

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Herwenda 150 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Ferdig tilberedt Herwenda oppløsning inneholder 21 mg/ml trastuzumab.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat)

Hvitt til svakt gulfarget frysetørket pulver.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

#### Brystkreft

#### Metastatisk brystkreft

Herwenda er indisert til behandling av voksne pasienter med human epidermal vekstfaktor-reseptor 2 (HER2)-positiv metastatisk brystkreft:

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

### Brystkreft i tidlig stadium

Herwenda er indisert til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv brystkreft i tidlig stadium (EBC):

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

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

### Metastatisk ventrikkeltkreft

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

Herwenda skal kun brukes hos pasienter med metastatisk ventrikkeltkreft der tumor har HER2-overuttrykk, definert som immunohistokjemisk fargeintensitet på 2+ (IHC2+) og med et bekreftende sølv *in situ*-hybridisering (SISH)- eller fluorescens *in situ*-hybridisering (FISH)-resultat, eller med et IHC 3+ resultat. Nøyaktige og validerte analysemetoder skal benyttes (se pkt. 4.4 og 5.1).

## **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

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

Det er viktig å kontrollere produktmerkingen for å sikre at riktig formulering (intravenøs eller subkutan fast dose) administreres til pasienten, slik det er foreskrevet. Herwenda intravenøs formulering er ikke beregnet til subkutan administrasjon og skal kun administreres via en intravenøs infusjon.

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

### Dosering

#### Metastatisk brystkreft

##### *Dosering hver tredje uke*

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

##### *Ukentlig dosering*

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

### *Administrasjon ved kombinasjon med paklitaksel eller docetaksel*

I de pivotale studiene (H0648g, M77001) ble paklitaksel eller docetaksel administrert dagen etter første dose trastuzumab (for dosering, se preparatomtale (SPC) for paklitaksel eller docetaksel) og umiddelbart etter påfølgende trastuzumab-doser, dersom foregående trastuzumab-dose ble godt tolerert.

### *Administrasjon ved kombinasjon med en aromatasehemmer*

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

### *Brystkreft i tidlig stadium*

#### *Dosering hver tredje uke og hver uke*

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

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

Se pkt. 5.1 for dosering av kjemoterapikombinasjoner.

### *Metastatisk ventrikkelkreft*

#### *Dosering hver tredje uke*

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

### *Brystkreft og ventrikkelkreft*

#### *Behandlingsvarighet*

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

#### *Dosereduksjon*

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

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

#### *Utsatte doser*

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

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

### Spesielle populasjoner

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

### Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke trastuzumab i den pediatrike populasjonen.

### Administrasjonsmåte

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

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

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

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

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Sporbarhet

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

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

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

## Nedsatt hjertefunksjon

### Generelle hensyn

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

Før behandling med trastuzumab bør hjertefunksjon hos alle pasienter, særlig pasienter som tidligere har vært eksponert for antracyklin og cyklofosamid, kartlegges ved hjelp av anamnese, fysisk undersøkelse, elektrokardiogram (EKG), ekkokardiogram og/eller «multigated acquisition» (MUGA)-scan eller magnetisk resonanstomografi. Overvåking kan bidra til å identifisere pasienter som utvikler hjerteproblemer. Vurdering av hjertet, som utført ved utgangspunktet, bør gjentas hver tredje måned under behandling og hver sjette måned etter avsluttet behandling inntil 24 måneder etter siste administrering av trastuzumab. Det bør gjøres en grundig nytte/risiko-vurdering før man beslutter å behandle med trastuzumab.

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

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

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

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

### Metastatisk brystkreft

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

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

### Brystkreft i tidlig stadium

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

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

### *Adjuvant behandling*

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

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

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

### *Neoadjuvant-adjuvant behandling*

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

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

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

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

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

I den pivotale studien BO22227, ble trastuzumab administrert samtidig med neoadjuvant kjemoterapi, som bestod av fire sykluser med epirubicin (kumulativ dose 300 mg/m<sup>2</sup>). Ved median oppfølging som oversteg 70 måneder var forekomsten av hjertesvikt/CHF 0,3 % i behandlingsarmen med trastuzumab intravenøst.

Klinisk erfaring er begrenset for pasienter eldre enn 65 år.

#### Infusjonsrelaterte reaksjoner og hypersensitivitet

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

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

#### Lungekomplikasjoner

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

#### Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

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



### Effekt av trastuzumab på farmakokinetikken for andre antineoplastiske midler

Farmakokinetiske data fra studiene BO15935 og M77004 hos kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreft tydet på at eksponering for paklitaksel og doksorubicin (og deres hovedmetabolitter 6- $\alpha$  hydroksyl-paklitaksel, POH, og doksorubicinol, DOL) ikke ble endret i nærvær av trastuzumab (8 mg/kg eller 4 mg/kg intravenøs startdose etterfulgt av henholdsvis 6 mg/kg intravenøs hver tredje uke eller 2 mg/kg intravenøs en gang ukentlig). Trastuzumab kan imidlertid heve den samlede eksponeringen av en doksorubicin metabolitt, (7-deoksy-13 dihydro-doksorubicinon, D7D). Bioaktiviteten av D7D og den kliniske effekten av økt eksponering for denne metabolitten var uklar.

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

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

### Effekt av antineoplastiske legemidler på farmakokinetikken til trastuzumab

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

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

Farmakokinetiske data fra studie H4613g/GO01305 antydet at karboplastin ikke påvirket farmakokinetikken til trastuzumab.

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Fertile kvinner / prevensjon

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

### Graviditet

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

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

### Amming

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

### Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige fertilitetsdata.

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

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

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av bivirkningsprofilen

Blant de mest alvorlige og/eller vanlige bivirkningene rapportert ved bruk av trastuzumab (intravenøs og subkutan formulering) per i dag er nedsatt hjertefunksjon, infusjonsrelaterte reaksjoner, hematotoksisitet (spesielt nøyotropeni), infeksjoner og pulmonære hendelser.

## Bivirkningstabell

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

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

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

**Tabell 1: Bivirkninger rapportert med intravenøs trastuzumab som monoterapi eller i kombinasjon med kjemoterapi i pivotale kliniske studier (n = 8 386) og etter markedsføring**

<b>Organklasssystem</b>	<b>Bivirkning</b>	<b>Frekvens</b>
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon	Svært vanlig
	Nasofaryngitt	Svært vanlig
	Nøytropen sepsis	Vanlig
	Cystitt	Vanlig
	Influensa	Vanlig
	Sinusitt	Vanlig
	Hudinfeksjon	Vanlig
	Rhinitt	Vanlig
	Øvre luftveisinfeksjon	Vanlig
	Urinveisinfeksjon	Vanlig
	Faryngitt	Vanlig
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)	Ondartet neoplasma progresjon	Ikke kjent
	Neoplasma progresjon	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Febril nøytropeni	Svært vanlig
	Anemi	Svært vanlig
	Nøytropeni	Svært vanlig
	Redusert antall hvite blodceller/leukopeni	Svært vanlig
	Trombocytopeni	Svært vanlig
	Hypoprotrombinemi	Ikke kjent
	Immun trombocytopeni	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet	Vanlig
	<sup>+</sup> Anafylaktisk reaksjon	Sjelden
	<sup>+</sup> Anafylaktisk sjokk	Sjelden
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vektreduksjon/vekttap	Svært vanlig
	Anoreksi	Svært vanlig
	Tumorlysesyndrom	Ikke kjent
	Hyperkalemi	Ikke kjent
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet	Svært vanlig
	Angst	Vanlig
	Depresjon	Vanlig
Neurologiske sykdommer	<sup>1</sup> Tremor	Svært vanlig
	Svimmelhet	Svært vanlig
	Hodepine	Svært vanlig
	Parestesi	Svært vanlig
	Dysgeusi	Svært vanlig
	Perifer nevropati	Vanlig
	Hypertoni	Vanlig
	Somnolens	Vanlig

<b>Organklassesystem</b>	<b>Bivirkning</b>	<b>Frekvens</b>
Øyesykdommer	Konjunktivitt	Svært vanlig
	Økt tåreflom	Svært vanlig
	Tørre øyne	Vanlig
	Papilleødem	Ikke kjent
	Netthinneblødning	Ikke kjent
Sykdommer i øre og labyrint	Døvhhet	Mindre vanlig
Hjertesykdommer	<sup>1</sup> Redusert blodtrykk	Svært vanlig
	<sup>1</sup> Økt blodtrykk	Svært vanlig
	<sup>1</sup> Uregelmessige hjerterytm	Svært vanlig
	<sup>1</sup> Hjerteflutter	Svært vanlig
	Nedsatt ejeksjonfraksjon*	Svært vanlig
	<sup>+</sup> Hjertesvikt (kongestiv)	Vanlig
	<sup>+1</sup> Supraventrikulær takyarytmi	Vanlig
	Kardiomyopati	Vanlig
	<sup>1</sup> Palpitasjon	Vanlig
	Perikardial effusjon	Mindre vanlig
	Kardiogent sjokk	Ikke kjent
	Galopparytme	Ikke kjent
Karsykdommer	Hetetokter	Svært vanlig
	<sup>+1</sup> Hypotensjon	Vanlig
	Vasodilatasjon	Vanlig
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<sup>+</sup> Dyspné	Svært vanlig
	Hoste	Svært vanlig
	Neseblødning	Svært vanlig
	Rennende nese	Svært vanlig
	<sup>+</sup> Pneumoni	Vanlig
	Astma	Vanlig
	Lungesykdom	Vanlig
	<sup>+</sup> Pleural effusjon	Vanlig
	<sup>+1</sup> Tung pust (“wheezing”)	Mindre vanlig
	Pneumonitt	Mindre vanlig
	<sup>+</sup> Lungefibrose	Ikke kjent
	<sup>+</sup> Respiratorisk lidelse	Ikke kjent
	<sup>+</sup> Respirasjonssvikt	Ikke kjent
	<sup>+</sup> Lungeinfiltrasjon	Ikke kjent
	<sup>+</sup> Akutt lungeødem	Ikke kjent
	<sup>+</sup> Akutt lungesviktsyndrom (ARDS)	Ikke kjent
	<sup>+</sup> Bronkospasme	Ikke kjent
	<sup>+</sup> Hypoksi	Ikke kjent
	<sup>+</sup> Nedsatt oksygenmetning	Ikke kjent
	Laryngealt ødem	Ikke kjent
	Ortopne	Ikke kjent
	Lungeødem	Ikke kjent
	Interstitiell lungesykdom	Ikke kjent
	Gastrointestinale sykdommer	Diaré
Oppkast		Svært vanlig
Kvalme		Svært vanlig
<sup>1</sup> Hovne lepper		Svært vanlig
Abdominal smerte		Svært vanlig
Dyspepsi		Svært vanlig
Forstoppelse		Svært vanlig
Stomatitt		Svært vanlig
Hemorroider		Vanlig
Munntørrhet	Vanlig	

<b>Organklassesystem</b>	<b>Bivirkning</b>	<b>Frekvens</b>
Sykdommer i lever og galleveier	Hepatocellulær skade	Vanlig
	Hepatitt	Vanlig
	Redusert leverfunksjon	Vanlig
	Gulsott	Sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	Erytem	Svært vanlig
	Utslett	Svært vanlig
	<sup>1</sup> Hevelse i ansiktet	Svært vanlig
	Håravfall	Svært vanlig
	Neglforstyrrelser	Svært vanlig
	Palmar-plantar erytrodysestesi syndrom	Svært vanlig
	Akne	Vanlig
	Tørr hud	Vanlig
	Ekkymose	Vanlig
	Økt svetteproduksjon	Vanlig
	Makulopapulært utslett	Vanlig
	Kløe	Vanlig
	Onykoklase	Vanlig
	Dermatitt	Vanlig
	Elveblest	Mindre vanlig
Angioødem	Ikke kjent	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Leddsmerter	Svært vanlig
	<sup>1</sup> Ømme muskler	Svært vanlig
	Myalgi	Svært vanlig
	Artritt	Vanlig
	Ryggsmerter	Vanlig
	Skjelettsmerter	Vanlig
	Muskelspaser	Vanlig
	Nakkesmerter	Vanlig
	Smerter i ekstremitetene	Vanlig
Sykdommer i nyre og urinveier	Nyresykdom	Vanlig
	Membranøs glomerulonefritt	Ikke kjent
	Glomerulonefropati	ikke kjent
	Nyresvikt	Ikke kjent
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser	Redusert mengde amnionvæske	Ikke kjent
	Renal hypoplasi	Ikke kjent
	Pulmonær hypoplasi	Ikke kjent
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Brystbetennelse/mastitt	Vanlig
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni	Svært vanlig
	Brystmerter	Svært vanlig
	Frysninger	Svært vanlig
	Kronisk utmattelse (fatigue)	Svært vanlig
	Influensalignende symptomer	Svært vanlig
	Infusjonsrelaterte reaksjoner	Svært vanlig
	Smerter	Svært vanlig
	Feber	Svært vanlig
	Slimhinnebetennelse	Svært vanlig
	Perifert ødem	Svært vanlig
	Uvelhet	Vanlig
Ødem	Vanlig	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Kontusjon	Vanlig

<sup>+</sup> Betegner bivirkninger som har blitt rapportert i tilknytning til dødelig utfall.

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

\*Observert med kombinasjonsbehandling etter antracykliner og kombinert med taksaner.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### Nedsatt hjertefunksjon

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

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

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

Reversibiliteten av alvorlig CHF (definert som en sekvens av minst to etterfølgende LVEF verdier  $\geq 50$  % etter hendelsen) var tydelig for 71,4 % av pasientene behandlet med trastuzumab.

Reversibiliteten av mild symptomatisk og asymptomatisk venstre ventrikkels dysfunksjon ble demonstrert for 79,5 % av pasientene. Omtrent 17 % av hendelsene relatert til hjertedysfunksjon oppstod etter avsluttet behandling med trastuzumab.

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

#### Infusjonsrelaterte reaksjoner, allergi-lignende reaksjoner og hypersensitivitet

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

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

Anafylaktiske reaksjoner har blitt observert i isolerte tilfeller.

#### Hematotoksisitet

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

#### Lungetoksisitet

Alvorlige pulmonære bivirkninger forekommer i forbindelse med bruk av trastuzumab og har blitt assosiert med et dødelig utfall. Dette inkluderer, men er ikke begrenset til, lunge-infiltrater, akutt lungesviktsyndrom (ARDS), pneumoni, pneumonitt, pleural effusjon, pustevansker, akutt lungeødem og respirasjonssvikt (se pkt. 4.4).

Detaljer vedrørende mål for risikominimering i overensstemmelse med EUs risikohåndteringsplan er presentert i pkt. 4.4.

#### Immunogenisitet

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

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

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

#### Melding av mistenkte bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

Det er ingen erfaring med overdosering i kliniske studier. Enkelt doser større enn 10 mg/kg, med trastuzumab alene, er ikke gitt i kliniske studier. En vedlikeholdsdose på 10 mg/kg hver tredje uke etter en startdose på 8 mg/kg har blitt undersøkt i en klinisk studie hos pasienter med metastatisk ventrikkeltkreft (MGC). Doser opp til dette nivået ble godt tolerert.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

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

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

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

### Virkningsmekanisme

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

### Påvisning av HER2-overuttrykk eller HER2-genamplifisering

#### Påvisning av HER2-overuttrykk eller HER2-genamplifisering ved brystkreft

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

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

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

**Tabell 2: Anbefalt poengsystem for å evaluere IHC farging ved brystkreft**

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Tabell 3: Anbefalt poengsystem for å evaluere IHC farging ved ventrikkelkreft**

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

Score	Kirurgiske prøver – fargingsmønster	Biopsiprøver – fargingsmønster	Vurdering av HER2-overuttrykk
3+	Sterk komplett, basolateral eller lateral membranreaktivitet i $\geq 10$ % av tumorcellene	Tumorcellekluster med en sterk komplett, basolateral eller lateral membranreaktivitet, uavhengig av prosentandel fargede tumorceller	Positiv

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

### Klinisk effekt og sikkerhet

#### Metastatisk brystkreft

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

Trastuzumab har også blitt brukt i kombinasjon med paklitaksel eller docetaksel for behandlingen av pasienter som ikke har mottatt kjemoterapi for deres metastatiske sykdom. Pasienter som tidligere har mottatt antracyclin-basert adjuvant kjemoterapi ble behandlet med paklitaksel (175 mg/m<sup>2</sup> infusjon gitt over 3 timer) med eller uten trastuzumab. I registreringsstudien med docetaksel (100 mg/m<sup>2</sup> infusjon gitt over 1 time) med eller uten trastuzumab, hadde 60 % av pasientene mottatt tidligere antracyclin-basert adjuvant kjemoterapi. Pasienter ble behandlet med trastuzumab inntil progresjon av sykdommen.

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

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

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

### Ukentlig dosering ved metastatisk brystkreft

Tabell 4 sammenfatter effektresultatene fra monoterapi og kombinasjonsbehandling:

**Tabell 4: Effektresultater fra studier med monoterapi og kombinasjonsbehandling**

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

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

1 Studie H0649g: Undergruppe av ICH3+ pasienter

2 Studie H0648g: Undergruppe av ICH3+ pasienter

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

### Kombinasjonsbehandling med trastuzumab og anastrozol

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

### Dosering hver tredje uke ved metastatisk brystkreft

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

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

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

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

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

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

3 Studie BO15935

4 Studie MO16419

### Målorgan for progresjon

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

### Brystkreft i tidlig stadium (adjuvant)

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

- BO16348 studien var designet for å sammenligne ett og to år med trastuzumab-behandling hver 3. uke versus observasjon hos pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft etter kirurgi, etablert kjemoterapi og stråleterapi (hvis aktuelt). I tillegg ble det gjort en sammenligning av trastuzumab-behandling i to år versus ett år. Pasientene som var randomisert til trastuzumab fikk en initial startdose på 8 mg/kg, etterfulgt av 6 mg/kg hver tredje uke i enten ett år eller to år.
- NSABP B-31 og NCCTG N9831 studiene ble analysert samlet, og var designet for å undersøke den kliniske effekten av å kombinere trastuzumab-behandling i kombinasjon med paklitaksel etter doksorubicin og cyklofosamid (AC) kjemoterapi. NCCTG N9831 studien undersøkte også trastuzumab gitt sekvensielt, altså etter AC → paklitaksel (P) kjemoterapi hos pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft etter kirurgi.
- BCIRG 006 studien var designet for å undersøke kombinasjonen av trastuzumab-behandling med docetaksel, enten etter AC kjemoterapi eller i kombinasjon med docetaksel og karboplatin hos pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft etter kirurgi.

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

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

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

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

**Tabell 6: Effekresultater fra BO16348 studien**

Parameter	Median oppfølgingstid 12 måneder*		Median oppfølgingstid 8 år**	
	Observasjon N = 1 693	Trastuzumab 1 år N = 1 693	Observasjon N = 1 697***	Trastuzumab 1 år N = 1 702***
Sykdomsfri overlevelse				
- antall pasienter med hendelse	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- antall pasienter uten hendelse	1 474 (87,1 %)	1 566 (92,5 %)	1 127 (66,4 %)	1 231 (72,3 %)
P-verdi versus observasjon	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio versus observasjon	0,54		0,76	

Parameter	Median oppfølgingstid 12 måneder*		Median oppfølgingstid 8 år**	
	Observasjon N = 1 693	Trastuzumab 1 år N = 1 693	Observasjon N = 1 697***	Trastuzumab 1 år N = 1 702***
Residiv-fri overlevelse				
- antall pasienter med hendelse	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- antall pasienter uten hendelse	1 485 (87,7 %)	1 580 (93,3 %)	1 191 (70,2 %)	1 303 (76,6 %)
P-verdi versus observasjon	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio versus observasjon	0,51		0,73	
Avmålt sykdomsfri overlevelse				
- antall pasienter med hendelse	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- antall pasienter uten hendelse	1 508 (89,1 %)	1 594 (94,6 %)	1 209 (71,2 %)	1 303 (76,6 %)
P-verdi versus observasjon	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio versus observasjon	0,50		0,76	
Total overlevelse (død)				
- antall pasienter med hendelse	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- antall pasienter uten hendelse	1 653 (97,6 %)	1 662 (98,2 %)	1 347 (79,4 %)	1 424 (83,7 %)
P-verdi versus observasjon	0,24		0,0005	
Hazard ratio versus observasjon	0,75		0,76	

\*Ko-primært endepunkt av DFS ved 1 år versus observasjon møtte pre-definert statistisk grense

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

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

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

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

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

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

Doksorubicin gitt samtidig med cyklofosamid ble administrert slik:

- intravenøs bolus doksorubicin, 60 mg/m<sup>2</sup>, gitt hver tredje uke i 4 sykler.
- intravenøs cyklofosamid, 600 mg/m<sup>2</sup> over 30 minutter, gitt hver tredje uke i 4 sykler.

Paklitaksel, i kombinasjon med trastuzumab, ble administrert slik:

- intravenøs paklitaksel - 80 mg/m<sup>2</sup> som en kontinuerlig intravenøs infusjon, gitt hver uke i 12 uker

eller

- intravenøs paklitaksel - 175 mg/m<sup>2</sup> som en kontinuerlig intravenøs infusjon, gitt hver tredje uke i 4 syklus (dag 1 i hver syklus).

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

**Tabell 7: Sammendrag av effektresultater fra samleanalysen av NCCTG N9831- og NSABP B31-studiene ved tidspunktet for den endelige analysen av DFS\***

Parameter	AC→P (n = 1 679)	AC→PH (n = 1 672)	Hazard ratio vs AC→P (95 % KI) p-verdi
Sykdomsfri overlevelse Antall pasienter med hendelse (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001
Utvikling av fjernmetastaser Antall pasienter med hendelse	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p < 0,0001
Dødsfall: Antall pasienter med hendelse	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p = 0,014**

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

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

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

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

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

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

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

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

Parameter	AC→P (N = 2 032)	AC→PH (N = 2 031)	P-verdi versus AC→P	Hazard ratio versus AC→P (95 % KI)
Dødsfall: Antall pasienter med hendelse (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

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

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

I BCIRG 006 studien ble trastuzumab administrert enten i kombinasjon med docetaksel, etter AC kjemoterapi (AC→DH), eller i kombinasjon med docetaksel og karboplatin (DCarbH).

Docetaksel ble administrert slik:

- intravenøs docetaksel - 100 mg/m<sup>2</sup> som en intravenøs infusjon over 1 time, gitt hver tredje uke i 4 sykler (dag 2 av første docetaksel syklus, så dag 1 for etterfølgende sykler)

eller

- intravenøs docetaksel - 75 mg/m<sup>2</sup> som en intravenøs infusjon over 1 time, gitt hver tredje uke i 6 sykler (dag 2 ved syklus 1, så dag 1 i etterfølgende sykler)

som var etterfulgt av:

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

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

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

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

Parameter	AC→D (N = 1 073)	AC→DH (N = 1 074)	Hazard ratio vs AC→D (95 % KI) p-verdi
Sykdomsfri overlevelse Antall pasienter med hendelse	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001
Utvikling av fjerne metastaser Antall pasienter med hendelse	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p < 0,0001
Dødsfall Antall pasienter med hendelse	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p = 0,0024

AC→D = doksorubicin pluss cyklofosfamid, etterfulgt av docetaksel; AC→DH = doksorubicin pluss cyklofosfamid, etterfulgt av docetaksel pluss trastuzumab; KI = konfidensintervall

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

Parameter	AC→D (N = 1 073)	DCarbH (N = 1 074)	Hazard ratio vs AC→D (95 % KI) <sup>a</sup>
Sykdomsfri overlevelse Antall pasienter med hendelse	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Utvikling av fjernmetastaser Antall pasienter med hendelse	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p = 0,0008
Dødsfall Antall pasienter med hendelse	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p = 0,0182

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

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

I BCIRG 006 studien, 213/1 075 pasienter i DCarbH (TCH) armen, 221/1 074 pasienter i AC→DH (AC→TH) armen, og 217/1 073 i AC→D (AC→T) armen, hadde en Karnofsky funksjonsstatus ≤ 90 (enten 80 eller 90). Ingen forskjell i DFS ble konstatert i denne undergruppen av pasienter (hazard ratio = 1,16, 95 % KI [0,73, 1,83] for DCarbH (TCH) versus AC→D (AC→T); hazard ratio 0,97, 95 % KI [0,60, 1,55] for AC→DH (AC→TH) versus AC→D).

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

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

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 og NCCTG N9831)	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Primære effektanalyser sykdomsfri overlevelse Hazard ratio (95 % KI) p-verdi	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Langtidsoppfølging effektanalyser** sykdomsfri overlevelse Hazard ratio (95 % KI) p-verdi	0,61 (0,54, 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61, 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65, 0,90) p = 0,0001
Post-hoc forsøksanalyser med sykdomsfri overlevelse og symptomatiske hjertehendelser Langtidsoppfølging** Hazard ratio (95 % KI)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

A: doksorubicin; C: cyklofosfamid; P: paklitaxsel; D: docetaxsel; Carb: karboplatin; H: trastuzumab  
KI = konfidensintervall



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

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

### Brystkreft i tidlig stadium (neoadjuvant-adjuvant)

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

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

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

- Doksorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> og paklitaksel 150 mg/m<sup>2</sup>, administrert hver 3. uke i 3 sykluser,

etterfulgt av

- Paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> administrert hver 3. uke i 4 sykluser,

etterfulgt av

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

som etter kirurgi ble etterfulgt av

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

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

**Tabell 12: Effektresultater fra MO16432**

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

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

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

### Metastatisk ventrikkelkreft

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

Kjemoterapi ble administrert slik:

- capecitabin - 1 000 mg/m<sup>2</sup> oralt to ganger daglig i 14 dager hver 3. uke gjennom 6 sykluser (ettermiddag dag 1 til morgen dag 15 i hver syklus)

eller

- intravenøs 5-fluorouracil - 800 mg/m<sup>2</sup>/dag som kontinuerlig intravenøs infusjon i løpet av 5 dager, gitt hver 3. uke gjennom 6 sykluser (dag 1 til 5 i hver syklus)

Begge ble administrert sammen med:

- cisplatin - 80 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uke gjennom 6 sykluser på dag 1 av hver syklus.

Effektresultatene fra BO18225 studien er oppsummert i tabell 13:

**Tabell 13: Effektresultater fra BO18225**

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

FP+H: Fluoropyrimidin/cisplatin + trastuzumab

FP: Fluoropyrimidin/cisplatin

<sup>a</sup> Oddsratio

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

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

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

### Pediatrik populasjon

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til trastuzumab ble undersøkt i en populasjonsanalyse på samlede farmakokinetiske data fra totalt 1582 personer, inkludert pasienter med HER2 positiv metastatisk brystkreft (MBC), brystkreft i tidlig stadium (EBC), avansert ventrikkelkreft (AGC) eller andre krefttypene, og friske frivillige i 18 fase I, II og III studier som fikk trastuzumab intravenøst. En to-kompartiment modell med parallell lineær og ikke-lineær eliminering fra det sentrale kompartimentet beskrev konsentrasjon-tidsprofilen for trastuzumab. På grunn av ikke-lineær eliminering, økte total clearance med redusert konsentrasjon. Derfor kunne ingen fast verdi for halveringstiden av trastuzumab utledes. MBC- og EBC pasienter hadde lignende farmakokinetiske parametre (f.eks clearance (CL), det sentrale kompartimentvolumet ( $V_c$ ) og populasjonspredikert eksponering ved likevekt (steady-state) ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$  og AUC). Lineær clearance var 0,136 liter/dag for MBC, 0,112 liter/dag for EBC og 0,176 liter/dag for AGC. De ikke-lineære eliminering-parameterverdierne var 8,81 mg/dag til for maksimal elimineringshastighet ( $V_{max}$ ) og 8,92 mikrog/milliliter for til Michaelis - Menten konstant ( $K_m$ ) for MBC-, EBC- og AGC-pasienter. Volumet på det sentrale kompartimentet var 2,62 liter for pasienter med MBC og EBC, og 3,63 liter for pasienter med AGC. I den endelige farmakokinetiske populasjonsanalysemodellen, ble kroppsvekt, serum aspartataminotransferase og albumin, i tillegg til type primær tumor, identifisert som statistisk signifikante kovariater som påvirker eksponeringen av trastuzumab. Omfanget av effekten av disse variablene på trastuzumabeksponering antyder imidlertid at det er usannsynlig at disse kovariatene har en klinisk relevant effekt på trastuzumabkonsentrasjoner.

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

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

Regime	Primær tumortype	N	$C_{min}$ (mikrog/ml)	$C_{max}$ (mikrog/ml)	AUC <sub>0-21 dager</sub> (mikrog x dag/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg hver 3. uke	MBC	805	28,7 (2,9 – 46,3)	182 (134 - 280)	1 376 (728 -- 1 998)
	EBC	390	30,9 (18,7 – 45,5)	176 (127 - 227)	1 390 (1 039 - 1 895)
	AGC	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 – 225)	1 109 (588 – 1 938)
4 mg/kg + 2 mg/kg én gang ukentlig	MBC	805	37,4 (8,7 – 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1 073 (597 – 1 584)
	EBC	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1 074 (783 - 1 502)

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

Regime	Primær tumortype	N	$C_{min,ss}$ * (mikrog/ml)	$C_{max,ss}$ ** (mikrog/ml)	$AUC_{ss\ 0-21\ Dager}$ (mikrog x dag/ml)	Tid til likevekt ***(steady-state) (uke)
8 mg/kg + 6 mg/kg hver 3. uke	MBC	805	44,2 (1,8 – 85,4)	179 (123 - 266)	1 736 (618 - 2 756)	12
	EBC	390	53,8 (28,7 – 85,8)	184 (134 - 247)	1 927 (1 332 - 2 771)	15
	AGC	274	32,9 (6,1 – 88,9)	131 (72,5 - 251)	1 338 (557 - 2 875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg én gang ukentlig	MBC	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1 710 (581 - 2 715)	12
	EBC	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1 893 (1 309 - 2 734)	14

\* $C_{min,ss}$ - $C_{min}$  ved likevekt (steady-state)

\*\* $C_{max,ss}$ - $C_{max}$  ved likevekt

\*\*\*tid til 90 % av likevekt

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

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

### Trastuzumab utvasking

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

### Sirkulerende utskilt HER2 ECD (HER2 extracellular domain)

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

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

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

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

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

L-histidinhydroklorid monohydrat

L-histidin

$\alpha,\alpha$ -trehalose dihydrat

polysorbat 20 (E 432)

### **6.2 Uforlikeligheter**

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

Glukoseoppløsning skal ikke brukes til fortynning av legemidlet, da dette vil forårsake aggregering av proteinet.

### **6.3 Holdbarhet**

#### Uåpnet hetteglass

3 år

#### Aseptisk rekonstituering og fortynning

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

Etter aseptisk fortynning i polyvinylklorid-, polyetylen- eller polypropylen-poser med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon er kjemisk og fysikalsk stabilitet av Herwenda vist i opp til 33 dager ved 2 °C - 8 °C, og deretter i 48 timer ved temperatur som ikke overstiger 30 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør rekonstituert oppløsning, og Herwenda infusjonsoppløsning, brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være mer enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C, med mindre rekonstituering og fortynning har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Den rekonstituerte oppløsningen skal ikke fryses.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap ( 2 °C – 8 °C).

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3 og 6.6.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

20 ml hetteglass i klart glass type I med en fluorpolymerbelagt --butylgummipropp og aluminiumsforsegling med flip-off-hette, inneholdende 150 mg trastuzumab.

Hver pakning inneholder ett hetteglass.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Herwenda kommer som sterile, ikke-pyrogene hetteglass uten konserveringsmiddel til éngangsbruk.

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

### Aseptisk tilberedning, håndtering og oppbevaring

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

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

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

Tilberedt oppløsning må ikke fryses.

Hvert 150 mg hetteglass med Herwenda skal løses opp i 7,2 ml vann til injeksjonsvæsker (dette følger ikke med i pakningen). Bruk av andre oppløsningsmidler må unngås.

Dette gir 7,4 ml oppløsning. Oppløsningen er til engangsbruk. Den inneholder omtrent 21 mg/ml trastuzumab og har pH på ca. 6. Et overskuddsvolum på 4 % sikrer at den angitte dosen på 150 mg kan trekkes ut fra hvert hetteglass.

### Instruksjoner for aseptisk rekonstituering

- 1) Bruk en steril kanyle. Injiser sakte 7,2 ml vann til injeksjonsvæsker inn i hetteglasset som inneholder lyofilisert Herwenda. Rett strålen direkte mot lyofilisatet.
- 2) Sving forsiktig på hetteglasset slik at lyofilisatet løses opp. RYST IKKE.

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

### Instruksjoner for aseptisk fortynning av rekonstituert oppløsning

Bestem volumet på oppløsningen som trengs:

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

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

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

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

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

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

Det er ikke observert uforlikeligheter med Herwenda og polyvinylklorid-, polyetylen- eller polypropylen-posser.

Herwenda er kun til engangsbruk, da legemidlet ikke inneholder konserveringsmidler. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Østerrike

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/23/1762/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

## **10. OPPDATERINGSDATO**

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

## **VEDLEGG II**

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



**A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

EirGenix, Inc.  
Zhubei Facility  
No. 168, Sec. 1, Shengyi Rd., Zhubei City  
Hsinchu County, 30261  
Taiwan, R.O.C.

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
90429 Nuremberg  
Tyskland

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spania

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

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

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

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

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

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

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

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

Herwenda 150 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
trastuzumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Ett hetteglass med pulver inneholder 150 mg trastuzumab.

Etter tilberedning inneholder 1 ml konsentrat 21 mg trastuzumab.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

L-histidinhydroklorid monohydrat, L-histidin, polysorbat 20 (E 432),  $\alpha,\alpha$ -trehalose dihydrat.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

pulver til konsentrat

1 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Til intravenøs bruk etter oppløsning og fortykning.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Østerrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/23/1762/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER  
ETIKETTER HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Herwenda 150 mg pulver til konsentrat  
trastuzumab  
Til i.v. bruk etter oppløsning og fortynning

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

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

**6. ANNET**

PC

Informasjon som skal vises på avtakbart klistremerke

Herwenda 150 mg  
trastuzumab  
PC  
EXP  
Lot

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Herwenda 150 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning trastuzumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

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

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

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

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

#### **1. Hva Herwenda er og hva det brukes mot**

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

Legen din kan forskrive Herwenda for behandling av brystkreft og ventrikkelkreft når:

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

#### **2. Hva du må vite før du gis**

**Herwenda Bruk ikke Herwenda:**

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

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Legen din vil ha nøye oppsyn med behandlingen din.



## Hjerteundersøkelser

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

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

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

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

## Barn og ungdom

Herwenda anbefales ikke til personer under 18 år.

## Andre legemidler og Herwenda

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

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

## Graviditet

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

## Amming

Amming skal opphøre under Herwenda-behandling og i 7 måneder etter siste dose, siden Herwenda kan skilles ut i morsmelk og overføres til barnet ditt.

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

### **Kjøring og bruk av maskiner**

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

### **Herwenda inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

## **3. Hvordan du gis Herwenda**

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

Herwenda intravenøs formulering er ikke beregnet til subkutan bruk og skal kun gis som en intravenøs infusjon.

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

Ved tidlig brystkreft, metastatisk brystkreft og metastatisk ventrikkelkreft gis Herwenda hver 3. uke. Herwenda kan også gis én gang i uken ved metastatisk brystkreft.

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

### **Dersom du avbryter behandling med Herwenda**

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

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

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

## **4. Mulige bivirkninger**

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

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

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

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

### **Alvorlige bivirkninger**

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

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

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

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

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

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- infeksjoner
- diaré
- forstoppelse
- sure oppstøt (dyspepsi)
- utmattelse (fatigue)
- hudutslett
- brystmerter
- magesmerter
- leddsmerter
- lavt antall røde blodceller og hvite blodceller (som hjelper å bekjempe infeksjoner), noen ganger med feber
- muskelsmerter
- øyebetennelse (konjunktivitt)
- væskefylte øyne
- neseblødning
- rennende nese
- hårtap
- skjelvinger
- hetetokter
- svimmelhet

- negleforandringer
- vekttap
- appetittløshet
- søvnløshet (insomnia)
- smaksforandring
- lavt antall blodplater
- blåmerker
- nummenhet eller prikking i fingre og tær, som noen ganger kan strekke seg til resten av armen/benet
- rødhet, opphovning eller sår i munn og/eller hals
- smerter, opphovning, rødhet eller prikking i hender og/eller føtter
- kortpustethet
- hodepine
- hoste
- oppkast
- kvalme

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

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

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

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

**Sjeldne** (kan forekomme hos 1 av 1 000 personer):

- gulsott
- anafylaktiske reaksjoner

**Ikke kjent** (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

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

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

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger.

### **Melding av bivirkninger**

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

## **5. Hvordan du oppbevarer Herwenda**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytterpakningen og hetteglass-etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Infusjonsoppløsninger bør brukes umiddelbart etter fortynning. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være mer enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C. Utblandet oppløsning skal ikke fryses.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager partikler eller misfarging før administrering.

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

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Herwenda**

- Virkestoff er trastuzumab. Hvert hetteglass inneholder 150 mg trastuzumab som skal oppløses i 7,2 ml vann til injeksjonsvæsker. Denne oppløsningen inneholder ca. 21 mg/ml trastuzumab.
- Andre innholdsstoffer er L-histidinhydroklorid monohydrat, L-histidin,  $\alpha, \alpha$ -trehalose dihydrat, polysorbat 20 (E 432).

### **Hvordan Herwenda ser ut og innholdet i pakningen**

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

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Østerrike

### **Tilvirker**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
90429 Nuremberg  
Tyskland

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spania

### **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

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

## **Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell**

Herwenda kommer som sterile, ikke-pyrogene hetteglass uten konserveringsmiddel til éngangsbruk.

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

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

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

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

Etter aseptisk fortynning i polyvinylklorid-, polyetylen- eller polypropylen-poser med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon er kjemisk og fysikalsk stabilitet av Herwenda vist i opp til 33 dager ved 2 °C - 8 °C, og deretter i 48 timer ved temperatur som ikke overstiger 30 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør rekonstituert oppløsning, og Herwenda infusjonsoppløsning, brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være mer enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C, med mindre rekonstituering og fortynning har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

### Aseptisk tilberedning, håndtering og oppbevaring

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

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

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

### Instruksjoner for aseptisk rekonstituering

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

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

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

### Instruksjoner for aseptisk fortynning av rekonstituert oppløsning

Bestem volumet på oppløsningen som trengs:

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

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

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

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

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

Før bruk skal parenterale oppløsninger alltid inspiseres visuelt for partikler og misfarging.