebygge fejlmedicinering er det vigtigt at kontrollere hætteglassets etiket for at sikre, at det lægemiddel, der klargøres og administreres, er Herzuma (trastuzumab) og ikke Kadcyla (trastuzumabemtansin).

Dosering

Metastatisk brystkræft

3-ugers doseringsregime

Den anbefalede initiale støddosis er 8 mg/kg legemsvægt. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis ved 3-ugers intervaller er 6 mg/kg legemsvægt og påbegyndes 3 uger efter støddosis.

Ugentligt doseringsregime

Den anbefalede initiale støddosis af Herzuma er 4 mg/kg legemsvæ gt. Den anbefalede ugentlige vedligeholdelsesdosis af Herzuma er 2 mg/kg legemsvæ gt og påbegyndes én uge efter støddosis.

Administration i kombination med paclitaxel eller docetaxel

I de pivotale studier (H0648g, M77001) blev paclitaxel eller docetaxel administreret dagen efter den første trastuzumab-dosis (se dosis i produktresuméet for paclitaxel eller docetaxel). Hvis den forudgående dosis af trastuzumab var veltolereret, blev paclitaxel eller docetaxel administreret umiddelbart efter administrationen af de efterfølgende trastuzumab-doser.

Administration i kombination med en aromatasehæ mmer

I det pivotale studie (BO16216) blev trastuzumab og anastrozol administreret fra dag 1. Der var ingen tidsmæssige restriktioner for administrationen af trastuzumab og anastrozol (se dosis i produktresuméet for anastrozol eller andre aromatasehæ mmere).

Tidlig brystkræ ft

3-ugers og ugentligt doseringsregime

I et 3 ugers doseringsregime er den anbefalede initiale støddosis af Herzuma 8 mg/kg legemsvæ gt. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis af Herzuma ved 3-ugers intervaller er 6 mg/kg legemsvæ gt og den påbegyndes 3 uger efter støddosis.

I et ugentligt doseringsregime er den initiale støddosis 4 mg/kg efterfulgt af 2 mg/kg hver uge samtidig med paclitaxel efter kemoterapi med doxorubicin og cyclophosphamid.

Se pkt. 5.1 for dosering ved kombinationskemoterapi.

Metastatisk ventrikelkræ ft

3-ugers doseringsregime

Den anbefalede initiale støddosis er 8 mg/kg legemsvæ gt. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis ved 3-ugers intervaller er 6 mg/kg legemsvæ gt og påbegyndes 3 uger efter støddosis.

Brystkræ ft og ventrikelkræ ft

Behandlingsvarighed

Patienter med metastatisk brystkræ ft eller metastatisk ventrikelkræ ft bør behandles med Herzuma, indtil sygdommen progredierer. Patienter med tidlig brystkræ ft bør behandles med Herzuma i 1 år, eller indtil sygdommen recidiverer afhængigt af, hvad der forekommer først; forlængelse af behandling af tidlig brystkræ ft udover et år anbefales ikke (se pkt. 5.1).

Dosisreduktion

Herzuma-dosis blev ikke reduceret i de kliniske studier. Patienterne kan fortsætte behandlingen i perioder med reversibel, kemoterapi-induceret suppression af knoglemarven, men de skal monitoreres omhyggeligt for komplikationer relateret til neutropeni i denne periode. Se produktresuméet for paclitaxel, docetaxel eller aromatasehæ mmer for information om reduktion af dosis eller udsættelse af behandlingen.

Hvis venstre ventrikel ejektionsfraktions (LVEF)-procent falder ≥ 10 point fra *baseline* OG til under 50 %, skal behandlingen afbrydes, og LVEF-vurdering gentages inden for ca. 3 uger. Hvis LVEF ikke

er forbedret eller er faldet yderligere, eller hvis der er udviklet symptomatisk kongestiv hjerteinsufficiens, bør seponering af Herzuma kraftigt overvejes, medmindre behandlingsfordelene for den enkelte patient vurderes at opveje risici. Sådanne patienter bør henvises til en kardiolog med henblik på vurdering og opfølgning.

Manglende doser

Hvis patienten undlader en dosis af Herzuma i en uge eller mindre, bør den sædvanlige vedligeholdelsesdosis (ugentligt doseringsregime: 2 mg/kg; 3-ugers doseringsregime: 6 mg/kg) administreres så hurtigt som muligt. Patienten, som undlod dosen, må ikke vente indtil den næste planlagte serie. Efterfølgende vedligeholdelsesdoser bør administreres 7 eller 21 dage senere i henhold til henholdsvis ugentlige eller 3-ugers doseringsregimer.

Hvis patienten undlader en dosis af Herzuma i mere end en uge, bør der administreres en ny støddosis af Herzuma over ca. 90 minutter (ugentligt doseringsregime: 4 mg/kg; 3-ugers doseringsregime: 8 mg/kg) så hurtigt som muligt. Efterfølgende vedligeholdelsesdoser af Herzuma (henholdsvis ugentligt doseringsregime: 2 mg/kg; 3-ugers doseringsregime: 6 mg/kg) bør administreres 7 eller 21 dage senere i henhold til henholdsvis ugentlige eller 3-ugers doseringsregimer.

Specielle populationer

Egentlige farmakokinetiske studier hos ældre og hos personer med nedsat nyre- eller leverfunktion er ikke udført. I en populationsfarmakokinetisk analyse er det vist, at alder og nedsat nyrefunktion ikke påvirker den systemiske clearance af trastuzumab.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Herzuma hos den pædiatriske population.

Administration

En støddosis af Herzuma bør administreres som en 90 minutters intravenøs infusion. Den må ikke administreres som intravenøs bolus. Intravenøs infusion af Herzuma bør administreres af sundhedspersonale, som er forberedt på at håndtere anafylaksi, og nødstyr skal være tilgængeligt. Patienterne bør observeres for symptomer som feber og kulderystelser eller andre infusionsrelaterede symptomer i mindst 6 timer efter påbegyndelse af den første infusion og i 2 timer efter påbegyndelse af efterfølgende infusioner (se pkt. 4.4 og 4.8). Disse symptomer kan muligvis kontrolleres ved afbrydelse af infusionen eller ved at nedsætte infusionshastigheden. Infusionen kan genoptages, når symptomerne aftager.

Hvis den initiale støddosis er veltolereret, kan de efterfølgende doser administreres som en 30 minutters infusion.

For instruktioner om rekonstitution af Herzuma intravenøs formulering før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for trastuzumab, murine proteiner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Svær hviledyspnø på grund af komplikationer fra avanceret malignitet eller med behov for supplerende ilt.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler bør handelsnavnet og batchnummeret af det

administrerede præparat tydeligt registreres.

Testning for HER2 skal udføres på et speciallaboratorium, som kan sikre tilfredsstillende validering af testprocedurerne (se pkt. 5.1).

Der foreligger ingen tilgængelige data fra kliniske studier for genbehandling hos patienter, der tidligere har fået adjuverende behandling med Herzuma.

Kardiel dysfunktion

Generelle overvejelser

Patienter, som behandles med Herzuma, har en øget risiko for at udvikle kongestiv hjerteinsufficiens (*New York Heart Association* [NYHA] klasse II - IV) eller asymptomatisk kardiel dysfunktion. Disse bivirkninger er set hos patienter, som behandles med trastuzumab alene eller i kombination med paclitaxel eller docetaxel, specielt efter kemoterapi indeholdende antracyclin (doxorubicin eller epirubicin). Disse bivirkninger kan være moderate til alvorlige og har været dødelige i visse tilfælde (se pkt. 4.8). Herudover skal der udvises forsigtighed ved behandling af patienter med risikofaktorer for hjertesygdom f.eks. hypertension, dokumenteret koronararteriesygdom, kongestiv hjerteinsufficiens, LVEF <55 %, ældre patienter.

Alle kandidater til behandling med Herzuma, men specielt de som tidligere har fået antracycliner og cyclophosphamid (AC), skal have foretaget en kardiel vurdering ved *baseline*, inklusive anamnese og objektiv undersøgelse, elektrokardiogram (ekg), ekkokardiografi, og/eller MUGA-scanning eller magnetisk resonansscanning. Monitorering kan være en hjælp til at identificere patienter, som udvikler kardiel dysfunktion. Under behandlingen skal den kardielle vurdering, som udføres ved *baseline*, gentages hver tredje måned, og efter seponering skal den kardielle vurdering gentages hver sjette måned indtil 24 måneder efter sidste administration af Herzuma. Der skal foretages en grundig risk-benefit vurdering før det beslutes, om der skal behandles med Herzuma.

Trastuzumab kan fortsat være i cirkulationen i op til 7 måneder efter ophør af Herzuma-behandlingen, baseret på populationsfarmakokinetiske analyser af alle tilgængelige data (se pkt. 5.2). Patienter, som får antracycliner efter ophør af Herzuma-behandling, kan muligvis have øget risiko for kardiel dysfunktion. Antracyclin-baseret behandling bør så vidt muligt undgås i op til 7 måneder efter ophør af Herzuma-behandlingen. Hvis antracycliner bruges, skal patientens kardielle funktion monitoreres omhyggeligt.

Formel kardiologisk vurdering bør overvejes hos patienter, hos hvem der er mistanke om kardiologisk sygdom efter *baselinescreening*. Hjerterfunktionen bør monitoreres under behandlingen (f.eks. hver 12. uge) hos alle patienter. Monitorering kan muligvis hjælpe med til at identificere de patienter, som udvikler kardiel dysfunktion. Patienter, som udvikler asymptomatisk kardiel dysfunktion, kan have gavn af hyppigere monitorering (f.eks. hver 6. - 8. uge). Hvis patienten har vedvarende nedsat venstre ventrikelfunktion, men forbliver asymptomatisk, bør lægen overveje at seponere Herzuma, hvis der ikke ses nogen klinisk fordel.

Sikkerheden ved fortsættelse eller genoptagelse af Herzuma-behandling hos patienter, som oplever kardiel dysfunktion, er ikke undersøgt prospektivt. Ved et fald i LVEF-procenten på ≥ 10 point fra *baseline* OG til under 50 %, bør behandlingen seponeres, og en ny LVEF-måling udføres inden for ca. 3 uger. Hvis LVEF ikke er forbedret eller er faldet yderligere, eller hvis der er udviklet symptomatisk kongestiv hjerteinsufficiens, bør det kraftigt overvejes at afbryde Herzuma-behandlingen, medmindre fordelene for den enkelte patient anses at opveje risiciene. Disse patienter bør henvises til en kardiolog til kontrol og opfølgning.

Symptomatisk hjerteinsufficiens opstået under behandling med Herzuma bør behandles med standardbehandling af kongestiv hjerteinsufficiens.

De fleste patienter, som udviklede kongestiv hjerteinsufficiens eller asymptomatisk kardiel

dysfunktion i de pivotale studier, opnåede en bedring med standardbehandling af kongestiv hjerteinsufficiens bestående af en ACE-hæmmer eller angiotensin II receptor-antagonist og en betablokker. Størstedelen af patienterne med kardielle symptomer og evidens på en klinisk fordel af trastuzumab-behandling fortsatte behandlingen uden yderligere kliniske kardielle ændelser.

Metastatisk brystkræft

Herzuma og antracykliner bør ikke anvendes i kombination hos patienter med metastatisk brystkræft.

Patienter med metastatisk brystkræft, som tidligere har fået antracykliner, er også i risikogruppe for kardiell dysfunktion ved Herzuma-behandling, selvom risikoen er lavere end ved samtidig brug af Herzuma og antracykliner.

Tidlig brystkræft

Hos patienter med tidlig brystkræft bør de kardiologiske vurderinger, som er udført ved *baseline*, gentages hver 3. måned under behandlingen og hver 6. måned efter behandlingsophør indtil 24 måneder efter sidste administration af Herzuma. Yderligere monitorering anbefales hos patienter, som får antracyklin-baseret kemoterapi, og monitoreringen bør foregå årligt i op til 5 år efter sidste administration af Herzuma eller længere, hvis kontinuerligt fald i LVEF observeres.

Patienter blev ekskluderet fra de pivotale studier med trastuzumab til adjuverende og neoadjuverende tidlig brystkræft, hvis de havde en anamnese med myokardieinfarkt, angina pectoris, der krævede medicinsk behandling, tidligere eller eksisterende kongestiv hjerteinsufficiens (NYHA-klasse II-IV), LVEF <55 %, anden kardiomyopati, hjertearytmi, der kræver medicinsk behandling, klinisk signifikant hjerteklapsygdom, dårligt kontrolleret hypertension (hvis hypertensionen var kontrolleret på almindelig medicinsk behandling, kunne patienten få præparatet) og hæmodynamisk effektiv perikardie-effusion. Behandling kan derfor ikke anbefales hos disse patienter.

Adjuverende behandling

Herzuma og antracykliner bør ikke anvendes i kombination hos patienter, som får adjuverende behandling.

Hos patienter med tidlig brystkræft er der blevet observeret øget hyppighed af symptomatiske og asymptomatiske kardielle ændelser, når trastuzumab blev administreret efter antracyklin-baseret kemoterapi sammenlignet med administration af et ikke-antracyklin-baseret regime med docetaxel og carboplatin. Stigningen var mere markant, når trastuzumab blev administreret samtidig med taxaner end når Herzuma blev administreret sekventielt til taxaner. De fleste symptomatiske kardielle ændelser optrådte inden for de første 18 måneder, uanset hvilket regime, der var blevet anvendt. I et af de 3 pivotale studier, hvor en median opfølgningstid på 5,5 år var tilgængelig (BCIRG 006), blev der observeret en kontinuerlig stigning i det samlede antal af symptomatiske kardielle eller LVEF ændelser hos patienter, som fik trastuzumab administreret samtidig med et taxan efter antracyklinbehandling, på op til 2,37 %, sammenlignet med ca. 1 % i de to komparatorarme (antracyklin plus cyclophosphamid efterfulgt af taxan; taxan, carboplatin og trastuzumab).

Risikofaktorer for en kardiell bivirkning blev identificeret i fire store adjuverende studier og inkluderede alder (>50 år), lav LVEF (<55 %) ved *baseline* før eller efter initiering af paclitaxel-behandling, fald i LVEF på 10 - 15 point samt tidligere eller samtidig brug af antihypertensiva. Risikoen for kardiell dysfunktion hos patienter, der fik trastuzumab efter afsluttet adjuverende kemoterapi, var associeret med en højere kumulativ antracyklin-dosis, givet før initiering af trastuzumab, og et *body mass index* (BMI) >25 kg/m².

Neoadjuverende-adjuverende behandling

Hos patienter med tidlig brystkræft, som er egnede til neoadjuverende-adjuverende behandling, bør Herzuma kun bruges samtidig med antracykliner hos kemoterapi-naive patienter og kun i regimer med

lave antracyklindoser dvs. maksimale kumulative doser af doxorubicin 180 mg/m² eller epirubicin 360 mg/m².

Hvis patienterne er blevet behandlet samtidigt med et fuldt forløb af lavdosis-antracykliner og Herzuma i et neoadjuverende behandlingsregime, bør yderligere cytotoxisk kemoterapi ikke gives efter operation. I andre situationer baseres beslutningen om behov for yderligere cytotoxisk kemoterapi på individuelle faktorer.

Erfaring med samtidig administration af trastuzumab og regimer med lavdosis-antracyclin er på nuværende tidspunkt begrænset til to studier (MO16432 og BO22227).

I det pivotale studie, MO16432 blev trastuzumab administreret samtidig med neoadjuverende kemoterapi, som indeholdt 3 serier af doxorubicin (kumulativ dosis 180 mg/m²).

Hyppigheden af symptomatisk kardiell dysfunktion var 1,7 % i trastuzumab-armen.

I det pivotale studie BO22227 blev trastuzumab administreret samtidig med neoadjuverende kemoterapi, der indeholdt 4 serier med epirubicin (kumulativ dosis 300 mg/m²). Ved en median opfølgningstid på mere end 70 måneder var hyppigheden af hjerteinsufficiens/kongestiv hjerteinsufficiens 0,3 % i armen med intravenøst trastuzumab.

Den kliniske erfaring er begrænset hos patienter over 65 år.

Infusionsrelaterede reaktioner og overfølsomhed

Alvorlige infusionsrelaterede reaktioner, som er rapporteret efter infusion med Herzuma, omfatter dyspnø, hypotension, hvide vejrtrækning, hypertension, bronkospasmer, supraventrikulær takyarytmi, nedsat iltmætning, anafylaksi, åndedrætsbesvær, urticaria og angioødem (se pkt. 4.8). Præmedicinering kan anvendes for at reducere risikoen for, at disse bivirkninger opstår. Størstedelen af disse hændelser forekommer under eller inden for 2,5 timer efter påbegyndelse af den første infusion. Hvis en infusionsreaktion indtræffer, skal infusionen af Herzuma afbrydes, eller infusionshastigheden nedsættes, og patienten skal monitoreres, indtil alle observerede symptomer er forsvundet (se pkt. 4.2). Disse symptomer kan behandles med et analgetikum/antipyretikum såsom meperidin eller paracetamol eller et antihistamin såsom diphenhydramin. Størstedelen af patienterne oplevede, at symptomerne forsvandt, og fik efterfølgende flere infusioner med trastuzumab. Alvorlige reaktioner er blevet behandlet succesfuldt med understøttende behandling såsom ilt, beta-agonister og kortikosteroider. I sjældne tilfælde er disse reaktioner forbundet med et klinisk forløb, der kulminerer med letal udgang. Patienter, som oplever hviledyspnø på grund af komplikationer fra avanceret malignitet og comorbiditet, har muligvis forhøjet risiko for letale infusionsreaktioner. Disse patienter bør derfor ikke behandles med Herzuma (se pkt. 4.3).

En initial forbedring efterfulgt af klinisk forværring og forsinkede reaktioner med hurtig klinisk forværring er også blevet rapporteret. Dødsfald er forekommet inden for timer og op til en uge efter infusionen. I meget sjældne tilfælde har patienter oplevet frembrud af infusionsymptomer og pulmonale symptomer mere end 6 timer efter påbegyndelse af trastuzumab-infusionen. Patienter skal advares om muligheden for dette sene frembrud og instrueres i at kontakte deres læge, hvis disse symptomer forekommer.

Pulmonale hændelser

Efter markedsføringen er der rapporteret om alvorlige pulmonale bivirkninger ved anvendelse af trastuzumab (se pkt. 4.8). Disse bivirkninger har nogle gange haft letal udgang. Desuden er der rapporteret om tilfælde af interstitiel lungesygdom inklusive lungeinfiltrater, akut respiratorisk distress syndrom, pneumoni, pleuraeffusion, åndedrætsbesvær, akut lungeødem og respirationsinsufficiens. Risikofaktorer for interstitiel lungesygdom omfatter tidligere eller samtidig behandling med andre anti-neoplastiske stoffer, som er kendt for at være forbundet med interstitiel lungesygdom, såsom taxaner, gemcitabin og vinorelbin, og strålebehandling. Disse hændelser kan optræde som en del af en

infusionsrelateret reaktion eller med forsinket frembrud. Patienter, som oplever hviledyspnø på grund af komplikationer fra avanceret malignitet og co-morbiditet, har muligvis forhøjet risiko for pulmonale hændelser. Disse patienter bør derfor ikke behandles med Herzuma (se pkt. 4.3). Der skal udvises forsigtighed ved pneumonitis specielt hos patienter, der samtidig bliver behandlet med taxaner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle lægemiddelinteraktionsstudier. Der er ikke observeret klinisk signifikante interaktioner mellem Herzuma og de andre lægemidler, der blev anvendt samtidigt i de kliniske studier.

Trastuzumabs påvirkning af andre antineoplastiske stoffers farmakokinetik

Farmakokinetiske data fra BO15935- og M77004-studierne udført med kvinder med HER2-positiv metastatisk brystkræft tydede på, at eksponeringen for paclitaxel og doxorubicin (og hovedmetabolitterne 6- α -hydroxyl-paclitaxel, POH og doxorubicinol, DOL) ikke blev ændret ved tilstedeværelse af trastuzumab (henholdsvis 8 mg/kg eller 4 mg/kg intravenøs støddosis efterfulgt af 6 mg/kg hver 3. uge eller 2 mg/kg intravenøst hver uge).

Trastuzumab kan dog øge den samlede eksponering for en af doxorubicins metabolitter (7-deoxy-13-dihydro-doxorubicinon, D7D). Den biologiske aktivitet af D7D og den kliniske betydning af øget eksponering for denne metabolit var uklar.

Data fra et enkelt-arm-studie, JP16003, med trastuzumab (4 mg/kg intravenøs støddosis og 2 mg/kg intravenøst ugentligt) og docetaxel (60 mg/m² intravenøst) hos japanske kvinder med HER2-positiv metastatisk brystkræft, tydede på, at samtidig administration af trastuzumab ikke påvirkede docetaxels enkelt-dosis-farmakokinetik. Studie JP19959, et substudie i BO18255 (ToGA), blev udført hos japanske mænd og kvinder med fremskreden ventrikelkræft for at undersøge capecitabins og cisplatin farmakokinetik, når de blev anvendt med eller uden trastuzumab. Resultaterne af dette substudie tydede på, at eksponeringen for capecitabins biologisk aktive metabolitter (f.eks. 5-FU) ikke blev påvirket af samtidig anvendelse af cisplatin eller cisplatin plus trastuzumab. Capecitabin viste dog højere koncentrationer og længere halveringstid, når det blev kombineret med trastuzumab. Data tydede også på, at cisplatin farmakokinetik ikke blev påvirket af samtidig anvendelse af capecitabin eller capecitabin plus trastuzumab.

Farmakokinetiske data fra studie H4613g/GO01305 hos patienter med metastatisk eller lokalt avanceret inoperabel HER2-positiv cancer tydede på, at trastuzumab ikke påvirkede carboplatins farmakokinetik.

Antineoplastiske stoffers påvirkning af trastuzumabs farmakokinetik

Ved sammenligning af simulerede trastuzumab-serumkoncentrationer efter trastuzumab-monoterapi (4 mg/kg støddosis/2 mg/kg ugentlig intravenøst) og observerede serumkoncentrationer hos japanske kvinder med HER2-positiv metastatisk brystkræft (studie JP16003) blev der ikke fundet evidens for, at samtidig administration af docetaxel påvirkede trastuzumabs farmakokinetik.

Sammenligning af farmakokinetiske resultater fra to fase II-studier (BO15935 og M77004) og et fase III-studie (H0648g), hvor patienter blev behandlet med trastuzumab og paclitaxel samtidigt, og 2 fase II-studier, hvor trastuzumab blev administreret som monoterapi (W016229 og MO16982) til kvinder med HER2-positiv metastatisk brystkræft, indikerer, at individuel og gennemsnitlig dalværdi af trastuzumab-serumkoncentration varierede inden for og imellem studier. Der var imidlertid ingen klar påvirkning af trastuzumabs farmakokinetik ved samtidig administration af paclitaxel. Sammenligning af trastuzumabs farmakokinetiske data fra studie M77004, hvor kvinder med HER2-positiv metastatisk brystkræft blev behandlet samtidigt med trastuzumab, paclitaxel og doxorubicin, med trastuzumabs farmakokinetiske data i studier, hvor trastuzumab blev administreret som monoterapi (H0649g) eller i kombination med antracykliner plus cyclophosphamid eller paclitaxel (studie H0648g), tydede på, at doxorubicin og paclitaxel ikke påvirker trastuzumabs farmakokinetik.

Farmakokinetiske data fra studie H4613g/GO01305 tydede på, at carboplatin ikke påvirkede

trastuzumabs farmakokinetik.

Samtidig administration af anastrozol synes ikke at påvirke trastuzumabs farmakokinetik.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal rådes til at bruge sikker kontraception under behandlingen med Herzuma og i 7 måneder efter afslutning af behandlingen (se pkt. 5.2).

Graviditet

Reproduktionsstudier er blevet udført på cynomolgusaber med doser, der er op til 25 gange højere end den humane ugentlige vedligeholdelsesdosis på 2 mg/kg intravenøst formuleret trastuzumab, og har ikke vist tegn på nedsat fertilitet eller skader på fostret. Der blev observeret, at trastuzumab trænge igennem placentabarrieren i den tidlige (dag 20 - 50 af drægtighedsperioden) og sene (dag 120 - 150 af drægtighedsperioden) føtale udviklingsperiode. Det er ukendt, om trastuzumab kan påvirke reproduktionskapaciteten. Da reproduktionsstudier på dyr ikke altid er prædiktive for mennesker, bør trastuzumab undgås under graviditeten med mindre den potentielle fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for fostret.

Efter markedsføringen er der blevet rapporteret tilfælde af føtal nyrevækstnedsættelse og/eller nyrefunktionsnedsættelse i forbindelse med oligohydramnion hos gravide kvinder, der får trastuzumab. Nogle af tilfældene var forbundet med letal pulmonal hypoplasi hos fosteret. Kvinder, som bliver gravide, skal informeres om muligheden for, at fosteret kan tage skade. Hvis en gravid kvinde behandles med Herzuma, eller hvis en patient bliver gravid under behandlingen med Herzuma eller indenfor 7 måneder efter den sidste dosis Herzuma, anbefales tæt monitorering af et tværfagligt hold.

Amning

Et studie udført på diegivende cynomolgusaber med doser, der er op til 25 gange højere end den humane ugentlige vedligeholdelsesdosis på 2 mg/kg intravenøst formuleret trastuzumab har vist, at trastuzumab udskilles i mælken. Tilstedeværelsen af trastuzumab i serum hos spæde aber var ikke ledsaget af uønskede virkninger på vækst eller udvikling fra fødslen til 1-månedsalderen. Det er ukendt, om trastuzumab udskilles i human mælk. Da humant IgG udskilles i human mælk, og da den potentielle skade på spædbørn er ukendt, må kvinder ikke amme under behandling med Herzuma og i de første 7 måneder efter sidste dosis.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Herzuma kan have en mindre påvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8). Patienter, som oplever infusionsrelaterede symptomer (se pkt. 4.4), skal rådes til ikke at køre bil og betjene maskiner, før symptomerne er aftaget.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Kardiel dysfunktion, infusionsrelaterede reaktioner, hæmatotoksicitet (specielt neutropeni), infektioner og pulmonale bivirkninger er til dato blandt de mest alvorlige og/eller almindelige bivirkninger rapporteret ved anvendelse af trastuzumab (intravenøs og subkutan formulering).

Tabel over bivirkninger

I dette punkt er følgende kategorier for hyppighed blevet anvendt: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkningerne præ senteres efter faldende alvorlighed inden for hver hyppighedsgruppering.

Bivirkninger, som er blevet rapporteret i forbindelse med anvendelse af intravenøst trastuzumab alene eller i kombination med kemoterapi i pivotale kliniske studier og efter markedsføringen, er præ senteret i tabel 1.

Alle inkluderede termer er baseret på den højeste procent set i de pivotale kliniske studier.

Tabel 1. Bivirkninger rapporteret med intravenøs trastuzumab-monoterapi eller i kombination med kemoterapi i pivotale kliniske studier (N = 8.386) samt efter markedsføring.

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner	Meget almindelig
	Nasopharyngitis	Meget almindelig
	Neutropenisk sepsis	Almindelig
	Cystitis	Almindelig
	Herpes zoster	Almindelig
	Influenza	Almindelig
	Sinuitis	Almindelig
	Hudinfektion	Almindelig
	Rhinitis	Almindelig
	Øvre luftvejsinfektion	Almindelig
	Urinvejsinfektion	Almindelig
	Erysipel	Almindelig
	Cellulitis	Almindelig
	Pharyngitis	Almindelig
Sepsis	Ikke almindelig	
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Progression af malign neoplasma	Ikke kendt
	Neoplasma progression	Ikke kendt
Blod og lymfesystem	Febril neutropeni	Meget almindelig
	Anæmi	Meget almindelig
	Neutropeni	Meget almindelig
	Nedsat antal hvide blodlegemer/leukopeni	Meget almindelig
	Trombocytopeni	Meget almindelig
	Hypoprotrombinæmi	Ikke kendt
	Immun trombocytopeni	Ikke kendt
Immunsystemet	Overfølsomhed	Almindelig
	+Anafylaktisk reaktion	Ikke kendt
	+Anafylaktisk shock	Ikke kendt
Metabolisme og ernæring	Vægttab	Meget almindelig
	Anoreksi	Meget almindelig
	Hyperkaliæmi	Ikke kendt
Psykiske forstyrrelser	Søvnløshed	Meget almindelig
	Angst	Almindelig
	Depression	Almindelig
	Anormale tanker	Almindelig
Nervesystemet	Tremor	Meget almindelig
	Svimmelhed	Meget almindelig
	Hovedpine	Meget almindelig
	Paræstesi	Meget almindelig
	Smagsforstyrrelser	Meget almindelig

Systemorganklasse	Bivirkning	Hypighed
	Perifer neuropati	Almindelig
	Hypertoni	Almindelig
	Døsighed	Almindelig
	Ataksi	Almindelig
	Pareser	Sjældn
	Hjerneødem	Ikke kendt
Øjne	Konjunktivitis	Meget almindelig
	Øget tåreflåd	Meget almindelig
	Tørre øjne	Almindelig
	Papilødem	Ikke kendt
	Retinal blødning	Ikke kendt
Øre og labyrint	Døvhed	Ikke almindelig
Hjerte	¹ Formindsket blodtryk	Meget almindelig
	¹ Forhøjet blodtryk	Meget almindelig
	¹ Uregelmæssig hjerteslag	Meget almindelig
	¹ Hjertebanken	Meget almindelig
	¹ Hjerteflagren	Meget almindelig
	Nedsat ejektionsfraktion*	Meget almindelig
	⁺ Hjerteinsufficiens (kongestiv)	Almindelig
	⁺ Supraventrikulær takyarytmi	Almindelig
	Kardiomyopati	Almindelig
	Perikardial effusion	Ikke almindelig
	Kardiogent shock	Ikke kendt
	Pericarditis	Ikke kendt
	Bradykardi	Ikke kendt
	Galloperende rytme til stede	Ikke kendt
	Vaskulære sygdomme	Hedetur
⁺ Hypotension		Almindelig
Vasodilatation		Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	⁺ Hvæsende vejrtrækning	Meget almindelig
	⁺ Dyspnø	Meget almindelig
	Hoste	Meget almindelig
	Epistaxis	Meget almindelig
	Rinoré	Meget almindelig
	⁺ Pneumoni	Almindelig
	Astma	Almindelig
	Lungesygdomme	Almindelig
	⁺ Pleuraeffusion	Almindelig
	Pneumonitis	Sjældn
	⁺ Pulmonal fibrose	Ikke kendt
	⁺ Åndedrætsbesvær	Ikke kendt
	⁺ Respirationsinsufficiens	Ikke kendt
	⁺ Lungeinfiltrater	Ikke kendt
	⁺ Akut lungeødem	Ikke kendt
	⁺ Akut respiratorisk distress syndrom	Ikke kendt
	⁺ Bronkospasmer	Ikke kendt
	⁺ Hypoksi	Ikke kendt
	⁺ Nedsat iltmætning	Ikke kendt
	Laryngeal ødem	Ikke kendt
	Ortopnø	Ikke kendt
	Lungeødem	Ikke kendt
	Interstitiel lungesygdom	Ikke kendt
	Mave-tarm-kanalen	Diarré
Opkastning		Meget almindelig

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
	Kvalme	Meget almindelig
	¹ Opsvulmede læber	Meget almindelig
	Abdominale smerter	Meget almindelig
	Dyspepsi	Meget almindelig
	Forstoppelse	Meget almindelig
	Stomatitis	Meget almindelig
	Hæmorrider	Almindelig
	Mundtørhed	Almindelig
Lever og galdeveje	Hepatocellulær skade	Almindelig
	Hepatitis	Almindelig
	Ømhed i leveren	Almindelig
	Gulsot	Sjældent
	Leverinsufficiens	Ikke kendt
Hud og subkutane væv	Erytem	Meget almindelig
	Udslæt	Meget almindelig
	¹ Opsvulmet ansigt	Meget almindelig
	Alopeci	Meget almindelig
	Neglesygdomme	Meget almindelig
	Palmoplantar erythrodysestesi-syndrom	Meget almindelig
	Acne	Almindelig
	Tør hud	Almindelig
	Ekkymose	Almindelig
	Hyperhidrose	Almindelig
	Makulopapuløst udslæt	Almindelig
	Kløe	Almindelig
	Skøre negle	Almindelig
	Dermatitis	Almindelig
	Urticaria	Ikke almindelig
Angioødem	Ikke kendt	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	Meget almindelig
	¹ Muskelstivhed	Meget almindelig
	Myalgi	Meget almindelig
	Artrit	Almindelig
	Rygsmerte	Almindelig
	Knoglesmerter	Almindelig
	Muskelkramper	Almindelig
	Nakkesmerter	Almindelig
	Ekstremitetersmerter	Almindelig
Nyrer og urinveje	Nyresygdomme	Almindelig
	Membranøs glomerulonephritis	Ikke kendt
	Glomerulonefropati	Ikke kendt
	Nyreinsufficiens	Ikke kendt
Graviditet, puerperium og den perinatale periode	Oligohydramnios	Ikke kendt
	Renal hypoplasi	Ikke kendt
	Pulmonal hypoplasi	Ikke kendt
Det reproduktive system og mammae	Brystinflammation/mastitis	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni	Meget almindelig
	Brystsmerter	Meget almindelig
	Kulderystelser	Meget almindelig
	Træthed	Meget almindelig
	Influenzalignende symptomer	Meget almindelig
	Infusionsrelateret reaktion	Meget almindelig
Smerter	Meget almindelig	

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
	Pyreksi	Meget almindelig
	Slimhindeinflammation	Meget almindelig
	Perifere ødemer	Meget almindelig
	Utilpashed	Almindelig
	Ødemer	Almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Kontusion	Almindelig

⁺ Angiver bivirkninger, som er blevet rapporteret i forbindelse med en letal udgang.

¹ Angiver bivirkninger, som er rapporteret i stor udstrækning i forbindelse med infusionsrelaterede reaktioner. Specifikke procenter for disse er ikke tilgængelige.

* Observeret ved kombinationsbehandling efter antracykliner og kombineret med taxaner.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Kardiel dysfunktion

Kongestiv hjerteinsufficiens (NYHA-klasse II-IV) er en almindelig bivirkning forbundet med anvendelse af Herzuma og er blevet forbundet med letal udgang (se pkt 4.4). Der er observeret symptomer på kardiel dysfunktion såsom dyspnø, ortopnø, tiltagende hoste, lungeødem, S3-galoprytme eller nedsat ventrikulær ejejektionsfraktion hos patienter behandlet med trastuzumab (se pkt. 4.4).

I 3 pivotale kliniske studier, hvor adjuverende trastuzumab blev administreret i kombination med kemoterapi, var hyppigheden af kardiel dysfunktion af grad 3/4 (især symptomatisk kongestiv hjerteinsufficiens) tilsvarende hos patienter, der fik administreret kemoterapi alene (dvs. som ikke fik trastuzumab), som hos patienter, der fik trastuzumab sekventielt efter et taxan (0,3 - 0,4 %). Hyppigheden var højest hos patienter, der fik administreret trastuzumab samtidig med et taxan (2,0 %). Ved neoadjuverende behandling er erfaringen med samtidig administration af trastuzumab og et lav-dosis antracyklin-regime begrænset (se pkt. 4.4).

Når trastuzumab blev administreret efter afslutning af adjuverende kemoterapi, blev NYHA-klasse III - IV hjerteinsufficiens observeret hos 0,6 % af patienterne i 1-års armen efter en median opfølgning på 12 måneder. I studie BO16348 var incidensen af svær kongestiv hjerteinsufficiens (NYHA-klasse III & IV) efter 1 års trastuzumab-behandling 0,8 % efter en median opfølgning på 8 år, og hyppigheden af let symptomatisk og asymptomatisk dysfunktion af venstre ventrikel var 4,6 %.

Reversibiliteten af svær kongestiv hjerteinsufficiens (defineret som en sekvens på mindst to på hinanden følgende LVEF-værdier ≥ 50 % efter hændelsen) var evident hos 71,4 % af de trastuzumab-behandlede patienter. Reversibilitet af let symptomatisk og asymptomatisk dysfunktion af venstre ventrikel blev påvist hos 79,5 % af patienterne. Ca. 17 % af de bivirkninger, der repræsenterede kardiel dysfunktion, indtraf efter afslutning af trastuzumab.

I de pivotale metastatiske studier med intravenøst trastuzumab varierede incidensen af kardiel dysfunktion mellem 9 % og 12 %, når det blev givet i kombination med paclitaxel sammenlignet med 1 - 4 %, når paclitaxel blev givet alene. Ved monoterapi var frekvensen 6 - 9 %. Den største hyppighed af kardiel dysfunktion blev set hos patienter, der fik trastuzumab samtidigt med antracyklin/cyclophosphamid (27 %), og var signifikant højere end ved antracyklin/cyclophosphamid alene (7 - 10 %). I et efterfølgende studie med prospektiv monitorering af hjertefunktionen var incidensen af symptomatisk kongestiv hjerteinsufficiens 2,2 % hos patienter, der fik trastuzumab og docetaxel, sammenlignet med 0 % hos patienter, der fik doxetaxel alene. Størstedelen af de patienter (79 %), der udviklede kardiel dysfunktion i disse studier, oplevede en forbedring på standardbehandling af kongestiv hjerteinsufficiens.

Infusionsreaktioner, allergilignende reaktioner og overfølsomhed

Det estimeres, at ca. 40 % af patienterne, som bliver behandlet med trastuzumab, vil opleve infusionsrelaterede reaktioner i en eller anden form. Størstedelen af infusionsrelaterede reaktioner er

dog milde til moderate i styrke (NCI-CTC klassificeringssystem) og plejer at opstå tidligt i behandlingen, det vil sige under infusion nummer et, to og tre og formindskes i hyppighed ved efterfølgende infusioner. Reaktionen inkluderer, kulderystelser, feber, dyspnø, hypotension, hvæsende vejrtrækning, bronkospasmer, takykardi, nedsat iltmætning, åndedrætsbesvær, udslæt, kvalme, opkastning og hovedpine (se pkt. 4.4). Hyppigheden af infusionsrelaterede reaktioner af alle grader varierede mellem studierne afhængigt af indikation og metode til dataindsamling og afhængigt af, om trastuzumab blev givet samtidig med kemoterapi eller som monoterapi.

Alvorlige anafylaktiske reaktioner, som kræver øjeblikkelig yderligere intervention, kan forekomme normalt under enten den første eller anden infusion af trastuzumab (se pkt 4.4) og er blevet forbundet med letal udgang.

Der er observeret anafylaktoide reaktioner i isolerede tilfælde.

Hæmatotoksicitet

Febril neutropeni, leukopeni, anæmi, trombocytopeni og neutropeni forekom med hyppigheden ”meget almindelig”. Hyppigheden af hypoprotrombinæmi er ikke kendt. Risikoen for neutropeni kan være let forhøjet, når trastuzumab administreres med docetaxel efter antracyclinbehandling.

Pulmonale bivirkninger

Alvorlige pulmonale bivirkninger forekommer i forbindelse med anvendelse af trastuzumab og er blevet forbundet med letal udgang. Disse inkluderer, men er ikke begrænset til, lungeinfiltrater, akut respiratorisk distress syndrom, pneumoni, pneumonitis, pleuraeffusion, åndedrætsbesvær, akut lungeødem og respirationsinsufficiens (se pkt. 4.4).

Detaljer omkring risikominimeringsaktiviteter, som er i overensstemmelse med EU's risikostyringsplan, er præsentert i (pkt. 4.4) Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen.

Immunogenicitet

I det neoadjuverende-adjuverende studie af tidlig brystkræft (BO22227) udviklede 10,1 % (30/296) af patienterne behandlet med intravenøst trastuzumab antistoffer mod trastuzumab ved en median opfølgningstid på mere end 70 måneder. Neutraliserende anti-trastuzumab-antistoffer blev fundet i prøver efter *baseline* hos 2 ud af 30 patienter i armen behandlet med intravenøst trastuzumab.

Den kliniske relevans af disse antistoffer kendes ikke. Tilstedeværelsen af anti-trastuzumab-antistoffer havde ingen indvirkning på farmakokinetikken, effekten (bestemt ved patologisk fuldstændigt respons og hæmdelsesfri overlevelse) og sikkerheden, bestemt ved forekomst af administrationsrelaterede reaktioner, af intravenøst trastuzumab.

Der foreligger ingen data om immunogenicitet for trastuzumab ved ventrikelkræft.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering i humane kliniske studier. I de kliniske studier er der ikke givet enkelt-doser over 10 mg/kg af Herzumalene. I et klinisk studie med patienter der havde metastatisk ventrikelkræft blev en vedligeholdelsesdosis på 10 mg/kg i 3-ugers intervaller efter en

støddosis på 8 mg/kg undersøgt. Doser op til dette niveau var veltolereret.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01XC03

Herzuma er et biosimilært lægemiddel. Du kan finde yderligere oplysninger på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Trastuzumab er et rekombinant humant IgG1 monoklonalt antistof mod den humane epidermale vækstfaktorreceptor 2 (HER2). Der er observeret overekspression af HER2 i 20 - 30 % af primære brystkræft. Studier af HER2-positivitetstrater ved ventrikelkræft ved brug af immunhistokemi (IHC) og fluorescens *in situ* hybridisering (FISH) eller kromogen *in situ* hybridisering (CISH) har vist, at der er udstrakt variation af HER2-positivitet, som rækker fra 6,8 % til 34,0 % for IHC og 7,1 % til 42,6 % for FISH. Studier tyder på, at brystkræftpatienter med overekspression af HER2 har en kortere sygdomsfri overlevelse end patienter, hvis tumorer ikke har overekspression af HER2. Det ekstracellulære domæne af receptoren (ECD, p105) kan spredes til blodet og måles i serumprøver.

Virkningsmekanisme

Trastuzumab binder med høj affinitet og specificitet til subdomæne IV, en juxtamembranregion i HER2's ekstracellulære domæne. Bindingen af trastuzumab til HER2 hæmmer ligand-afhængig HER2-signalering og forhindrer den proteolytiske spaltning af dennes ekstracellulære domæne, en aktiveringsmekanisme for HER2. Som følge heraf har trastuzumab, både i *in vitro* analyser og på dyr, vist sig at hæmme proliferationen af humane tumorceller med overekspression af HER2. Trastuzumab er desuden en potent mediator af antistofafhængig cellemedieret cytotoxicitet (ADCC). Det er vist *in vitro*, at trastuzumab-medieret ADCC fortrinsvis virker på cancerceller med overekspression af HER2 sammenlignet med celler, som ikke har overekspression af HER2.

Detektion af overekspression af HER2 eller genamplifikation af HER2

Detektion af HER2-overekspression eller amplifikation af HER2-genet i brystkræft

Herzuma bør kun anvendes til patienter med tumorer, som har overekspression af HER2 eller amplifikation af HER2-genet, som bestemt ved en præcis og valideret analyse. HER2-overekspression bør detekteres ved brug af en immunhistokemisk (IHC)-baseret vurdering af fikserede tumorblokke (se pkt. 4.4). Amplifikation af HER2-genet bør detekteres ved brug af fluorescens *in situ* hybridisering (FISH) eller kromogen *in situ* hybridisering (CISH) af fikserede tumorblokke. Patienterne er valgbare for behandling med Herzuma, hvis de udviser stærk overekspression af HER2, som beskrevet med en 3+ score ved IHC eller et positivt FISH eller CISH resultat.

For at sikre nøjagtige og reproducerbare resultater skal testningen udføres af et speciallaboratorium, som kan sikre validering af testprocedurerne.

Det anbefalede scoringssystem til evaluering af de IHC-farvede mønstre er som angivet i tabel 2:

Tabel 2. Anbefalet scoringssystem til evaluering af de IHC-farvede mønstre ved brystkræft

Score	Farvningsmønstre	Vurdering af HER2-overekspression
0	Der ses ingen farvning eller membranfarvning ses i <10 % af tumorcellerne.	Negativ
1+	Svag/lige akkurat synlig membranfarvning	Negativ

	detekteres i >10 % af tumorcellerne. Cellerne farves kun i dele af membranen.	
2+	En svag til moderat fuldstændig membranfarvning detekteres i >10 % af tumorcellerne.	Tvetydig
3+	Stærk, fuldstændig membranfarvning detekteres i >10 % af tumorcellerne.	Positiv

Generelt anses FISH for at være positiv, hvis forholdet mellem antallet af kopier af HER2-genet per tumorcelle relativt til antallet af kromosom 17 kopier er større end eller lig med 2, eller hvis der er flere end 4 kopier af HER2-genet per tumorcelle, såfremt der ikke anvendes kromosom 17 kontrol.

Generelt anses CISH for at være positiv, hvis der er mere end 5 kopier af HER2-genet per cellekerne i mere end 50 % af tumorcellerne.

For komplet instruktion om udførelse af analyser og fortolkning af resultater henvises til de vedlagte produktinformationer i validerede FISH og CISH analyser. Officielle anbefalinger for HER2-testning kan også anvendes.

For enhver anden metode, der anvendes til bestemmelse af HER2-protein- eller genekspression, skal analyserne kun foretages af laboratorier, der tilbyder tilstrækkelig avanceret udførelse af validerede metoder. Sådanne metoder skal være præcise og nøjagtige nok til at vise overekspression af HER2 og skal være i stand til at skelne mellem moderat (kongruent med 2+) og stærk (kongruent med 3+) overekspression af HER2.

Detektion af HER2-overekspression eller amplifikation af HER2-genet i ventrikelkræft

Kun en præcis og valideret analysemetode bør bruges til at bestemme HER2-overekspression eller HER2-genamplifikation. IHC anbefales som den første testmetode, og i tilfælde, hvor HER2-genamplifikationsstatus også er påkrævet, skal enten sølvforstærket *in situ* hybridisering (SISH) eller en FISH-teknik anvendes. SISH-teknologi anbefales dog for at tillade den parallelle vurdering af tumorhistologien og -morfologien. For at sikre validering af testmetoderne og produktion af præcise og reproducerbare resultater skal HER2-testning udføres i et laboratorium med trænet personale. Komplet instruktion i udførelse af testene og fortolkning af resultaterne bør tages fra produktinformationen leveret med de anvendte HER2-forsøgsanalyser.

I ToGA (BO18255) studiet blev patienter med tumorer, som enten var IHC3+ eller FISH-positive, defineret som HER2-positive og dermed inkluderet i studiet. De gavnlige effekter, baseret på det kliniske studies resultater, var begrænset til patienter med de højeste niveauer af overekspression af HER2-proteinet, defineret ved et 3+ score ved IHC eller 2+ score ved IHC og et positivt FISH- resultat.

I et studie (studie D008548), der sammenlignede metoder, blev der observeret en høj grad af overensstemmelse (>95 %) mellem SISH- og FISH-teknikker til detektion af HER2-genamplifikation hos patienter med ventrikelkræft.

HER2-overekspression bør detekteres ved brug af en immunhistokemisk (IHC)-baseret vurdering af fikserede tumorblokke. HER2-genamplifikation bør detekteres ved brug af *in situ* hybridisering ved brug af enten SISH eller FISH på fikserede tumorblokke.

Det anbefalede scoringsystem til evaluering af de IHC-farvede mønstre er som angivet i tabel 3:

Tabel 3. Anbefalet scoringsystem til evaluering af de IHC-farvede mønstre ved ventrikelkræft

Score	Kirurgisk prøve - farvningsmønstre	Biopsi prøve - farvningsmønstre	Vurdering af HER2-overekspression
0	Ingen reaktivitet eller membranøs reaktivitet i <10 %	Ingen reaktivitet eller membranøs reaktivitet i nogen	Negative

	af tumorcellerne	tumorcelle	
1+	En svag/lige akkurat synlig membranøs reaktivitet i ≥ 10 % af tumorcellerne; cellerne er kun reaktive i dele af deres membran	Tumorcellegruppe med en svag/lige akkurat synlig membranøs reaktivitet uden hensyntagen til procentdelen af farvede tumorceller	Negativ
2+	En svag til moderat komplet, basolateral eller lateral membranøs reaktivitet i ≥ 10 % af tumorcellerne	Tumorcellegruppe med en svag til moderat komplet, basolateral eller lateral membranøs reaktivitet uden hensyntagen til procentdelen af farvede tumorceller	Tvetydig
3+	Stærk komplet, basolateral eller lateral membranøs reaktivitet i ≥ 10 % af tumorcellerne	Tumorcellegruppe med stærk komplet, basolateral eller lateral membranøs reaktivitet uden hensyntagen til procentdelen af farvede tumorceller	Positiv

Generelt anses SISH eller FISH for at være positive, hvis forholdet mellem antallet af HER2-genkopier per tumorcelle og antallet af kromosom 17-kopier er større end eller lig med 2.

Klinisk virkning og sikkerhed

Metastatisk brystkræft

Trastuzumab er blevet anvendt i kliniske studier som monoterapi til patienter med metastatisk brystkræft, som har tumorer, som viser overekspression af HER2, og hvis metastatiske sygdom ikke har responderet på et eller flere kemoterapiregimer (trastuzumab alene).

Trastuzumab er også blevet anvendt i kombination med paclitaxel eller docetaxel til behandling af patienter, som ikke har fået kemoterapi for deres metastatiske sygdom. Patienter, som tidligere har fået antracyclinbaseret adjuverende kemoterapi, blev behandlet med paclitaxel (175 mg/m² infunderet over 3 timer) med eller uden trastuzumab. I det pivotale studie med docetaxel (100 mg/m² infunderet over 1 time) med eller uden trastuzumab, havde 60 % af patienterne tidligere fået antracyclinbaseret adjuverende kemoterapi. Patienterne blev behandlet med trastuzumab, indtil progression af sygdommen.

Virningen af trastuzumab i kombination med paclitaxel hos patienter, som ikke tidligere havde fået adjuverende antracyclin, er ikke blevet undersøgt. Trastuzumab plus docetaxel var dog virkningsfuld hos patienterne, uanset om de tidligere havde fået adjuverende antracyclin eller ej.

Den testmetode for overekspression af HER2, som blev brugt til at bestemme patienternes egnethed i det pivotale studie med trastuzumab-monoterapi og i de kliniske studier med trastuzumab plus paclitaxel, anvendte immunhistokemisk farvning for HER2 af fikseret materiale fra brysttumorer ved hjælp af de murine monoklonale antistoffer CB11 og 4D5. Disse væv blev fikseret i formalin eller Bouin's fiksativ. Denne testmetode, som blev udført af et centrallaboratorium, fra de kliniske studier benyttede en skala fra 0 til 3+. Patienter, som blev klassificeret som farvning 2+ eller 3+, blev inkluderet, mens patienter, som scorede 0 eller 1+, blev ekskluderet. Mere end 70 % af de inkluderede patienter udviste en 3+ overekspression. Data tyder på, at den gavnlige virkning var højere hos patienter med højere HER2-overekspression (3+).

Den testmetode, der hovedsageligt blev anvendt til bestemmelse af HER2-positivitet i det pivotale studie med docetaxel med eller uden trastuzumab, var immunhistokemi. Et fåtal af patienterne blev testet under anvendelse af fluorescens *in situ*-hybridisering (FISH). I dette studie havde 87 % af de inkluderede patienter sygdom, som var IHC3+ og 95 % af de inkluderede patienter havde sygdom, der var IHC3+ og/eller FISH-positiv.

Ugentligt doseringsregime ved metastatisk brystkræft

Virkningsresultaterne fra monoterapi og kombinationsterapi studierne er sammenfattet i tabel 4:

Tabel 4. Virkningsresultater fra studier med monoterapi og kombinationsterapi

Parameter	Monoterapi	Kombinationsterapi			
	Trastuzumab ¹ N = 172	Trastuzumab plus paclitaxel ² N = 68	Paclitaxel ² N = 77	Trastuzumab plus docetaxel ³ N = 92	Docetaxel ³ N = 94
Responstrate (95 % konfidensinterval)	18 % (13 - 25)	49 % (36 - 61)	17 % (9 - 27)	61 % (50 - 71)	34 % (25 - 45)
Median responsvarighed (måneders) (95 % konfidensinterval)	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 (måneders) (95 % konfidensinterval)	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 (måneders) (95 % konfidensinterval)	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 indtil progression; "ne" betyder, at grænsen ikke kunne estimeres, eller at den endnu ikke var nået.

1. Studie H0649g: IHC3+ patientundergruppe
2. Studie H0648g: IHC3+ patientundergruppe
3. Studie M77001: Fuld analysegruppe (intent-to-treat), 24 måneders resultater

Kombinationsbehandling med trastuzumab og anastrozol

Trastuzumab er blevet undersøgt i kombination med anastrozol ved 1. linjebehandling af metastatisk brystkræft hos HER2-positive, hormon-receptor-positive (dvs. østrogen-receptor og/eller progesteron-receptor) postmenopausale patienter. Den progressionsfri overlevelse blev fordoblet i armen med trastuzumab plus anastrozol sammenlignet med anastrozol (4,8 måneder *versus* 2,4 måneder). For de øvrige parametre blev der med kombinationsbehandlingen set følgende forbedringer: Samlet respons (16,5 % *versus* 6,7 %), klinisk benefit *ratio* (42,7 % *versus* 27,9 %), tid til progression (4,8 måneder *versus* 2,4 måneder). Der blev ikke registreret forskel mellem de to behandlingsarme med hensyn til tid til respons og responsvarighed. Den mediane samlede overlevelse blev forlænget med 4,6 måneder for patienter i armen med kombinationsbehandlingen. Forskellen var ikke statistisk signifikant, men mere end halvdelen af patienterne i armen med anastrozol alene skiftede til et regime indeholdende trastuzumab efter sygdomsprogression.

3-ugers doseringsregime ved metastatisk brystkræft

Virkningsresultaterne fra ikke-komparative monoterapi og kombinationsterapi studier er sammenfattet i tabel 5:

Tabel 5. Virkningsresultater fra ikke-komparative studier med monoterapi og kombinationsterapi

Parameter	Monoterapi		Kombinationsterapi	
	Trastuzumab ¹ N = 105	Trastuzumab ² N = 72	Trastuzumab plus paclitaxel ³ N = 32	Trastuzumab plus docetaxel ⁴ N = 110
Responstrate (95 % konfidensinterval)	24 % (15 - 35)	27 % (14 - 43)	59 % (41 - 76)	73 % (63 - 81)
Median responsvarighed (måneder) (interval)	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 (måneder) (95 % konfidensinterval)	3,4 (2,8 - 4,1)	7,7 (4,2 - 8,3)	12,2 (6,2 - ne)	13,6 (11 - 16)
Median overlevelse (måneder) (95 % konfidensinterval)	ne	ne	ne	47,3 (32 - ne)

TTP = tid indtil progression; "ne" betyder, at grænsen ikke kunne estimeres, eller at den endnu ikke var nået.

1. Studie WO16229: støddosis 8 mg/kg efterfulgt af 6 mg/kg med 3-ugers intervaller
2. Studie MO16982: støddosis 6 mg/kg ugentlig x 3 efterfulgt af 6 mg/kg med 3-ugers intervaller
3. Studie BO15935
4. Studie MO16419

Steder for progression

Hyppigheden af progression i leveren var signifikant lavere hos patienter, som blev behandlet med kombinationen af trastuzumab og paclitaxel sammenlignet med paclitaxel alene (21,8 % *versus* 45,7 %, $p = 0,004$). Flere patienter, som blev behandlet med trastuzumab og paclitaxel, progredierede i centralnervesystemet sammenlignet med dem, som blev behandlet med paclitaxel alene (12,6 % *versus* 6,5 %, $p = 0,377$).

Tidlig brystkræft (adjuverende behandling)

Tidlig brystkræft er defineret som et ikke-metastatisk, primært, invasiv karcinom i brystet. Trastuzumab blev undersøgt som adjuverende behandling i 4 store multicenter, randomiserede studier:

- Studie BO16348 var designet til at sammenligne 1 og 2-års trastuzumab-behandling hver 3. uge *versus* observation hos patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft efter operation, standard-kemoterapi og strålebehandling (hvis indiceret). Derudover blev en sammenligning af 2-års trastuzumab-behandling *versus* 1-års trastuzumab-behandling udført. Patienterne, der blev tildelt trastuzumab-behandling, fik en initial støddosis på 8 mg/kg efterfulgt af 6 mg/kg hver 3. uge i enten et eller to år.
- NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne, som udgør den samlede analyse, var designet til at undersøge den kliniske anvendelighed af at kombinere trastuzumab-behandling med paclitaxel efter AC-kemoterapi. Endvidere undersøgte NCCTG N9831-studiet også tilføjelse af trastuzumab sekventielt til AC→P-kemoterapi hos patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft efter operation.
- BCIRG 006-studiet var designet til at undersøge kombinationen af trastuzumab-behandling med docetaxel efter AC-kemoterapi eller i kombination med docetaxel og carboplatin hos patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft efter operation.

Tidlig brystkræft i HERA-studiet var begrænset til operabel, primært, invasiv adenokarcinom i brystet med positive lymfeknuder i aksillen, eller med negative lymfeknuder i aksillen, hvis tumoren var mindst 1 cm i diameter.

I den samlede analyse af NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne var tidlig brystkræft begrænset

til kvinder med operabel brystkræft med høj risiko, defineret som HER2-positiv og med positive lymfeknuder i aksillen eller HER2-positiv og med negative lymfeknuder i aksillen med høje risikofaktorer (tumorstørrelse >1 cm og ER-negativ eller tumorstørrelse >2 cm, uanset hormonstatus).

I BCIRG 006-studiet var HER2-positiv tidlig brystkræft defineret som brystkræft hos enten patienter med positive lymfeknuder eller hos højrisiko-patienter med negative lymfeknuder, hvor ingen (pN0) lymfeknude var involveret og mindst 1 af følgende faktorer: tumorstørrelse større end 2 cm, østrogenreceptor- og progesteronreceptor-negative, histologisk og/eller kernegrad 2 - 3 eller alder <35 år.

Virkningsresultaterne fra studie BO16348 efter 12 måneders* og 8 års** median opfølgning er sammenfattet i tabel 6:

Tabel 6. Virkningsresultater fra studie BO16348

Parameter	Median opfølgning 12 måneder*		Median opfølgning 8 år**	
	Observation N = 1.693	Trastuzumab 1 år N = 1.693	Observation N = 1.697***	Trastuzumab 1 år N = 1.702***
Sygdomsfri overlevelse				
- Antal patienter med en hændelse	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Antal patienter uden en hændelse	1.474 (87,1 %)	1.566 (92,5 %)	1.127 (66,4 %)	1.231 (72,3 %)
p-værdi <i>versus</i> observation	<0,0001		<0,0001	
<i>Hazard ratio versus</i> observation	0,54		0,76	
Tilbagefaldsfri overlevelse				
- Antal patienter med en hændelse	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Antal patienter uden en hændelse	1.485 (87,7 %)	1.580 (93,3 %)	1.191 (70,2 %)	1.303 (76,6 %)
p-værdi <i>versus</i> observation	<0,0001		<0,0001	
<i>Hazard ratio versus</i> observation	0,51		0,73	
Distant sygdomsfri overlevelse				
- Antal patienter med en hændelse	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Antal patienter uden en hændelse	1.508 (89,1 %)	1.594 (94,6 %)	1.209 (71,2 %)	1.303 (76,6 %)
p-værdi <i>versus</i> observation	<0,0001		<0,0001	
<i>Hazard ratio versus</i> observation	0,50		0,76	
Samlet overlevelse (død)				
- Antal patienter med en hændelse	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Antal patienter uden en hændelse	1.653 (97,6 %)	1.662 (98,2 %)	1.347 (79,4 %)	1.424 (83,7 %)
p-værdi <i>versus</i> observation	0,24		0,0005	
<i>Hazard ratio versus</i> observation	0,75		0,76	

*Co-primære endepunkt for sygdomsfri overlevelse på 1 år *versus* observation overholdt de prædefinerede statistiske grænser

** Endelig analyse (inkluderende overgang af 52 % af patienterne fra observations-armen til trastuzumab)

***Der er diskrepans i den samlede prøvestørrelse grundet et lille antal patienter, der blev randomiseret efter skæringsdatoen for analysen for 12 måneders median opfølgning.

Virkningsresultaterne fra den interime virkningsanalyse krydsede protokollens præ specificerede statistiske grænse for sammenligningen af 1-år med trastuzumab *versus* observation. Efter en median opfølgning på 12 måneder var *hazard* ratio for sygdomsfri overlevelse 0,54 (95 % konfidensinterval 0,44-0,67), hvilket overføres til en absolut gavnlige effekt udtrykt i en 2-års sygdomsfri overlevelseshastighed på 7,6 procentpoint (85,8 % *versus* 78,2 %) til fordel for trastuzumab-armen.

En endelig analyse blev udført efter en median opfølgning på 8 år, hvilket viste, at 1 års trastuzumab-behandling er associeret med 24 % risikoreduktion sammenlignet med observation alene (*hazard* ratio = 0,76; 95 % konfidensinterval 0,67-0,86). Dette overføres til en absolut gavnlige virkning udtrykt i en 8 års sygdomsfri overlevelseshastighed på 6,4 procentpoint til fordel for 1 års trastuzumab-behandling.

I denne endelige analyse viste forlængelse af trastuzumab-behandling til en varighed af 2 år ikke yderligere fordel over behandling i 1 år [Sygdomsfri overlevelse *hazard* ratio i intent-to-treat- (ITT) populationen 2 år *versus* 1 år = 0,99 (95 % konfidensinterval: 0,87-1,13), p-værdi = 0,90 og samlet overlevelse *hazard* ratio = 0,98 (0,83-1,15); p-værdi = 0,78]. Hyppigheden af asymptomatisk kardiell dysfunktion var forøget i 2-års-behandlings-armen (8,1 % *versus* 4,6 % i 1-års-behandlings-armen). Flere patienter oplevede mindst en grad 3 eller 4 bivirkning i 2-års-behandlings-armen (20,4 %) sammenlignet med 1-års-behandlings-armen (16,3 %).

I NSABP B-31- og NCCTG N9831 -studierne blev trastuzumab administreret i kombination med paclitaxel efter AC-kemoterapi.

Doxorubicin og cyclophosphamid blev administreret samtidig som følger:

- intravenøs bolus doxorubicin på 60 mg/m², administreret hver 3. uge i 4 serier.
- intravenøs cyclophosphamid på 600 mg/m² over 30 minutter, administreret hver 3. uge i 4 serier.

Paclitaxel i kombination med trastuzumab blev administreret som følger:

- intravenøs paclitaxel – 80 mg/m² som kontinuerlig intravenøs-infusion, administreret hver uge i 12 uger.

eller

- intravenøs paclitaxel – 175 mg/m² som kontinuerlig intravenøs-infusion, administreret hver 3. uge i 4 serier (dag 1 i hver serie).

Virkningsresultaterne fra den samlede analyse af NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne efter den endelige analyse af sygdomsfri overlevelse* er sammenfattet i tabel 7. Den mediane opfølgningstid var 1,8 år for patienterne i AC→P-armen og 2,0 år for patienterne i AC→PH-armen.

Tabel 7. Resumé af virkningsresultater fra den samlede analyse af NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne efter den endelige analyse af sygdomsfri overlevelse*

Parameter	AC→P (n = 1.679)	AC→PH (n = 1.672)	<i>Hazard ratio versus AC→P</i> (95 % konfidensinterval) p-værdi
Sygdomsfri overlevelse - Antal patienter med en hændelse (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39 - 0,59) p <0,0001
Distant tilbagefald - Antal patienter med en hændelse	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37 - 0,60) p <0,0001
Død (OS hændelse) - Antal patienter med en hændelse	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48 - 0,92) p = 0,014**

A: doxorubicin; C: cyclophosphamid; P: paclitaxel; H: trastuzumab

* Ved median opfølgningstid, som var 1,8 år for patienterne i AC→P-armen og 2,0 år for patienterne i AC→PH-armen.

** p-værdi for samlet overlevelse krydsede ikke den præspecificerede statistiske grænse for sammenligning af AC→PH *versus* AC→P

For det primære endepunkt, sygdomsfri overlevelse, resulterede tilføjelse af trastuzumab til paclitaxel-kemoterapi i en 52 % nedsættelse af risikoen for sygdomstilbagefald. *Hazard ratio* kan overføres til en absolut gavnlige effekt udtrykt i en 3-års sygdomsfri estimeret overlevelse på 11,8 procentpoint (87,2 % *versus* 75,4 %) til fordel for AC→PH (trastuzumab)-armen.

På tidspunktet for en sikkerhedsopdatering efter en median opfølgningstid på 3,5 - 3,8 år genbekræfter en analyse af sygdomsfri overlevelse størrelsen af den gavnlige effekt vist i den endelige analyse af sygdomsfri overlevelse. På trods af overkrydsning til trastuzumab i kontrolarmen resulterede tilføjelse af trastuzumab til paclitaxel-kemoterapi i en 52 % nedsættelse af risikoen for sygdomstilbagefald. Tilføjelse af trastuzumab til paclitaxel-kemoterapi resulterede også i en 37 % nedsættelse af risikoen for død.

Den på forhånd planlagte endelige analyse af samlet overlevelse fra den samlede analyse af NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne blev udført, da 707 dødsfald var forekommet (median opfølgningstid var 8,3 år i AC→PH-gruppen). Behandling med AC→PH resulterede i en statistisk signifikant forbedring af samlet overlevelse sammenlignet med AC→P (stratificeret *hazard ratio* = 0,64; 95 % konfidensinterval = 0,55-0,74; log-rank p-værdi <0,0001). Efter 8 år blev overlevelsesraten estimeret til 86,9 % i AC→PH-armen og 79,4 % i AC→P-armen, hvilket giver en absolut fordel på 7,4 % (95 % konfidensinterval = 4,9 %-10,0 %).

De endelige resultater for samlet overlevelse fra den samlede analyse af NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne er opsummeret i tabel 8 nedenfor:

Tabel 8. Endelig analyse af samlet overlevelse (OS) fra den samlede analyse af NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne

Parameter	AC→P (N = 2.032)	AC→PH (N = 2.031)	p-værdi <i>versus</i> AC→P	<i>Hazard ratio versus AC→P</i> (95 % konfidensinterval)
Død (OS-hændelse): Antal patienter med en hændelse (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	<0,0001	0,64 (0,55 - 0,74)

A: doxorubicin; C: cyclophosphamid; P: paclitaxel; H: trastuzumab

Ved den endelige analyse af samlet overlevelse fra den samlede analyse af studierne NSABP B-31 og NCCTG N9831 blev der også udført en analyse af sygdomsfri overlevelse. Resultatet af den opdaterede analyse af sygdomsfri overlevelse (stratificeret *hazard ratio* = 0,61; 95 % konfidensinterval [0,54-0,69]) viste lignende gavnlige effekt med hensyn til sygdomsfri overlevelse sammenlignet med den endelige primære analyse af sygdomsfri overlevelse på trods af, at 24,8 % af patienterne i AC→P armen skiftede til at få trastuzumab. Den sygdomsfrie overlevelseshastighed blev efter 8 år estimeret til at være 77,2 % (95 % konfidensinterval: 75,4-79,1) i AC→PH armen, en absolut gavnlige effekt på 11,8 % sammenlignet med AC→P armen.

I BCIRG 006-studiet blev trastuzumab administreret enten i kombination med docetaxel efter AC-kemoterapi (AC→DH) eller i kombination med docetaxel og carboplatin (DCarbH).

Docetaxel blev administreret som følger:

- intravenøs docetaxel – 100 mg/m² som intravenøs-infusion over 1 time, administreret hver 3. uge i 4 serier (dag 2 i første docetaxel serie, derefter dag 1 i hver af de efterfølgende serier)
- eller
- intravenøs docetaxel – 75 mg/m² som intravenøs-infusion over 1 time, administreret hver 3. uge i 6 serier (dag 2 i serie 1, derefter dag 1 i hver af de efterfølgende serier)

som blev efterfulgt af:

- carboplatin – ved tilsigtet AUC = 6 mg/ml/min administreret som intravenøs-infusion over 30 - 60 minutter gentaget hver 3. uge i samlet 6 serier.

Trastuzumab blev administreret ugentligt med kemoterapi og derefter hver 3. uge i ialt 52 uger.

Virkningsresultaterne fra BCIRG 006-studiet er sammenfattet i tabel 9 og 10. Den mediane opfølgningstid var 2,9 år i AC→D-armen og 3,0 år i hver af AC→DH og DCarbH-armene.

Tabel 9. Oversigt over virkningsanalyserne af AC→D *versus* AC→DH fra BCIRG 006-studiet

Parameter	AC→D (n = 1.073)	AC→DH (n = 1.074)	<i>Hazard ratio versus</i> AC→D (95 % konfidens- interval) p-værdi
Sygdomsfri overlevelse - Antal patienter med en hændelse	195	134	0,61 (0,49 - 0,77) p < 0,0001
Distant tilbagefald - Antal patienter med en hændelse	144	95	0,59 (0,46 - 0,77) p < 0,0001
Død (OS hændelse) - Antal patienter med en hændelse	80	49	0,58 (0,40 - 0,83) p = 0,0024

AC→D = doxorubicin og cyclophosphamid efterfulgt af docetaxel; AC→DH = doxorubicin og cyclophosphamid efterfulgt af docetaxel og trastuzumab

Tabel 10. Oversigt over virkningsanalyserne af AC→D *versus* DCarbH fra BCIRG 006-studiet

Parameter	AC→D (n = 1.073)	DCarbH (n = 1.074)	<i>Hazard ratio versus</i> AC→D (95 % konfidens- interval) p-værdi
Sygdomsfri overlevelse - Antal patienter med en hændelse	195	145	0,67 (0,54 - 0,83) p = 0,0003
Distant tilbagefald - Antal patienter med en hændelse	144	103	0,65 (0,50 - 0,84) p = 0,0008

Parameter	AC→D (n = 1.073)	DCarbH (n = 1.074)	Hazard ratio versus AC→D (95 % konfidens- interval) p-værdi
Død (OS hændelse) - Antal patienter med en hændelse	80	56	0,66 (0,47-0,93) p = 0,0182

AC→D = doxorubicin og cyclophosphamid efterfulgt af docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatin og trastuzumab

I BCIRG 006-studiet kan *hazard* ratio for det primære endepunkt, sygdomsfri overlevelse, overføres til en absolut gavnlige effekt udtrykt i en 3-års sygdomsfri estimeret overlevelse på 5,8 procentpoint (86,7 % *versus* 80,9 %) til fordel for AC→DH (trastuzumab)-armen og 4,6 procentpoint (85,5 % *versus* 80,9 %) til fordel for DCarbH (trastuzumab)-armen sammenlignet med AC→D.

I BCIRG 006-studiet havde 213/1.075 patienter i DCarbH (TCH)-armen, 221/1.074 patienter i AC→DH (AC→TH)-armen og 217/1.073 patienter i AC→D (AC→T)-armen en Karnofsky performance status ≤90 (enten 80 eller 90). Der blev ikke set nogen gavnlige effekt mht. sygdomsfri overlevelse i denne undergruppe af patienter (*hazard* ratio = 1,16, 95 % konfidensinterval [0,73-1,83] for DCarbH (TCH) *versus* AC→D (AC→T); *hazard* ratio = 0,97, 95 % konfidensinterval [0,60-1,55] for AC→DH (AC→TH) *versus* AC→D).

Desuden blev en post-hoc eksplorativ analyse udført på datasættene fra den samlede analyse fra studierne NSABP B-31/NCCTG N9831* og BCIRG 006, hvor sygdomsfri overlevelse og symptomatiske kardielle hændelser blev kombineret. Resultaterne opsummeres i tabel 11:

Tabel 11. Resultater for post-hoc eksplorativ analyse fra den samlede analyse fra de kliniske studier NSABP B-31/NCCTG N9831 og BCIRG006, hvor sygdomsfri overlevelse og symptomatiske kardielle bivirkninger blev kombineret

Parameter	AC→PH (<i>versus</i> AC→P) (NSABP B31 og NCCTG N9831)*	AC→DH (<i>versus</i> AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (<i>versus</i> AC→D) (BCIRG 006)
Primær virkningsanalyse Sygdomsfri overlevelse <i>hazard</i> ratio 95 % konfidensinterval p-værdi	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
Virkningsanalyse af længerevarende opfølgning ** Sygdomsfri overlevelse <i>hazard</i> ratio 95 % konfidensinterval p-værdi	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 eksplorativ analyse med sygdomsfri overlevelse og symptomatiske kardielle hændelser længerevarende opfølgning** <i>hazard</i> ratio 95 % konfidensinterval	0,67 (0,60 - 0,75)	0,77 (0,66 - 0,90)	0,77 (0,66 - 0,90)

A: doxorubicin; C: cyclophosphamid; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatin; H: trastuzumab * På tidspunktet for den endelige analyse af sygdomsfri overlevelse. Median opfølgningstid var 1,8 år i AC→P-armen og 2,0 år i AC→PH-armen.

** Den mediane varighed af længerevarende opfølgning i den samlede analyse af de kliniske studier var 8,3 år (interval: 0,1-12,1) i AC→PH-armen og 7,9 år (interval: 0,0-12,2) i AC→P-armen. Den mediane varighed af længerevarende opfølgning i for BCIRG 006-studiet var 10,3 år i både AC→D-armen (interval: 0,0-12,6) og DCarbH-armen (interval: 0,0-13,1), og 10,4 år (interval: 0,0-12,7) i AC→DH-armen.

Tidlig brystkræft (neoadjuverende-adjuverende behandling)

Der er ingen tilgængelige resultater, der sammenligner virkningen af trastuzumab, administreret med kemoterapi i den adjuverende behandling, med virkningen i den neoadjuverende-adjuverende behandling.

I den neoadjuverende-adjuverende behandling var studie MO16432, et multicenter randomiseret studie, designet til at undersøge den kliniske virkning af samtidig administration af trastuzumab og neoadjuverende kemoterapi inkluderende både et antracyclin og et taxan, efterfulgt af adjuverende trastuzumab til en total behandlingsvarighed på 1 år. Studiet rekrutterede patienter med nyligt diagnostiseret lokalt avanceret (stadium III) eller inflammatorisk tidlig brystkræft. Patienter med HER2+ tumorer blev randomiseret til at få enten neoadjuverende kemoterapi samtidig med neoadjuverende-adjuverende trastuzumab eller neoadjuverende kemoterapi alene.

I studie MO16432 blev trastuzumab (8 mg/kg støddosis efterfulgt af 6 mg/kg vedligeholdelsesdosis hver 3. uge) administreret samtidig med 10 serier af neoadjuverende kemoterapi

på følgende måde:

- Doxorubicin 60 mg/m² og paclitaxel 150 mg/m² administreret hver 3. uge i 3 serier,

som blev efterfulgt af:

- Paclitaxel 175 mg/m², administreret hver 3. uge i 4 serier,

som blev efterfulgt af:

- CMF på dag 1 og 8 hver 4. uge i 3 serier,

som efter operation blev efterfulgt af:

- Yderligere serier af adjuverende trastuzumab (indtil 1 års behandling var fuldført).

Virkningsresultaterne i studie MO16432 er sammenfattet i tabel 12. Den mediane opfølgningstid i trastuzumab-armen var 3,8 år.

Tabel 12. Virkningsresultater fra MO16432

Parameter	Kemo + trastuzumab (n = 115)	Kemo alene (n = 116)	
Hændelsesfri overlevelse			<i>Hazard ratio</i> (95 % konfidensinterval)
Antal patienter med en hændelse	46	59	0,65 (0,44-0,96) p = 0,0275
Komplet patologisk response* (95 % konfidensinterval)	40 % (31,0 - 49,6)	20,7 % (13,7 - 29,2)	p = 0,0014
Samlet overlevelse			<i>Hazard ratio</i> (95 % konfidensinterval)
Antal patienter med en hændelse	22	33	0,59 (0,35-1,02) p=0,0555

* defineret som fravær af hvilken som helst invasiv kræft både i bryst og aksilknuder

En absolut gavnlige effekt på 13 procentpoint til fordel for trastuzumab-armen blev estimeret, udtrykt i 3-års hændelsesfri overlevelse (65 % *versus* 52 %).

Metastatisk ventrikelkræft

Trastuzumab er blevet undersøgt i et randomiseret, åbent fase-III-studie ToGA (BO18255) i kombination med kemoterapi *versus* kemoterapi alene.

Kemoterapien blev administreret som følger:

- capecitabin – 1.000 mg/m² oralt 2 gange dagligt i 14 dage hver 3. uge i 6 serier (aften på dag 1 til morgen på dag 15 i hver serie)
- eller
- intravenøs 5-fluoruracil – 800 mg/m²/dag som en kontinuerlig intravenøs-infusion over 5 dage, administreret hver 3. uge i 6 serier (dag 1 til 5 af hver serie)

Begge blev administreret med:

- cisplatin – 80 mg/m² hver 3. uge i 6 serier på dag 1 i hver serie.

Virkningsresultaterne fra studie BO18255 er sammenfattet i tabel 13:

Tabel 13. Virkningsresultater fra BO18225

Parameter	FP N = 290	FP+H N = 294	Hazard ratio (95 % konfidensinterval)	p-væ rdi
Samlet overlevelse, Median måneder	11,1	13,8	0,74 (0,60 - 0,91)	0,0046
Progressionsfri overlevelse Median måneder	5,5	6,7	0,71 (0,59 - 0,85)	0,0002
Tid til sygdomsprogression, Median måneder	5,6	7,1	0,70 (0,58 - 0,85)	0,0003
Samlet responsrate, %	34,5 %	47,3 %	1,70 ^a (1,22 - 2,38)	0,0017
Responsvarighed Median måneder	4,8	6,9	0,54 (0,40 - 0,73)	<0,0001

FP+H: Fluoropyrimidin/cisplatin + trastuzumab

FP: Fluoropyrimidin/cisplatin

a Sandsynlighedsratio

Patienterne, som blev inkluderet i studiet, var tidligere ubehandlet for HER2-positiv, inoperabel, lokalt fremskreden eller tilbagevendende og/eller metastatisk adenokarcinom i ventriklen eller den gastroøsofageale overgang, som ikke kunne underkastes en kurativ behandling. Det primære endepunkt var samlet overlevelse, som blev defineret som tiden fra datoen for randomiseringen til datoen for dødsfald uanset årsag. På det tidspunkt, analysen blev foretaget, var i alt 349 randomiserede patienter døde: 182 patienter (62,8 %) i kontrolarmen og 167 patienter (56,8 %) i behandlingsarmen. Størstedelen af dødsfaldene skyldtes hændelser relateret til den grundliggende cancer.

Post-hoc subgruppeanalyser indikerer, at de positive behandlingsevirkninger er begrænset til målrettet behandling af tumorer med højere niveauer af HER2-protein (IHC2+/FISH+ eller IHC3+). Den mediane samlede overlevelse for den høje HER2-ekspressionsgruppe var 11,8 måneder *versus* 16 måneder, *hazard* ratio 0,65 (95 % konfidensinterval 0,51 - 0,83), og den mediane progressionsfri overlevelse var 5,5 måneder *versus* 7,6 måneder, *hazard* ratio 0,64 (95 % konfidensinterval 0,51 - 0,79) for henholdsvis FP og FP+H. For den samlede overlevelse var *hazard* ratio 0,75 (95 % konfidensinterval 0,51 - 1,11) i IHC2+/FISH+ gruppen og 0,58 (95 % konfidensinterval 0,41 - 0,81) i IHC3+/FISH+ gruppen.

En eksploratorisk subgruppeanalyse udført i ToGA (BO18255) studiet viste, at der ikke var tydelig fordel for den samlede overlevelse ved at tilføje trastuzumab hos patienter med ECOG PS 2 ved *baseline* [*hazard* ratio 0,96 (95 % konfidensinterval 0,51 - 1,79)], med ikke målbar sygdom [*hazard*

ratio 1,78 (95 % konfidensinterval 0,87 - 3,66)] eller lokalt fremskreden sygdom [*hazard* ratio 1,20 (95 % konfidensinterval 0,29 - 4,97)].

Pæ diatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med trastuzumab i alle undergrupper af den pædiatriske population ved bryst- og ventrikelkræft (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Trastuzumabs farmakokinetik blev evalueret i en populationsfarmakokinetisk model-analyse ved brug af puljede data fra 1.582 forsøgspersoner, som fik trastuzumab intravenøst, inkluderende patienter med HER2-positiv metastatisk brystkræft, tidlig brystkræft, fremskreden ventrikelkræft eller andre tumortyper, og raske forsøgspersoner, i 18 fase I-, II- og III-studier. En to-kompartiment model med parallel lineær og ikke-lineær elimination fra det centrale kompartment beskrev trastuzumabs koncentrations-tids profil. Grundet ikke-lineær elimination steg den totale clearance ved faldende koncentration. Der kan derfor ikke udledes en konstant værdi for trastuzumabs halveringstid. $T_{1/2}$ falder med faldende koncentrationer inden for et doseringsinterval (se tabel 16). Patienter med metastatisk brystkræft og tidlig brystkræft havde sammenlignelige farmakokinetiske parametre (f.eks. clearance, distributionsvolumen for det centrale kompartment [V_c]) og populations-forudsagte *steady-state* eksponeringer (C_{min} , C_{max} og AUC). Lineær clearance var 0,136 l/dag ved metastatisk brystkræft, 0,112 l/dag ved tidlig brystkræft og 0,176 l/dag ved fremskreden ventrikelkræft. De ikke-lineære eliminations-parametre var 8,81 mg/dag for den maksimale eliminationshastighed (V_{max}) og 8,92 mikrogram/ml for Michaelis-Menten konstanten (K_m) hos patienter med metastatisk brystkræft, tidlig brystkræft eller fremskreden ventrikelkræft. Volumenet af det centrale kompartment var 2,62 l hos patienter med metastatisk brystkræft og tidlig brystkræft og 3,63 l hos patienter med fremskreden ventrikelkræft. I den endelige populationsfarmakokinetiske model blev udover primær tumortype, kropsvægt, serum-aspartat-aminotransferase og -albumin identificeret som statistisk signifikante kovarianter med indvirkning på trastuzumabs eksponering. På grund af størrelsen af disse kovariansers virkning på trastuzumabs eksponering er det dog ikke sandsynligt, at disse kovarianter har nogen klinisk relevant virkning på koncentrationen af trastuzumab.

De populations-forudsagte farmakokinetiske eksponeringsværdier (median med 5-95 percentiler) og farmakokinetiske parameter-værdier ved klinisk relevante koncentrationer (C_{max} og C_{min}) hos patienter med metastatisk brystkræft, tidlig brystkræft og fremskreden ventrikelkræft behandlet med de godkendte ugentlige og 3-ugers doseringsregimer er vist nedenfor i tabel 14 (serie 1), tabel 15 (*steady-state*) og tabel 16 (farmakokinetiske parametre)

Tabel 14: Populations-forudsagte farmakokinetiske eksponeringsværdier (median med 5-95 percentiler) i serie 1 for trastuzumab intravenøse doseringsregimer hos patienter med metastatisk brystkræft, tidlig brystkræft og fremskreden ventrikelkræft.

Doseringsregime	Primær tumortype	N	C_{min} (mikrogram/ml)	C_{max} (mikrogram/ml)	AUC _{0-21 dage} (mikrogram.dag/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg 3-ugers doseringsregime	Metastatisk brystkræft	805	28,7 (2,9 - 46,3)	182 (134 - 280)	1.376 (728 - 1998)
	Tidlig brystkræft	390	30,9 (18,7 - 45,5)	176 (127 - 227)	1.390 (1039 - 1895)
	Fremskreden ventrikelkræft	274	23,1 (6,1 - 50,3)	132 (84,2 - 225)	1.109 (588 - 1.938)
4 mg/kg + 2 mg/kg ugentlig doseringsregime	Metastatisk brystkræft	805	37,4 (8,7 - 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1.073 (597 - 1.584)
	Tidlig brystkræft	390	38,9 (25,3 - 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1.074 (783 - 1.502)

Tabel 15: Populationsforudsagte *steady-state* farmakokinetiske eksponeringsværdier (med

5-95 percentiler) for trastuzumab intravenøse doseringsregimer hos patienter med metastatisk brystkræft, tidlig brystkræft og fremskreden ventrikelkræft.

Doseringsregime	Primær tumor type	N	$C_{min,ss}^*$ (mikrogram/ml)	$C_{max,ss}^{**}$ (mikrogram/ml)	$AUC_{ss\ 0-21\ dage}$ (mikrogram.dag/ml)	Tid til steady-state*** (uge)
8 mg/kg + 6 mg/kg 3-ugers doseringsregime	Metastatisk brystkræft	805	44,2 (1,8 - 85,4)	179 (123 - 266)	1.736 (618 - 2.756)	12
	Tidlig brystkræft	390	53,8 (28,7 - 85,8)	184 (134 - 247)	1.927 (1.332 - 2.771)	15
	Fremskreden ventrikelkræft	274	32,9 (6,1 - 88,9)	131 (72,5 - 251)	1.338 (557 - 2.875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg ugentlig doseringsregime	Metastatisk brystkræft	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1.710 (581 - 2.715)	12
	Tidlig brystkræft	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1.893 (1.309 - 2.734)	14

* $C_{min,ss} = C_{min}$ ved *steady state*

** $C_{max,ss} = C_{max}$ ved *steady state*

***Tid til 90 % af *steady state*

Tabel 16: Populationsforudsagte farmakokinetiske parameter værdier ved *steady state* for trastuzumab intravenøse doseringsregimer hos patienter med metastatisk brystkræft, tidlig brystkræft og fremskreden ventrikelkræft.

Doseringsregime	Primær tumor type	N	Samlet CL- interval fra $C_{max,ss}$ til $C_{min,ss}$ (l/dag)	$t_{1/2}$ -interval fra $C_{max,ss}$ til $C_{min,ss}$ (dag)
8 mg/kg + 6 mg/kg 3-ugers doseringsregime	Metastatisk brystkræft	805	0,183 - 0,302	15,1 - 23,3
	Tidlig brystkræft	390	0,158 - 0,253	17,5 - 26,6
	Fremskreden ventrikelkræft	274	0,189 - 0,337	12,6 - 20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg ugentlig doseringsregime	Metastatisk brystkræft	805	0,213 - 0,259	17,2 - 20,4
	Tidlig brystkræft	390	0,184 - 0,221	19,7 - 23,2

Trastuzumab udvaskning

Udvaskningsperioden for trastuzumab blev vurderet efter ugentlige og 3-ugers intravenøse doseringsregimer ved hjælp af den populationsfarmakokinetiske model. Resultaterne af disse simuleringer indikerer, at mindst 95 % af patienterne vil nå koncentrationer <1 mikrogram/ml (ca. 3 % af den populationsforudsagte $C_{min,ss}$, eller omkring 97 % udvaskning) i løbet af 7 måneder.

Cirkulerende shed HER2 ekstracellulære domæne

De eksplorative analyser af kovarianter fra en patientundergruppe tydede på, at patienter med forhøjet niveau af shed HER2-ekstracellulære domæne havde en hurtigere ikke-lineær clearance (lavere K_m) ($p < 0,001$). Der var en sammenhæng mellem niveauerne af shed-antigen og serum-aspartat-aminotransferase; en del af shed-antigenets indvirkning på clearance kan muligvis forklares ud fra serum-aspartat-aminotransferase niveauet.

Der blev observeret sammenlignelige *baseline* niveauer af shed HER2 ekstracellulære domæne i patienter med metastatisk ventrikelkræft og patienter med henholdsvis metastatisk brystkræft og tidlig brystkræft. Der blev ikke observeret tydelig indvirkning på trastuzumab clearance.

5.3 Præ kliniske sikkerhedsdata

Der var ikke tegn på akut eller multipel dosis-relateret toksicitet i studier på op til 6 måneder og heller ikke tegn på reproduktionstoksicitet i studier vedrørende teratologi, fertilitet hos hunner eller sen gestationstoksicitet hhv. placentaoverførsel. Herzuma er ikke genotoksisk. Et studie med trehalose, et hovedhjelpestof for formuleringen, afslørede ingen toksicitet.

Der er ikke udført langtidsdyrestudier for at fastslå Herzumas carcinogene potentiale eller bestemme dets virkning på fertilitet hos hanner.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

L-histidinhydrochlorid
L-histidin
 α,α -trehalosedihydrat
polysorbat 20

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes eller fortyndes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Dette lægemiddel må ikke fortyndes med glucoseopløsninger da disse kan forårsage aggregation af proteinet.

6.3 Opbevaringstid

150 mg Uåbnet hætteglas

5 år

420 mg Uåbnet hætteglas

5 år

Efter rekonstitution

Efter rekonstitution med sterilt vand til injektionsvæske er den rekonstituerede opløsning fysisk og kemisk stabil i 7 dage ved 2 °C - 8 °C. Overskydende rekonstitueret opløsning skal bortskaffes.

Efter fortynding

Herzuma-opløsninger til intravenøse infusioner er fysisk og kemisk stabile i polyvinylchlorid-, polyethylen- eller polypropylenposer, som indeholder natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, i 24 timer ved temperaturer, som ikke overstiger 30 °C.

Set fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede opløsning og infusionsvæsken med Herzuma anvendes med det samme. Produktet er ikke beregnet til at opbevares efter rekonstitution og fortynding, medmindre dette har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiderne og opbevaringsbetingelserne inden ibrugtagning brugers ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3 og 6.6.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Herzuma 150 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Et 20 ml klart type I hætteglas med fluroTec-belagt butylgummiprop, som indeholder 150 mg trastuzumab.

Hvert karton indeholder ét hætteglas.

Herzuma 420 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Et 50 ml klart type I hætteglas med butylgummiprop, som indeholder 420 mg trastuzumab.

Hvert karton indeholder ét hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Herzuma skal behandles forsigtigt under rekonstitutionen. Stærk skumning under rekonstitutionen eller omrysten af den rekonstituerede opløsning kan medføre problemer med hensyn til den mængde opløsning af Herzuma, der kan trækkes ud af hætteglasset.

Den rekonstituerede opløsning må ikke nedfryses.

Herzuma 150 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Der skal anvendes passende aseptisk teknik. Indholdet af hvert Herzuma hætteglas rekonstitueres med 7,2 ml sterilt vand til injektionsvæsker (følger ikke med). Brug af andre rekonstitutionsopløsninger bør undgås. Resultatet er en 7,4 ml opløsning til enkeltdosisbrug, som indeholder ca. 21 mg/ml trastuzumab med en pH på ca. 6,0. Et volumenoverskud på 4 % sikrer, at den angivne dosis på 150 mg kan trækkes op af hvert hætteglas.

Herzuma 420 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Der skal anvendes passende aseptisk teknik. Indholdet af hvert Herzuma hætteglas rekonstitueres med 20 ml sterilt vand til injektionsvæsker (følger ikke med). Brug af andre rekonstitutionsopløsninger bør undgås. Den rekonstituerede opløsning indeholder ca. 21 mg/ml trastuzumab og leverer 20 ml (420 mg trastuzumab) opløsning (med en pH på ca. 6,0) til enkeltdosisbrug. Et volumenoverskud på 4 % sikrer, at den angivne dosis på 420 mg kan trækkes op af hvert hætteglas.

Instruktioner for rekonstitution og fortynding:

- 1) Anvend en steril sprøjte og injicer langsomt den beregnede mængde (som angivet ovenfor) sterilt vand til injektionsvæsker i hætteglasset, som indeholder det frysetørrede Herzuma, idet strålen rettes mod det frysetørrede kompakte pulver.
- 2) Sving hætteglasset forsigtigt for at understøtte rekonstitutionen. **HÆ TTEGLASSET MÅ IKKE OMRYSTES!**

Let skumdannelse ved rekonstitutionen er ikke ualmindelig. Lad hætteglasset stå i ro i ca. 5 minutter. Det rekonstituerede Herzuma resulterer i en farveløs til svagt gul, klar opløsning, som hovedsaglig skal være fri for synlige partikler.

Beregn det nødvendige volumen af opløsningen:

- baseret på en støddosis på 4 mg trastuzumab/kg legemsvægt eller en efterfølgende ugentlig dosis på 2 mg trastuzumab/kg legemsvægt:

Volumen (ml) = $\frac{\text{Legemsvægt (kg)} \times \text{dosis (4 mg/kg som støddosis eller 2 mg/kg til vedligeholdelse)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentration af rekonstitueret opløsning)}}$

- baseret på en støddosis på 8 mg trastuzumab/kg legemsvægt eller en efterfølgende 3-ugers dosis på 6 mg trastuzumab/kg legemsvægt:

Volumen (ml) = $\frac{\text{Legemsvægt (kg)} \times \text{dosis (8 mg/kg som støddosis eller 6 mg/kg til vedligeholdelse)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentration af rekonstitueret opløsning)}}$

Træk den beregnede volumenmængde af opløsningen ud af hætteglasset og tilsæt den til en infusionspose indeholdende 250 ml 0,9 % natriumchloridopløsning. Brug ikke glucoseopløsninger (se pkt. 6.2). Vend forsigtigt posen op og ned for at blande opløsningen og for at undgå skumdannelse. Når infusionsvæsken først er fremstillet skal den anvendes med det samme. Hvis den er fortyndet aseptisk kan den opbevares i 24 timer (må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C).

Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning inden administration.

Herzuma er kun til enkeltdosisbrug, idet lægemidlet ikke indeholder konserveringsmidler. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Der er ikke set uforligneligheder mellem Herzuma og polyvinylchlorid-, polyethylen- eller polypropylenposer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 9. februar, 2018
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE
ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Biotec Services International Limited
Biotec House, Central Park, Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend
CF31 3RT
STORBRITANNIEN

Units 2100, 2110, 2120 and 2130
Phase 18, Central Park
Bridgend Industrial Estate,
Bridgend, CF31 3TY,
STORBRITANNIEN

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

På læ gemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Læ gemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆ RKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆ GEMIDLETS NAVN

Herzuma 150 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
trastuzumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hætteglasset indeholder 150 mg trastuzumab. Efter rekonstitution indeholder 1 ml koncentrat 21 mg trastuzumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: L-histidinhydrochlorid, L-histidin, polysorbat 20, α,α -trehalosedihydrat.

4. LÆ GEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SERVLIG ADVARSEL OM, AT LÆ GEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SERVLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SERVLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

10. EVENTUELLE SERVLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE

ANVENDT LÆ GEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØ RINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØ RINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1257/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt læ gemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØ RENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Herzuma 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆ SBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆ RKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆ TTEGLAS

1. LÆ GEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Herzuma 150 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
trastuzumab
Kun til intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MÆ RKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆ GEMIDLETS NAVN

Herzuma 420 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
trastuzumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hætteglasset indeholder 420 mg trastuzumab. Efter rekonstitution indeholder 1 ml koncentrat 21 mg trastuzumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: L-histidinhydrochlorid, L-histidin, polysorbat 20, α,α -trehalosedihydrat.

4. LÆ GEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SERVLIG ADVARSEL OM, AT LÆ GEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SERVLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SERVLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1257/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Herzuma 420 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆ RKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆ TTEGLAS

1. LÆ GEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Herzuma 420 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
trastuzumab
Kun til intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlæ gsseddel: Information til brugeren

Herzuma 150 mg pulver til koncentrat til infusionsvæ ske, opløsning trastuzumab

▼ Dette læ gemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlæ gsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette læ gemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlæ gssedlen. Du kan få brug for at læ se den igen.
- Spørg læ gen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt læ gen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er næ vnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlæ gsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlæ gssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Herzuma
3. Sådan skal du bruge Herzuma
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Herzuma indeholder det aktive stof trastuzumab, som er et monoklonalt antistof. Monoklonale antistoffer binder til specifikke proteiner eller antigener. Trastuzumab er designet til at binde selektivt til et antigen kaldet human epidermal væ kstfaktorreceptor 2 (HER2). HER2 findes i store mængder på overfladen af nogle kræ fterceller, hvor det stimulerer deres væ kst. Når Herzuma bindes til HER2 stopper det væ ksten af sådanne celler, hvilket resulterer i, at de dør.

Din læ ge kan ordinere Herzuma til behandling af bryst- og mavekræ ft, hvis:

- du har tidlig brystkræ ft med høje koncentrationer af et protein, som kaldes HER2.
- du har metastatisk brystkræ ft (brystkræ ft, som har spredt sig ud over den oprindelige tumor) med høje koncentrationer af HER2. Herzuma kan ordineres i kombination med kemoterapi-læ gemidlerne paclitaxel og docetaxel som første behandling for metastatisk brystkræ ft, eller det kan ordineres alene, hvis andre behandlinger har vist sig ikke at virke. Det anvendes også i kombination med medicin, som kaldes aromatasehæ mmere til patienter med høje koncentrationer af HER2 samt hormonreceptor-positiv metastatisk brystkræ ft (brystkræ ft der er følsom over for tilstedevæ relsen af kvindelige kønshormoner).
- du har metastatisk mavekræ ft med høje koncentrationer af HER2, når det er i kombination med de andre kræ ftlæ gemidler, capecitabin eller 5-fluoruracil og cisplatin.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Herzuma

Brug ikke Herzuma, hvis:

- du er allergisk over for trastuzumab, murine proteiner (fra mus) eller et af de øvrige indholdsstoffer i Herzuma (angivet i punkt 6).
- du har alvorlige problemer med at træ kke vejret på grund af din cancer eller hvis du har behov

for behandling med ilt.

Advarsler og forsigtighedsregler

Din læge vil nøje overvåge din behandling.

Kontrol af hjertet

Behandling med Herzuma alene eller sammen med et taxan kan påvirke hjertet, især hvis du tidligere har fået antracykliner (taxaner og antracykliner er to andre slags lægemidler, der anvendes til at behandle kræft). Påvirkningen kan være moderat til alvorlig, og kan være dødelig. Derfor skal din hjertefunktion kontrolleres før, under (hver tredje måned) og efter behandlingen med Herzuma (op til to til fem år). Hvis du udvikler tegn på hjertesvigt (dårlig pumpefunktion af hjertet), kan det være, at din hjertefunktion vil blive kontrolleret oftere (hver 6. til hver 8. uge), at du vil få behandling for hjertesvigt eller at du må stoppe behandlingen med Herzuma.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du bruger Herzuma, hvis:

- du har haft hjertesvigt, koronararteriesygdom, hjerteklapsygdom (hjertemislyd) eller forhøjet blodtryk, eller hvis du tager eller har taget medicin mod forhøjet blodtryk.
- du nogensinde har fået eller på nuværende tidspunkt får medicin kaldet doxorubicin eller epirubicin (medicin til at behandle kræft). Disse lægemidler (og ethvert andet antracyclin) kan skade hjertet og øge risikoen for hjerteproblemer sammen med trastuzumab.
- du har åndenød, særligt hvis du i øjeblikket får et taxan. Trastuzumab kan forårsage vejrtrækningsproblemer, specielt når det gives første gang. Dette kan blive mere alvorligt, hvis du allerede har åndenød. I meget sjældne tilfælde er det sket, at patienter, som havde alvorlige vejrtrækningsproblemer inden behandlingsstart, døde, da de fik trastuzumab.
- du nogensinde har fået andre kræftbehandlinger.

Hvis du får Herzuma sammen med andre lægemidler til at behandle kræft, såsom paclitaxel, docetaxel, en aromatasehæmmer, capecitabin, 5-fluoruracil eller cisplatin, skal du også læse indlægssedlerne for disse lægemidler.

Børn og unge

Herzuma anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Herzuma

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det kan tage op til 7 måneder at udskille Herzuma fra organismen. Du bør derfor fortælle din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, at du har fået Herzuma, hvis du begynder at anvende enhver form for nyt lægemiddel indenfor 7 måneder efter ophør med Herzuma-behandlingen.

Graviditet

- Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.
- Du skal anvende sikker prævention under behandlingen med Herzuma og i mindst 7 måneder efter, at behandlingen er stoppet.
- Lægen vil rådgive dig om risiko og fordele ved at tage Herzuma under graviditeten. I sjældne

tilfælde er der hos gravide kvinder, der får Herzuma, blevet observeret en nedsat mængde fostervand (den væske, der omgiver barnet i livmoderen). Denne tilstand kan være skadelig for dit foster og er blevet forbundet med ufuldstændig udvikling af lungerne, hvilket kan resultere i fosterdød.

Amning

Du må ikke amme dit barn under behandling med Herzuma og i de første 7 måneder efter, du har fået den sidste dosis Herzuma, da Herzuma kan overføres til dit barn gennem mælken.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, inden du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Herzuma kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hvis du under behandlingen får symptomer såsom kulderystelser eller feber, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før symptomerne er forsvundet.

3. Sådan skal du bruge Herzuma

Inden din behandling påbegyndes, vil lægen bestemme mængden af HER2 i din tumor. Kun patienter med store mængder HER2 vil blive behandlet med Herzuma. Herzuma må kun gives af en læge eller sygeplejerske. Din læge vil ordinere en dosis og en behandlingsmåde, som passer til *dig*. Herzuma-dosis afhænger af din legemsvægt.

Herzuma gives som en intravenøs infusion (drop) direkte ind i dine blodårer. Den første dosis af din behandling gives over 90 minutter, og du vil blive observeret af sundhedspersonale, mens den indgives, i tilfælde af at du får nogle bivirkninger. Hvis den første dosis tåles godt, kan de efterfølgende doser gives over 30 minutter (se punkt 2 under ”Advarsler og forsigtighedsregler”). Antallet af infusioner, som du får, vil afhænge af, hvordan du reagerer på behandlingen. Din læge vil diskutere det med dig.

For at undgå fejlmedicinering er det også vigtigt at kontrollere hætteglassets etiket for at sikre, at det præparat, som klargøres og gives, er Herzuma (trastuzumab) og ikke trastuzumabemtansin.

Ved tidlig brystkræft, metastatisk brystkræft og metastatisk mavekræft gives Herzuma hver 3. uge. Herzuma kan også gives én gang om ugen ved metastatisk brystkræft.

Hvis du holder op med at bruge Herzuma

Stop ikke med at bruge dette lægemiddel uden at tale med din læge først. Alle doser skal tages på det rigtige tidspunkt hver uge eller hver tredje uge (afhængigt af dit doseringsskema). Dette får lægemidlet til at virke bedst muligt.

Det kan tage op til 7 måneder at udskille Herzuma fra kroppen. Derfor kan din læge beslutte at fortsætte med at undersøge din hjertefunktion, efter din behandling er stoppet.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nogle af bivirkningerne kan være alvorlige og føre til hospitalsindlæggelse.

Under en Herzuma-infusion kan der forekomme kulderystelser, feber og andre influenzalignende symptomer. De er meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter). Andre

symptomer som har forbindelse med infusionen er: kvalme, opkastning, smerter, forøget muskelspænding og rystelser, hovedpine, svimmelhed, besvær med at trække vejret, hiven efter vejret, forhøjet eller for lavt blodtryk, forstyrrelser i hjerterytmen (hjerterbanken, flakkende hjerte eller uregelmæssig hjerterytme), hævelse i ansigtet og læberne, udslæt og træthedsfølelse. Nogle af disse symptomer kan være alvorlige, og nogle patienter er døde (se punkt 2 under punktet ” Advarsler og forsigtighedsregler”).

Disse reaktioner indtræffer hovedsageligt i forbindelse med første intravenøse infusion (”drop”i din blodåre) og i løbet af de første få timer efter, infusionen er påbegyndt. De er for det meste forbigående. Du vil blive observeret af en læge eller sygeplejerske under infusionen og i mindst 6 timer efter påbegyndelse af den første infusion og i 2 timer efter påbegyndelse af de efterfølgende infusioner. Hvis du får en reaktion, vil de nedsætte infusionshastigheden eller stoppe infusionen og muligvis give dig behandling, der modvirker bivirkningerne. Infusionen kan fortsættes, når symptomerne er blevet formindsket.

Lejlighedsvis kan symptomerne indtræffe senere end 6 timer efter, infusionen er påbegyndt. Hvis det sker for dig, skal du øjeblikkeligt kontakte en læge. Nogle gange kan symptomerne mindskes og senere igen blive værre.

Andre bivirkninger kan indtræffe på ethvert tidspunkt under behandlingen med Herzuma, og ikke kun relateret til en infusion. Hjerterproblemer kan nogle gange forekomme under behandlingen og lejlighedsvis efter, at behandlingen er stoppet, og kan være alvorlige. De inkluderer svækkelse af hjertemusklens, der muligvis kan føre til hjertesvigt, betændelse (hævet, rød, varm og med smerter) i hinden omkring hjertet og forstyrrelser i hjerterytmen. Dette kan medføre symptomer som:

- åndenød (herunder åndenød om natten),
- hoste,
- væskeretention (hævelser) i ben eller arme,
- hjerterbanken (flakkende hjerte eller uregelmæssig hjerterytme).

Lægen vil kontrollere dit hjerte regelmæssigt under og efter behandlingen, men du skal øjeblikkeligt fortælle lægen, hvis du får nogle af ovenstående symptomer.

Hvis du får nogle af ovenstående symptomer, når behandlingen med Herzuma er stoppet, skal du kontakte din læge og fortælle, at du tidligere er blevet behandlet med Herzuma.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- infektioner
- diarré
- forstoppelse
- halsbrand (dyspepsi)
- svaghed
- hududslæt
- brystsmerter
- mavesmerter
- ledsmerter
- lavt antal røde blodceller og hvide blodceller (som hjælper med at bekæmpe infektion) nogle gange med feber
- muskelsmerter
- øjenbetændelse
- øjnene løber i vand
- næseblod
- løbende næse
- hårtab
- rysten

- hedeture
- svimmelhed
- sygdom i neglene
- vægttab
- appetitløshed
- søvnløshed
- smagsforstyrrelser
- lavt antal blodplader
- blå mærker
- følelsesløshed eller snurren i fingre og tæer
- rødme, hævelse eller sår i munden og/eller halsen
- smerter, hævelse, rødme eller snurren i hænder og/eller fødder
- åndenød
- hovedpine
- hoste
- opkastning
- kvalme

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- | | |
|---|-----------------------------------|
| • allergiske reaktioner | • mund- og hudtørhed |
| • halsinfektioner | • tørre øjne |
| • infektion i blæren og huden | • sveden |
| • helvedesild | • svagheds- og utilpashedsfølelse |
| • betændelse i brystet | • angst |
| • betændelse i leveren | • depression |
| • nyresygdomme | • unormale tanker |
| • øget muskeltonus eller muskelspænding (hypertoni) | • astma |
| • smerter i armene og/eller benene | • lungeinfektion |
| • kløende udslæt | • lungesygdomme |
| • søvnighed (døsighed) | • rygsmerter |
| • hæmorider | • nakkesmerter |
| • kløen | • knoglesmerter |
| | • acne |
| | • kramper i benene |

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- døvhed
- ujævnt udslæt
- infektion i blodet

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- svaghed
- gulsot
- inflammation (betændelseslignende reaktion) eller arvæv i lungerne

Andre bivirkninger som er blevet rapporteret ved brug af Herzuma (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- unormal eller dårligere blodstørkning
- anafylaktiske reaktioner
- høje kaliumkoncentrationer

- hævelse af hjernen
- hævelse eller blødning bagest i øjnene
- shock
- hævelse af hinden omkring hjertet
- langsom hjerterytme
- abnorm hjerterytme
- åndedrætsbesvær
- åndedrætssvigt
- akut væskeansamling i lungerne
- akut forsnævring af luftvejene
- abnormt lave iltkoncentrationer i blodet
- problemer med at trække vejret i liggende position
- leverskade/leversvigt
- hævelse af ansigt, læber og hals
- nyresvigt
- unormalt lidt fostervand omkring barnet i livmoderen
- utilstrækkelig udvikling af fostrets lunger i livmoderen
- unormal udvikling af fostrets nyrer i livmoderen

Nogle af de bivirkninger, som du oplever, kan skyldes din underliggende kræftsygdom. Hvis du får Herzuma i kombination med kemoterapi, kan nogle af bivirkningerne skyldes kemoterapien.

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på den ydre karton og på etiketten på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Infusionsopløsninger skal anvendes umiddelbart efter fortynding. Brug ikke Herzuma hvis du bemærker nogle partikler eller misfarvning inden brug.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Herzuma indeholder:

- Aktivt stof: trastuzumab. Hvert hætteglas indeholder 150 mg trastuzumab, som skal opløses i 7,2 ml vand til injektionsvæsker. 1 ml af denne opløsning indeholder ca. 21 mg trastuzumab.

- Øvrige indholdsstoffer: L-histidinhydrochlorid, L-histidin, α,α -trehalosedihydrat og polysorbat 20.

Udseende og pakningsstørrelser

Herzuma er et pulver til koncentrat til intravenøs infusionsvæske, opløsning, som bliver leveret i et hætteglas med en gummiprop, og indeholder 150 mg trastuzumab. Pulveret består af små hvide til svagt gule kugler. Hver pakning indeholder 1 hætteglas med pulver.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Biotec Services International Ltd.
Biotec House
Central Park
Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT
Storbritannien

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

България

EGIS Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 2 987 6040

Česká republika

EGIS Praha, spol. s r.o.
Tel: + 420 227 129 111

Danmark

Orion Pharma A/S
Tlf: + 45 86 14 00 00

Deutschland

Mundipharma GmbH
Tel: +49 (0) 69 506029 000

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ

Lietuva

EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė
Tel.: +370 5 231 4658

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

Magyarország

Egis Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: + 36 1 803 5555

Malta

Medical Logistics Ltd.
Tel: +356 2755 9990

Nederland

Mundipharma Pharmaceuticals B.V
Tel: + 31 33 450 8270

Norge

Orion Pharma AS

Tel: + 372 6 644 550

España

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

Ελλάδα

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

France

Laboratoires Biogaran
Tél.: +33 (0) 800 970 109

Hrvatska

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

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 2063800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals Srl
Tel: +39 02 31 82 88 1

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība
Latvijā
Tāl.: +371 67613859

Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich

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

Polska

EGIS Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 417 9200

Portugal

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

România

Egis Pharmaceuticals PLC Romania
Tel: + 40 21 412 0017

Slovenija

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

Slovenská republika

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o.
Tel: +421 2 3240 9422

Suomi/Finland

Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

United Kingdom

NAPP Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 (0) 1223 424444

Denne indlæ gsseddel blev senest ændret <{MM/Å Å Å }>.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette læ gemiddel på Det Europæ iske Læ gemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægseddelse findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale

Opbevar altid dette lægemiddel i den lukkede originalpakning i køleskab ved 2 °C - 8 °C. Et hætteglas Herzuma rekonstitueret med vand til injektionsvæsker (følger ikke med) er stabilt i 7 dage efter rekonstitutionen ved 2 °C - 8 °C, og det må ikke nedfryses.

Der skal anvendes passende aseptisk teknik. Indholdet af hvert Herzuma hætteglas rekonstitueres med 7,2 ml vand til injektionsvæsker (følger ikke med). Brug af andre rekonstitutionsopløsninger bør undgås. Resultatet er 7,4 ml opløsning til enkeltdosisbrug, som indeholder ca. 21 mg/ml trastuzumab. Et volumenoverskud på 4 % sikrer, at den angivne dosis på 150 mg kan trækkes op af hvert hætteglas.

Herzuma skal behandles med forsigtighed under rekonstitutionen. Stærk skumdannelse under rekonstitutionen eller omrystningen af det rekonstituerede Herzuma kan medføre problemer med hensyn til den mængde Herzuma, der kan trækkes op af hætteglasset.

Instruktioner for rekonstitution og fortynding:

- 1) Anvend en steril sprøjte og injicer langsomt 7,2 ml vand til injektionsvæsker i hætteglasset, som indeholder det frysetørrede Herzuma, idet strålen rettes mod det frysetørrede kompakte pulver.
- 2) Sving hætteglasset forsigtigt for at understøtte rekonstitutionen. **HÆTTEGLASSET MÅ IKKE OMRYSTES!**

Let skumdannelse ved rekonstitutionen er ikke ualmindelig. Lad hætteglasset stå i ro i ca. 5 minutter. Det rekonstituerede Herzuma resulterer i en farveløs til svagt gul, klar opløsning, som hovedsagelig skal være fri for synlige partikler.

Beregn det nødvendige volumen af opløsningen:

- baseret på en støddosis på 4 mg trastuzumab/kg legemsvægt eller en efterfølgende ugentlig dosis på 2 mg trastuzumab/kg legemsvægt:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Legemsvægt (kg)} \times \text{dosis (4 mg/kg som støddosis eller 2 mg/kg til vedligeholdelse)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentration af rekonstitueret opløsning)}}$$

- baseret på en støddosis på 8 mg trastuzumab/kg legemsvægt eller en efterfølgende dosis hver 3. uge på 6 mg trastuzumab/kg legemsvægt:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Legemsvægt (kg)} \times \text{dosis (8 mg/kg som støddosis eller 6 mg/kg til vedligeholdelse)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentration af rekonstitueret opløsning)}}$$

Træk den beregnede volumenmængde af opløsningen ud af hætteglasset og tilsæt den til en polyvinylchlorid-, polyethylen- eller polypropylen-infusionspose indeholdende 250 ml 0,9 % natriumchloridopløsning. Der må ikke anvendes glucoseopløsninger. Vend forsigtigt posen op og ned for at blande opløsningen og for at undgå skumdannelse. Parenterale opløsninger bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administrationen. Når infusionsvæsken først er fremstillet skal den anvendes med det samme. Hvis den er fortyndet aseptisk, kan den opbevares i 24 timer (må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C).

Indlæ gsseddel: Information til brugeren

Herzuma 420 mg pulver til koncentrat til infusionsvæ ske, opløsning trastuzumab

▼ Dette læ gemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlæ gsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette læ gemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlæ gssedlen. Du kan få brug for at læ se den igen.
- Spørg læ gen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt læ gen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er næ vnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlæ gsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlæ gssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Herzuma
3. Sådan skal du bruge Herzuma
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Herzuma indeholder det aktive stof trastuzumab, som er et monoklonalt antistof. Monoklonale antistoffer binder til specifikke proteiner eller antigener. Trastuzumab er designet til at binde selektivt til et antigen kaldet human epidermal væ kstfaktorreceptor 2 (HER2). HER2 findes i store mængder på overfladen af nogle kræ fterceller, hvor det stimulerer deres væ kst. Når Herzuma bindes til HER2 stopper det væ ksten af sådanne celler, hvilket resulterer i, at de dør.

Din læ ge kan ordinere Herzuma til behandling af bryst- og mavekræ ft, hvis:

- du har tidlig brystkræ ft med høje koncentrationer af et protein, som kaldes HER2.
- du har metastatisk brystkræ ft (brystkræ ft, som har spredt sig ud over den oprindelige tumor) med høje koncentrationer af HER2. Herzuma kan ordineres i kombination med kemoterapi-læ gemidlerne paclitaxel og docetaxel som første behandling for metastatisk brystkræ ft, eller det kan ordineres alene, hvis andre behandlinger har vist sig ikke at virke. Det anvendes også i kombination med medicin, som kaldes aromatasehæ mmere til patienter med høje koncentrationer af HER2 samt hormonreceptor-positiv metastatisk brystkræ ft (brystkræ ft der er følsom over for tilstedevæ relsen af kvindelige kønshormoner).
- du har metastatisk mavekræ ft med høje koncentrationer af HER2, når det er i kombination med de andre kræ ftlæ gemidler, capecitabin eller 5-fluoruracil og cisplatin.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Herzuma

Brug ikke Herzuma, hvis:

- du er allergisk over for trastuzumab, murine (muse) proteiner eller et af de øvrige indholdsstoffer i Herzuma (angivet i punkt 6).
- du har alvorlige problemer med at træ kke vejret på grund af din cancer eller hvis du har behov

for behandling med ilt.

Advarsler og forsigtighedsregler

Din læge vil nøje overvåge din behandling.

Kontrol af hjertet

Behandling med Herzuma alene eller sammen med et taxan kan påvirke hjertet, især hvis du tidligere har fået antracykliner (taxaner og antracykliner er to andre slags lægemidler, der anvendes til at behandle kræft). Påvirkningen kan være moderat til alvorlig, og kan være dødelig. Derfor skal din hjertefunktion kontrolleres før, under (hver tredje måned) og efter (op til to til fem år) behandlingen med Herzuma. Hvis du udvikler tegn på hjertesvigt (dårlig pumpefunktion af hjertet), kan det være, at din hjertefunktion vil blive kontrolleret oftere (hver 6. til hver 8. uge), at du vil få behandling for hjertesvigt eller at du må stoppe behandlingen med Herzuma.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du bruger Herzuma, hvis:

- du har haft hjertesvigt, koronararteriesygdom, hjerteklapsygdom (hjertemislyd) eller forhøjet blodtryk, eller hvis du tager eller har taget medicin mod forhøjet blodtryk.
- du nogensinde har fået eller på nuværende tidspunkt får medicin kaldet doxorubicin eller epirubicin (medicin til at behandle kræft). Disse lægemidler (og ethvert andet antracyclin) kan skade hjertet og øge risikoen for hjerteproblemer sammen med trastuzumab.
- du har åndenød, særligt hvis du i øjeblikket får et taxan. Trastuzumab kan forårsage vejrtrækningsproblemer, specielt når det gives første gang. Dette kan blive mere alvorligt, hvis du allerede har åndenød. I meget sjældne tilfælde er det sket, at patienter, som havde alvorlige vejrtrækningsproblemer inden behandlingsstart, døde, da de fik trastuzumab.
- du nogensinde har fået andre kræftbehandlinger.

Hvis du får Herzuma sammen med andre lægemidler til at behandle kræft, såsom paclitaxel, docetaxel, en aromatasehæmmer, capecitabin, 5-fluoruracil eller cisplatin, skal du også læse indlægssedlerne for disse lægemidler.

Børn og unge

Herzuma anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Herzuma

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det kan tage op til 7 måneder at udskille Herzuma fra organismen. Du bør derfor fortælle din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, at du har fået Herzuma, hvis du begynder at anvende enhver form for nyt lægemiddel indenfor 7 måneder efter ophør med Herzuma-behandlingen.

Graviditet

- Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.
- Du skal anvende sikker prævention under behandlingen med Herzuma og i mindst 7 måneder efter, at behandlingen er stoppet.
- Lægen vil rådgive dig om risiko og fordele ved at tage Herzuma under graviditeten. I sjældne

tilfælde er der hos gravide kvinder, der får Herzuma, blevet observeret en nedsat mængde fostervand (den væske, der omgiver barnet i livmoderen). Denne tilstand kan være skadelig for dit foster og er blevet forbundet med ufuldstændig udvikling af lungerne, hvilket kan resultere i fosterdød.

Amning

Du må ikke amme dit barn under behandling med Herzuma og i de første 7 måneder efter, du har fået den sidste dosis Herzuma, da Herzuma kan overføres til dit barn gennem mælken.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, inden du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Herzuma kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hvis du under behandlingen får symptomer såsom kulderystelser eller feber, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før symptomerne er forsvundet.

3. Sådan skal du bruge Herzuma

Inden din behandling påbegyndes, vil lægen bestemme mængden af HER2 i din tumor. Kun patienter med store mængder HER2 vil blive behandlet med Herzuma. Herzuma må kun gives af en læge eller sygeplejerske. Din læge vil ordinere en dosis og en behandlingsmåde, som passer til *dig*. Herzuma-dosis afhænger af din legemsvægt.

Herzuma gives som en intravenøs infusion (drop) direkte ind i dine blodårer. Den første dosis af din behandling gives over 90 minutter, og du vil blive observeret af sundhedspersonale, mens den indgives, i tilfælde af at du får nogle bivirkninger. Hvis den første dosis tåles godt, kan de efterfølgende doser gives over 30 minutter (se punkt 2 under ”Advarsler og forsigtighedsregler”). Antallet af infusioner, som du får, vil afhænge af, hvordan du reagerer på behandlingen. Din læge vil diskutere det med dig.

For at undgå fejlmedicinering er det også vigtigt at kontrollere hætteglassets etiket for at sikre, at det præparat, som klargøres og gives, er Herzuma (trastuzumab) og ikke trastuzumabemtansin.

Ved tidlig brystkræft, metastatisk brystkræft og metastatisk mavekræft gives Herzuma hver 3. uge. Herzuma kan også gives én gang om ugen ved metastatisk brystkræft.

Hvis du holder op med at bruge Herzuma

Stop ikke med at bruge dette lægemiddel uden at tale med din læge først. Alle doser skal tages på det rigtige tidspunkt hver uge eller hver tredje uge (afhængigt af dit doseringsskema). Dette får lægemidlet til at virke bedst muligt.

Det kan tage op til 7 måneder at udskille Herzuma fra kroppen. Derfor kan din læge beslutte at fortsætte med at undersøge din hjertefunktion, efter din behandling er stoppet.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nogle af bivirkningerne kan være alvorlige og føre til hospitalsindlæggelse.

Under en Herzuma-infusion kan der forekomme kulderystelser, feber og andre influenzalignende symptomer. De er meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter). Andre

symptomer som har forbindelse med infusionen er: kvalme, opkastning, smerter, forøget muskelspænding og rystelser, hovedpine, svimmelhed, besvær med at trække vejret, hiven efter vejret, forhøjet eller for lavt blodtryk, forstyrrelser i hjerterytmen (hjerterbanken, flakkende hjerte eller uregelmæssig hjerterytme), hævelse i ansigtet og læberne, udslæt og træthedsfølelse. Nogle af disse symptomer kan være alvorlige, og nogle patienter er døde (se punkt 2 under punktet ” Advarsler og forsigtighedsregler”).

Disse reaktioner indtræffer hovedsageligt i forbindelse med første intravenøse infusion (”drop”i din blodåre) og i løbet af de første få timer efter, infusionen er påbegyndt. De er for det meste forbigående. Du vil blive observeret af en læge eller sygeplejerske under infusionen og i mindst 6 timer efter påbegyndelse af den første infusion og i 2 timer efter påbegyndelse af de efterfølgende infusioner. Hvis du får en reaktion, vil de nedsætte infusionshastigheden eller stoppe infusionen og muligvis give dig behandling, der modvirker bivirkningerne. Infusionen kan fortsættes, når symptomerne er blevet formindsket.

Lejlighedsvis kan symptomerne indtræffe senere end 6 timer efter, infusionen er påbegyndt. Hvis det sker for dig, skal du øjeblikkeligt kontakte en læge. Nogle gange kan symptomerne mindskes og senere igen blive værre.

Andre bivirkninger kan indtræffe på ethvert tidspunkt under behandlingen med Herzuma, og ikke kun relateret til en infusion. Hjerterproblemer kan nogle gange forekomme under behandlingen og lejlighedsvis efter, at behandlingen er stoppet, og kan være alvorlige. De inkluderer svækkelse af hjertemusklens, der muligvis kan føre til hjertesvigt, betændelse (hævet, rød, varm og med smerter) i hinden omkring hjertet og forstyrrelser i hjerterytmen. Dette kan medføre symptomer som:

- åndenød (herunder åndenød om natten),
- hoste,
- væskeretention (hævelser) i ben eller arme,
- hjerterbanken (flakkende hjerte eller uregelmæssig hjerterytme).

Lægen vil kontrollere dit hjerte regelmæssigt under og efter behandlingen, men du skal øjeblikkeligt fortælle lægen, hvis du får nogle af ovenstående symptomer.

Hvis du får nogle af ovenstående symptomer, når behandlingen med Herzuma er stoppet, skal du kontakte din læge og fortælle, at du tidligere er blevet behandlet med Herzuma.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- infektioner
- diarré
- forstoppelse
- halsbrand (dyspepsi)
- svaghed
- hududslæt
- brystsmerter
- mavesmerter
- ledsmerter
- lavt antal røde blodceller og hvide blodceller (som hjælper med at bekæmpe infektion) nogle gange med feber
- muskelsmerter
- øjenbetændelse
- øjnene løber i vand
- næseblod
- løbende næse
- hårtab
- rysten

- hedeture
- svimmelhed
- sygdom i neglene
- vægttab
- appetitløshed
- søvnløshed
- smagsforstyrrelser
- lavt antal blodplader
- blå mærker
- følelsesløshed eller snurren i fingre og tæer
- rødme, hævelse eller sår i munden og/eller halsen
- smerter, hævelse, rødme eller snurren i hænder og/eller fødder
- åndenød
- hovedpine
- hoste
- opkastning
- kvalme

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- | | |
|---|-----------------------------------|
| • allergiske reaktioner | • mund- og hudtørhed |
| • halsinfektioner | • tørre øjne |
| • infektion i blæren og huden | • sveden |
| • helvedesild | • svagheds- og utilpashedsfølelse |
| • betændelse i brystet | • angst |
| • betændelse i leveren | • depression |
| • nyresygdomme | • unormale tanker |
| • øget muskeltonus eller muskelspænding (hypertoni) | • astma |
| • smerter i armene og/eller benene | • lungeinfektion |
| • kløende udslæt | • lungesygdomme |
| • søvnighed (døsighed) | • rygsmerter |
| • hæmorider | • nakkesmerter |
| • kløen | • knoglesmerter |
| | • acne |
| | • kramper i benene |

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- døvhed
- ujævnt udslæt
- infektion i blodet

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- svaghed
- gulsot
- inflammation (betændelseslignende reaktion) eller arvæv i lungerne

Andre bivirkninger som er blevet rapporteret ved brug af Herzuma (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- unormal eller dårligere blodstørkning
- anafylaktiske reaktioner
- høje kaliumkoncentrationer

- hævelse af hjernen
- hævelse eller blødning bagest i øjnene
- shock
- hævelse af hinden omkring hjertet
- langsom hjerterytme
- abnorm hjerterytme
- åndedrætsbesvær
- åndedrætssvigt
- akut væskeansamling i lungerne
- akut forsnævring af luftvejene
- abnormt lave iltkoncentrationer i blodet
- hævelse af halsen
- problemer med at trække vejret i liggende position
- leverskade/leversvigt
- hævelse af ansigt, læber og hals
- nyresvigt
- unormalt lidt fostervand omkring barnet i livmoderen
- utilstrækkelig udvikling af fostrets lunger i livmoderen
- unormal udvikling af fostrets nyrer i livmoderen

Nogle af de bivirkninger, som du oplever, kan skyldes din underliggende kræftsygdom. Hvis du får Herzuma i kombination med kemoterapi, kan nogle af bivirkningerne skyldes kemoterapien.

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på den ydre karton og på etiketten på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Infusionsopløsninger skal anvendes umiddelbart efter fortynding. Brug ikke Herzuma hvis du bemærker nogle partikler eller misfarvning inden brug.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Herzuma indeholder:

- Aktivt stof: trastuzumab. Hvert hætteglas indeholder 420 mg trastuzumab, som skal opløses i 20 ml vand til injektionsvæsker. 1 ml af denne opløsning indeholder ca. 21 mg trastuzumab.

- Øvrige indholdsstoffer: L-histidinhydrochlorid, L-histidin, α,α -trehalosedihydrat og polysorbat 20.

Udsende og pakningsstørrelser

Herzuma er et pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, som bliver leveret i et hætteglas med en gummiprop, og indeholder 420 mg trastuzumab. Pulveret består af små hvide til svagt gule kugler. Hver pakning indeholder 1 hætteglas med pulver.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Biotec Services International Ltd.
Biotec House
Central Park
Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT
Storbritannien

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

България

EGIS Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 2 987 6040

Česká republika

EGIS Praha, spol. s r.o.
Tel: + 420 227 129 111

Danmark

Orion Pharma A/S
Tlf: + 45 86 14 00 00

Deutschland

Mundipharma GmbH
Tel: +49 (0) 69 506029 000

Eesti

Lietuva

EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė
Tel.: +370 5 231 4658

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

Magyarország

Egis Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: + 36 1 803 5555

Malta

Medical Logistics Ltd.
Tel: +356 2755 9990

Nederland

Mundipharma Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 33 450 8270

Norge

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

España

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

Ελλάδα

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

France

Laboratoires Biogaran
Tél.: +33 (0) 800 970 109

Hrvatska

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

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 2063800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals Srl
Tel: +39 02 31 82 88 1

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība
Latvijā
Tāl.: +371 67613859

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich

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

Polska

EGIS Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 417 9200

Portugal

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

România

Egis Pharmaceuticals PLC Romania
Tel: + 40 21 412 0017

Slovenija

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

Slovenská republika

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o.
Tel: +421 2 3240 9422

Suomi/Finland

Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

United Kingdom

NAPP Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 (0) 1223 424444

Denne indlæ gsseddel blev senest ændret <{MM/Å Å Å }>.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette læ gemiddel på Det Europæ iske Læ gemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale

Opbevar altid dette lægemiddel i den lukkede originalpakning i køleskab ved 2 °C - 8 °C. Et hætteglas Herzuma rekonstitueret med vand til injektionsvæsker (følger ikke med) er stabilt i 7 dage efter rekonstitutionen ved 2 °C - 8 °C, og det må ikke nedfryses.

Der skal anvendes passende aseptisk teknik. Indholdet af hvert Herzuma hætteglas rekonstitueres med 20 ml vand til injektionsvæsker (følger ikke med). Brug af andre rekonstitutionsopløsninger bør undgås. Den rekonstituerede opløsning indeholder ca. 21 mg/ml trastuzumab og leverer 20 ml (420 mg trastuzumab) opløsning til enkelt dosisbrug. Et volumenoverskud på 4 % sikrer, at den angivne dosis på 420 mg kan trækkes op af hvert hætteglas.

Herzuma skal behandles med forsigtighed under rekonstitutionen. Stærk skumdannelse under rekonstitutionen eller omrysten af det rekonstituerede Herzuma kan medføre problemer med hensyn til den mængde Herzuma, der kan trækkes op af hætteglasset.

Instruktioner for rekonstitution og fortynding:

- 1) Anvend en steril sprøjte og injicer langsomt 20 ml vand til injektionsvæsker i hætteglasset, som indeholder det frysetørrede Herzuma, idet strålen rettes mod det frysetørrede kompakte pulver.
- 2) Sving hætteglasset forsigtigt for at understøtte rekonstitutionen. **HÆTTEGLASSET MÅ IKKE OMRYSTES!**

Let skumdannelse ved rekonstitutionen er ikke ualmindelig. Lad hætteglasset stå i ro i ca. 5 minutter. Det rekonstituerede Herzuma resulterer i en farveløs til svagt gul, klar opløsning, som hovedsagelig skal være fri for synlige partikler.

Beregn det nødvendige volumen af opløsningen:

- baseret på en støddosis på 4 mg trastuzumab/kg legemsvægt eller en efterfølgende ugentlig dosis på 2 mg trastuzumab/kg legemsvægt:

Volumen (ml) = $\frac{\text{Legemsvægt (kg)} \times \text{dosis (4 mg/kg som støddosis eller 2 mg/kg til vedligeholdelse)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentration af rekonstitueret opløsning)}}$

- baseret på en støddosis på 8 mg trastuzumab/kg legemsvægt eller en efterfølgende dosis hver 3. uge på 6 mg trastuzumab/kg legemsvægt:

Volumen (ml) = $\frac{\text{Legemsvægt (kg)} \times \text{dosis (8 mg/kg som støddosis eller 6 mg/kg til vedligeholdelse)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentration af rekonstitueret opløsning)}}$

Træk den beregnede volumenmængde af opløsningen ud af hætteglasset og tilsæt den til en polyvinylchlorid-, polyethylen- eller polypropylen-infusionspose indeholdende 250 ml 0,9 % natriumchloridopløsning. Der må ikke anvendes glucoseopløsninger. Vend forsigtigt posen op og ned for at blande opløsningen og for at undgå skumdannelse. Parenterale opløsninger bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administrationen. Når infusionsvæsken først er fremstillet skal den anvendes med det samme. Hvis den er fortyndet aseptisk, kan den opbevares i 24 timer (må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C).