

HERTUMAB TRASTUZUMAB

Powder for concentrate for solution for infusion

Therapeutic/Pharmacologic Class of Drug

Antineoplastic agent.

Type of Dosage Form

Intravenous (IV) formulation: powder for concentrate for solution for infusion.

Route of Administration

Intravenous infusion.

Sterile/Radioactive

Sterile product.

Qualitative and Quantitative Composition

Active Ingredients: Trastuzumab

150 mg and 420 mg vials containing powder for concentrate for solution for infusion.

Reconstituted concentrate contains 21 mg/mL of trastuzumab.

Excipients: L-Histidine Hydrochloride Monohydrate, L-Histidine α , α -Trehalose Dihydrate, Polysorbate 20.

Solvent vial: Water for injection.

The lyophilized powder is white to pale yellow colour. The solvent is clear, colourless liquid.

Hertumab is a biosimilar to Trastuzumab®.

Hertumab is produced by mammalian (Chinese hamster ovary) cell suspension culture and purified by affinity and ion exchange chromatography including specific viral inactivation and removal procedures.

PHARMACODYNAMIC PROPERTIES

Pharmacotherapeutic group: antineoplastic agents, monoclonal antibodies

ATC code: L01XC03

Mechanism of action

Trastuzumab is a recombinant humanised IgG1 monoclonal antibody that selectively targets the extracellular domain of the human epidermal growth factor receptor 2 protein (HER2). The antibody is an IgG1 isotype that contains human framework region with the complementarity-determining regions of a murine anti-p185 HER2 antibody that binds to human HER2.

The HER2 proto-oncogene or c-erbB2 encodes for a single transmembrane spanning, receptor-like protein of 185 kDa, which is structurally related to the epidermal growth factor receptor. Overexpression of HER2 is observed in 15-20% of primary breast cancer. The overall rate of HER2 positivity in advanced gastric cancers as observed during screening for study is 15% for IHC3+ and IHC2+/FISH+ or 22.1% when applying the broader definition of IHC3+ or FISH+. A consequence of HER2 gene amplification is an increase in HER2 protein expression on the surface of these tumour cells, which results in a constitutively activated HER2 protein.

Studies indicate that breast cancer patients whose tumours have amplification or overexpression of HER2 have a shortened disease-free survival compared to patients whose tumours do not have amplification or overexpression of HER2.

Trastuzumab has been shown, both in in-vitro assays and in animals, to inhibit the proliferation of human tumour cells that overexpress HER2. *In vitro*, trastuzumab-mediated antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) has been shown to be preferentially exerted on HER2 overexpressing cancer cells compared with cancer cells that do not overexpress HER2.

Efficacy

A phase 3, double-blind, randomised, multicentre, international study to compare the efficacy and to evaluate the safety and immunogenicity similarity of Hertumab and EU-sourced Herceptin in combination with docetaxel in 649 patients with HER2-positive, recurrent or previously untreated metastatic breast cancer. The efficacy of the primary endpoint, ORR up to Week 24 (ORR24) was similar for HLX02 and Herceptin (71.3% versus 71.4%) with no statistical difference observed between the 2 treatment groups ($p=0.983$). The risk difference in ORR between 2 treatment groups was -0.1% (95% CI: -7.0%, 6.9%). No notable treatment difference was observed between the Asian and non-Asian, and Chinese and non-Chinese populations. No statistical difference was observed between 2 treatment groups in all secondary efficacy analyses (CBR, DCR, DoR, PFS and OS).

The following are the results of clinical trial of reference product:

Metastatic Breast Cancer (MBC)

Trastuzumab monotherapy has been used in clinical trials for patients with metastatic breast cancer who have tumors that overexpress HER2 and who have failed one or more chemotherapy regimens for their metastatic disease.

Trastuzumab has also been used in clinical trials in combination with paclitaxel for patients with metastatic breast cancer who have tumors that overexpress HER2.

Patients who had previously received anthracycline-based adjuvant chemotherapy were treated with paclitaxel (175 mg/m² infused over 3 hours) with or without trastuzumab. Patients could be treated with trastuzumab until progression of disease.

Trastuzumab monotherapy, when used as second- or third-line treatment of women with metastatic breast cancer which overexpresses HER2, results in an overall tumor response rate of 15% and a median survival of 13 months.

The use of trastuzumab in combination with paclitaxel as first-line treatment of women with metastatic breast cancer that overexpresses HER2 significantly prolongs the median time to disease progression, compared with patients treated with paclitaxel alone. The increase in median time to disease progression for patients treated with trastuzumab and paclitaxel is 3.9 months (6.9 months vs 3.0 months). Tumor response and one year survival rate are also increased for trastuzumab in combination with paclitaxel vs paclitaxel alone.

Trastuzumab has also been studied in a randomized, controlled trial, in combination with docetaxel, as first-line treatment of women with metastatic breast cancer. The combination of trastuzumab and docetaxel significantly increased response rate (61% vs 34%) and prolonged the median time to disease progression, (by 5.6 months) compared with patients treated with docetaxel alone. Median survival was also significantly increased in patients receiving the combination, compared with those receiving docetaxel alone (31.2 months vs 22.7 months).

Early Breast Cancer (EBC)

In the adjuvant treatment setting, trastuzumab was investigated in a multicentre, randomized, phase 3 trial. Study BO16348 was designed to compare one and two years of three-weekly trastuzumab treatment vs observation in patients with HER2-positive early breast cancer following surgery, established chemotherapy and radiotherapy (if applicable). In addition, a comparison of two years of trastuzumab treatment vs one year of trastuzumab treatment was performed. Treatment with trastuzumab for 2 years as compared to 1 year of

trastuzumab treatment is associated with an increased rate of related AEs (53% vs 45%), Grade ≥ 3 AEs (16% vs 12%), SAEs (19% vs 15%), AEs leading to withdrawal of treatment (12% vs 7%), and AEs leading to dose adjustment (15% vs 9%). Patients assigned to receive trastuzumab were given an initial loading dose of 8 mg/kg, followed by 6 mg/kg every three weeks for either one or two years.

Early breast cancer in the BO16348 study was limited to operable, primary, invasive adenocarcinoma of the breast, with axillary nodes-positive or axillary nodes-negative tumors of at least 1 cm in diameter.

The efficacy results from the BO16348 study are summarized in the following table:

Table 1 Efficacy Results (BO16348 Study): Results at 12 months* and 8 years of Median Follow up**

Parameter	Median follow-up 12 months		Median follow-up 8 years	
	Observation n= 1693	Trastuzumab 1 Year n= 1693	Observation n=1697***	Trastuzumab 1 Year n= 1702***
Disease-free survival				
- No. patients with event	219 (12.9%)	127 (7.5%)	570 (33.6%)	471 (27.7%)
- No. patients without event	1474 (87.1%)	1566 (92.5%)	1127 (66.4%)	1231 (72.3%)
P-value vs Observation	< 0.0001		< 0.0001	
Hazard Ratio vs Observation	0.54		0.76	
Recurrence-free survival				
- No. patients with event	208 (12.3%)	113 (6.7%)	506 (29.8%)	399 (23.4%)
- No. patients without event	1485 (87.7%)	1580 (93.3%)	1191 (70.2%)	1303 (76.6%)
P-value vs Observation	< 0.0001		< 0.0001	
Hazard Ratio vs Observation	0.51		0.73	
Distant disease-free survival				
- No. patients with event	184 (10.9%)	99 (5.8%)	488 (28.8%)	399 (23.4%)
- No. patients without event	1508 (89.1%)	1594 (94.6%)	1209 (71.2%)	1303 (76.6%)
P-value vs Observation	< 0.0001		< 0.0001	
Hazard Ratio vs Observation	0.50		0.76	
Overall survival (death)				
- No. patients with event	40 (2.4%)	31 (1.8%)	350 (20.6%)	278 (16.3%)
- No. patients without event	1653 (97.6%)	1662 (98.2%)	1347 (79.4%)	1424 (83.7%)
P-value vs Observation	0.24		0.0005	
Hazard Ratio vs Observation	0.75		0.76	

*Co-primary endpoint of DFS of 1-year vs observation met the pre-defined statistical boundary

**Final analysis (including crossover of 52% of patients from the observation arm to Trastuzumab)

*** There is a discrepancy in the overall sample size due to a small number of patients who were randomized after the cut-off date for the 12-month median follow-up analysis

The efficacy results from the interim efficacy analysis crossed the protocol pre-specified statistical boundary for the comparison of 1-year of trastuzumab vs observation. After a median follow-up of 12 months, the hazard ratio (HR) for disease free survival (DFS) was 0.54 (95% CI 0.44, 0.67) which translates into an absolute benefit, in terms of a 2-year disease-free survival rate, of 7.6 percentage points (85.8% vs 78.2%) in favour of the trastuzumab arm.

A final analysis was performed after a median follow-up of 8 years, which showed that 1 year trastuzumab treatment is associated with a 24% risk reduction compared to observation only (HR= 0.76, 95% CI 0.67, 0.86). This translates into an absolute benefit in terms of an 8-year disease free survival rate of 6.4 percentage points in favour of 1-year trastuzumab treatment.

In this final analysis, extending trastuzumab treatment for a duration of two years did not show additional benefit over treatment for 1 year [DFS HR in the intent to treat (ITT) population of 2 years vs 1 year= 0.99 (95% CI: 0.87, 1.13), p-value= 0.90 and OS HR= 0.98 (0.83, 1.15); p- value= 0.78]. The rate of asymptomatic cardiac dysfunction was increased in the 2-year treatment arm (8.1% vs 4.6% in the 1-year treatment arm). More patients experienced at least one grade 3 or 4 adverse event in the 2-year treatment arm (20.4%) compared with the 1-year treatment arm (16.3%).

In the neoadjuvant-adjuvant treatment setting, trastuzumab was evaluated in the following phase 3 trial:

Study MO16432 investigated a total of 10 cycles of neoadjuvant chemotherapy [an anthracycline and a taxane (AP+H followed by P+H, followed by CMF+H] concurrently with neoadjuvant-adjuvant Trastuzumab, or neoadjuvant chemotherapy alone, followed by adjuvant trastuzumab for up to a total treatment duration of 1 year) in newly diagnosed locally advanced (Stage III) or inflammatory HER2-positive breast cancer patients. Depending on when trastuzumab was re-started after surgery, up to 17 cycles of trastuzumab might be received in total.

The efficacy results from Study MO16432 are summarized in the table below. The median duration of follow-up in the trastuzumab arm was 3.8 years.

Table 2 Overview of Efficacy Analyses (MO16432 Study)

Parameter	Chemo+Trastuzumab (n=115)	Chemo only(n=116)	
Event-free survival			Hazard Ratio (95% CI)
No. patients with event	46	59	0.65 (0.44, 0.96) p=0.0275
Total pathological complete response* (95% CI)	40% (31.0, 49.6)	20.7% (13.7, 29.2)	p=0.0014

*Defined as absence of any invasive cancer both in the breast and axillary nodes

For the primary endpoint, EFS (event free survival), the addition of trastuzumab to the neoadjuvant chemotherapy followed by adjuvant trastuzumab for a total duration of 52 weeks resulted in a 35% reduction in the risk of disease recurrence/progression. The hazard ratio translates into an absolute benefit, in terms of 3-year event-free survival rate estimates of 13 percentage points (65% vs 52%) in favour of the trastuzumab arm.

Advanced Gastric Cancer (AGC)

The efficacy results from the BO18255 study are summarized in Table 3. Patients with previously untreated for HER2-positive inoperable locally advanced or recurrent and/or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-oesophageal junction not amenable to curative therapy were recruited. The primary endpoint was overall survival which was defined as the time from the date of randomization to the date of death from any cause. At

the time of the analysis, a total of 349 randomized patients had died: 182 patients (62.8%) in the control arm and 167 patients (56.8%) in the treatment arm. The majority of the deaths were due to events related to the underlying cancer.

The overall survival was significantly improved in the trastuzumab + capecitabine/5-FU and cisplatin arm compared to the capecitabine/5-FU and cisplatin arm ($p= 0.0046$, log-rank test). The median survival time was 11.1 months with capecitabine/5-FU and cisplatin and 13.8 months with Trastuzumab + capecitabine/5-FU and cisplatin. The risk of death was decreased by 26% (hazard ratio [HR] 0.74 95% CI [0.60-0.91]) for patients in the trastuzumab arm compared to the capecitabine/5-FU arm.

Post-hoc subgroup analyses indicate that targeting tumors with higher levels of HER2 protein (IHC 2+/FISH+ and IHC 3+/regardless of the FISH status) results in a greater treatment effect. The median overall survival for the high HER2 expressing group was 11.8 months vs 16 months, HR 0.65 (95% CI 0.51-0.83) and the median progression-free survival was 5.5 months vs 7.6 months, HR 0.64 (95% CI 0.51-0.79) for capecitabine/5-FU and cisplatin and trastuzumab + capecitabine/5-FU and cisplatin, respectively.

In a method comparison study a high degree of concordance ($> 95\%$) was observed for SISH and FISH techniques for the detection of HER2 gene amplification in gastric cancer patients.

Table 3 Summary of Efficacy (BO18255 Study)

Parameter	FP n=290	FP+H n=294	HR (95% CI)	p-value
Overall Survival, Median months	11.1	13.8	0.74 (0.60-0.91)	0.0046
Progression-Free Survival, Median months	5.5	6.7	0.71 (0.59-0.85)	0.0002
Time to Disease Progression, Median months	5.6	7.1	0.70 (0.58-0.85)	0.0003
Overall Response Rate, %	34.5%	47.3%	1.70 ^a (1.22, 2.38)	0.0017
Duration of Response, Median months	4.8	6.9	0.54 (0.40-0.73)	< 0.0001

FP: Fluoropyrimidine/cisplatin

FP+H: Fluoropyrimidine/cisplatin + Trastuzumab

^a Odds ratio

Immunogenicity

In the neoadjuvant-adjuvant EBC study (BO22227), at a median follow-up exceeding 70 months, 10.1% (30/296) of patients treated with trastuzumab IV and 15.9% (47/295) of patients receiving trastuzumab SC vial developed antibodies against trastuzumab. Neutralizing anti-trastuzumab antibodies were detected in post-baseline samples in 2 of 30 patients in the trastuzumab IV arm and 3 of 47 patients in the trastuzumab SC arm.

The clinical relevance of these antibodies is not known. The presence of anti-trastuzumab antibodies had no impact on pharmacokinetics, efficacy [determined by pathological complete response (pCR) and event free survival (EFS)] and safety [determined by occurrence of administration related reactions (ARRs)] of trastuzumab IV and trastuzumab SC.

PHARMACOKINETICS PROPERTIES

PK analysis was performed based on a dataset of 754 subjects from Study HLX02-BC01 and Study HLX02-HV01 to estimate typical values and inter-individual variability of PK

parameters in healthy volunteers and patients with HER2-overexpressing, recurrent or previously untreated metastatic breast cancer.

Based on the PK comparison between Hertumab, Germany-sourced Herceptin, and US-sourced Herceptin in healthy volunteers, as the 90% CIs for the uncorrected and corrected AUC_{inf} fall within the pre-defined bioequivalence limits of 0.8 to 1.25, it is concluded that all three products (the test and two reference products) are bioequivalent.

For all patients with HER2-overexpressing, recurrent or previously untreated metastatic breast cancer, from Cycle 1 to Cycle 15, the mean trastuzumab serum concentrations were similar between Hertumab and Herceptin treatment groups except for the pre-infusion of Cycle 1. The mean trough concentrations for both treatment groups showed increasing trend as time went by. PK equivalence analysis showed that 90% CI within 70.00-143.00% were achieved at all time points except for the pre-infusion of Cycle 1. Additionally, 90% CI within 80.00-125.00% were achieved from the end of infusion of Cycle 8. Further sensitivity analysis indicated that the ADA status at Cycle 1/predose (PRE), serum concentration at Cycle 1/PRE and the over temperature samples had little impact on PK equivalence results. Among patients with previously untreated HER2 overexpressing metastatic breast cancer, the use of Hertumab compared with Herceptin (both drugs given along with docetaxel) resulted in an equivalent PK profiles.

The following is the pharmacokinetics of reference product:

The pharmacokinetics of trastuzumab were evaluated in a population pharmacokinetic model analysis using pooled data from 1582 subjects from 18 Phase I, II and III trials receiving trastuzumab IV. A two-compartment model with parallel linear and nonlinear elimination from the central compartment described the trastuzumab concentration-time profile. Due to the nonlinear elimination, total clearance increased with decreasing concentrations. Linear clearance was 0.127 L/day for breast cancer (MBC/EBC) and 0.176 L/day for AGC. The nonlinear elimination parameter values were 8.81 mg/day for the maximum elimination rate (V_{max}) and 8.92 mg/L for the Michaelis-Menten constant (K_m). The central compartment volume was 2.62 L for patients with breast cancer and 3.63 L for patients with AGC. The population predicted PK exposures (with 5th-95th Percentiles) and PK parameter values at clinically relevant concentrations (C_{max} and C_{min}) for breast cancer and AGC patients treated with the approved q1w and q3w dosing regimens are shown in Table 4 (Cycle 1) and Table 5 (steady-state) below.

Table 4 Population Predicted Cycle 1 PK Exposure Values (with 5th-95th Percentiles) for IV Regimens in Breast Cancer and AGC Patients

Regimen	Primary tumor type	n	C_{min} (µg/mL)	C_{max} (µg/mL)	AUC (µg.day/mL)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MBC/EBC	1195	29.4 (5.8-59.5)	178 (117-291)	1373 (736-2245)
	AGC	274	23.1 (6.1-50.3)	132 (84.2-225)	1109 (588-1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MBC/EBC	1195	37.7 (12.3-70.9)	88.3 (58-144)	1066 (586-1754)

Table 5 Population Predicted Steady State PK Exposure Values (with 5th-95th Percentiles) for Trastuzumab IV Dosing Regimens in Breast Cancer and AGC Patients

Regimen	Primary tumor type	n	C _{min} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC (µg.day/mL)	Time to steady-state (week)	Total CL range at steady-state (L/day)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MBC/EBC	1195	47.4 (5-115)	179 (107-309)	1794 (673-3618)	12	0.173-0.283
	AGC	274	32.9 (6.1-88.9)	131 (72.5-251)	1338 (557-2875)	9	0.189-0.337
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MBC/EBC	1195	66.1 (14.9-142)	109 (51.0-209)	1794 (647-3578)	12	0.201-0.244

Trastuzumab washout

Trastuzumab washout time period was assessed following trastuzumab IV and trastuzumab SC administration using the respective population PK models. The results of these simulations indicate that at least 95% of patients will reach serum trastuzumab concentrations that are < 1 µg/mL (approximately 3% of the population predicted C_{min,ss}, or about 97% washout) by 7 months after the last dose.

Absorption

No text.

Distribution

No text.

Metabolism

No text.

Elimination

No text.

Pharmacokinetics in Special Populations

Detailed pharmacokinetic studies in the elderly and those with renal or hepatic impairment have not been carried out.

Renal Impairment

Detailed pharmacokinetic studies in patients with renal impairment have not been carried out. In a population pharmacokinetic analysis, renal impairment was shown not to affect trastuzumab disposition.

Geriatric Population

Age has been shown to have no effect on the disposition of trastuzumab.

Nonclinical Safety

Trastuzumab was well tolerated in mice (non-binding species) and Macaque monkeys (binding species) in single-dose and repeat-dose toxicity studies of up to 6 months duration, respectively. There was no evidence of acute or chronic toxicity identified.

Carcinogenicity

No carcinogenicity studies have been performed to establish the carcinogenic potential of Trastuzumab.

Genotoxicity

No data to report.

Impairment of Fertility

Reproduction studies have been conducted in Cynomolgus monkeys at doses up to 25 times that of the weekly human maintenance dose of 2 mg/kg trastuzumab IV and have revealed no evidence of impaired fertility.

Reproductive Toxicity

Reproduction studies have been conducted in Cynomolgus monkeys at doses up to 25 times that of the weekly human maintenance dose of 2 mg/kg trastuzumab IV and have revealed no evidence of harm to the fetus. However, when assessing the risk of reproductive toxicity to humans, it is also important to consider the significance of the rodent form of the HER2 receptor in normal embryonic development and the embryonic death in mutant mice lacking this receptor. Placental transfer of trastuzumab during the early (days 20-50 of gestation) and late (days 120-150 of gestation) fetal development period was observed.

Other

Lactation

A study conducted in Cynomolgus monkeys at doses 25 times that of the weekly human maintenance dose of 2 mg/kg trastuzumab IV from days 120 to 150 of pregnancy demonstrated that trastuzumab is secreted in the milk postpartum. The exposure to trastuzumab in utero and the presence of trastuzumab in the serum of infant monkeys was not associated with any adverse effects on their growth or development from birth to 1 month of age.

INDICATIONS

1. Breast Cancer

Metastatic Breast Cancer

Hertumab is indicated for the treatment of patients with metastatic breast cancer (MBC) whose tumors overexpress HER2:

- As monotherapy for the treatment of those patients who have received at least 2 (two) chemotherapy regimens for their metastatic disease. Prior chemotherapy must have included at least an anthracycline and a taxane unless patients are unsuitable for these treatments. Hormone receptor positive patients must also have failed hormonal therapy, unless patients are unsuitable for these treatments.
- In combination with paclitaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease and for whom an anthracycline is not suitable.
- In combination with docetaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease.

Early Breast Cancer

Hertumab is indicated for the treatment of adult patients with HER2 positive early breast cancer (EBC) following surgery, chemotherapy (neoadjuvant or adjuvant) and radiotherapy (if applicable).

Locally Advanced Breast Cancer (LABC)

Hertumab is indicated for adjuvant and neoadjuvant treatment of HER2-positive locally advanced breast cancer in combination with neoadjuvant chemotherapy which include sequential doxorubicin, paclitaxel, cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil followed by adjuvant chemotherapy which include tamoxifen.

2. Advanced Gastric Cancer

Hertumab in combination with capecitabine or 5-fluorouracil and cisplatin is indicated for the treatment of patients with HER2 positive advanced adenocarcinoma of the stomach or gastro-esophageal junction who have not received prior anti-cancer treatment for their metastatic disease.

CONTRAINDICATIONS

- Hertumab is contraindicated in patients with known hypersensitivity to trastuzumab or to any of its excipients.
- Patients with dyspnea at rest due to complications of advanced malignancy and comorbidities may be at increased risk of pulmonary events. Therefore, these patients should not be treated with Hertumab.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

HER2 testing is mandatory prior to initiation of therapy. Hertumab should be administered by a qualified health care professional. Hertumab is not to be used for subcutaneous administration and should be administered as intravenous infusion. Do not administer as an intravenous push or bolus.

Weekly schedule

Loading dose: The recommended initial loading dose is 4 mg/kg body weight. Hertumab is administered as a 90-minute IV infusion. Patients should be observed for fever and chills or other infusion-associated symptoms. Interruption of the infusion may help control such symptoms. The infusion may be resumed when symptoms abate.

Subsequent doses: The recommended weekly dose of Hertumab is 2 mg/kg body weight. If the prior dose was well tolerated, the dose can be administered as a 30-minute infusion. Patients should be observed for fever and chills or other infusion-associated symptoms.

In clinical studies, metastatic breast cancer patients were treated with trastuzumab until progression of disease.

Alternative 3-weekly schedule

Initial Hertumab loading dose of 8 mg/kg body weight, followed by 6 mg/kg body weight 3 weeks later and then 6 mg/kg repeated at 3-weekly intervals administered as infusions over approximately 90 minutes. If the prior dose was well tolerated, the dose can be administered as a 30-minute infusion.

Duration of treatment

- Patients with MBC should be treated with Hertumab until progression of disease or unmanageable toxicity.
- Patients with EBC should be treated for 1 year or until disease recurrence or unmanageable toxicity, whichever occurs first. Extending treatment in EBC beyond one year is not recommended.
- Patients with advanced gastric cancer should be treated with Hertumab until progression of disease or unmanageable toxicity.
- Patients with locally advanced breast cancer (LABC): Hertumab should be administered 3-weekly for a total of 52 weeks.

Missed doses

If the patient has missed a dose of Hertumab by one week or less, then the usual maintenance dose (weekly regimen: 2 mg/kg; three-weekly regimen: 6 mg/kg) should be administered as soon as possible. Do not wait until the next planned cycle. Subsequent Hertumab maintenance doses should be administered 7 days or 21 days later according to the weekly or three-weekly schedules, respectively.

If the patient has missed dose of Hertumab by more than one week, a re-loading dose of Hertumab should be administered over approximately 90 minutes (weekly regimen: 4 mg/kg; three-weekly regimen: 8 mg/kg) as soon as possible. Subsequent Hertumab maintenance doses (weekly regimen: 2 mg/kg; three-weekly regimen: 6 mg/kg respectively) should be

administered 7 days or 21 days later according to the weekly or three-weekly schedules, respectively.

Dose modification

If the patient develops an infusion-related reaction (IRR), the infusion rate of Hertumab may be slowed or interrupted. No reductions in the dose of Hertumab were made during clinical trials. Patients may continue Hertumab therapy during periods of reversible, chemotherapy-induced myelosuppression, but they should be monitored carefully for complications of neutropenia during this time. The specific instructions to reduce or hold the dose of chemotherapy should be followed.

Special dosage instructions

Special populations

Dedicated pharmacokinetic studies in the elderly and those with renal or hepatic impairment have not been carried out. In a population pharmacokinetic analysis, age and renal impairment were not shown to affect trastuzumab disposition.

Pediatric population

There is no relevant use of Hertumab in the pediatric population.

PREPARATION

Use an appropriate aseptic technique, which ensures the sterility of the preparation.

Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration.

The infusion preparation should be prepared in a laminar flow hood or biological safety cabinet and performed by trained personnel in accordance with good practice rules especially with respect to the aseptic preparation of parenteral products.

Hertumab 150 mg powder for concentrate for solution for infusion

Each vial of Hertumab is reconstituted with 7.2 mL sterile water for injection (not supplied). Use of other reconstitution solvents should be avoided.

This yields a 7.5 mL solution for single-dose use, containing approximately 21 mg/mL trastuzumab at a pH of approximately 6.0. A volume overage of 5% ensures that the labelled dose of 150 mg can be withdrawn from each vial.

Hertumab 420 mg powder for concentrate for solution for infusion

Each vial of Hertumab is reconstituted with 20 mL sterile water for injection (not supplied). Use of other reconstitution solvents should be avoided.

This yields a 20.6 mL solution for single-dose use, containing approximately 21 mg/mL trastuzumab at a pH of approximately 6.0. A volume overage of 3% ensures that the labelled dose of 420 mg can be withdrawn from each vial.

Instruction for aseptic reconstitution

1. Using sterile syringe, slowly inject the appropriate volume (as noted as above) of sterile water for injection (not supplied) in the vial containing the lyophilised Hertumab, directing the stream into the lyophilised cake. Use of other reconstitution solvents should be avoided.
2. Swirl the vial gently to aid reconstitution. DO NOT SHAKE!

Slight foaming of the product upon reconstitution is not usual. Allow the vial to stand undisturbed for approximately 5 minutes. The reconstituted Hertumab results in a colorless to pale yellow transparent solution and should be essentially free of visible particulates.

Causing excessive foaming during reconstitution or shaking the reconstituted solution may result in problems with the amount of Hertumab that can be withdrawn from the vial.

Determine the dose (mg) of Hertumab. Calculate the volume of the 21 mg/mL reconstituted Hertumab solution needed. The required amount of Hertumab (calculated according to specific indications and body weight) shall be withdrawn and added to an infusion bag containing 250 mL of 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride solution. Do not use with glucose-containing solutions. The bag should be gently inverted to mix the solution in order to avoid foaming.

METHOD OF ADMINISTRATIONS

Hertumab is for intravenous use only. Do not administer as an intravenous push or bolus.

The loading dose should be administered as a 90-minute intravenous infusion. Patients should be observed for at least 6 hours after the start of the first infusion. If the initial loading dose was well tolerated, the subsequent doses can be administered as a 30-minutes infusion.

Patients should be observed for at least 2 hours after the start of the subsequent infusions for symptoms like fever and chills or other infusion-related symptoms. Interruption or slowing the rate of the infusion may help control such symptoms. The infusion may be resumed when symptoms abate.

SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE

General

In order to improve traceability of biological medicinal products, the trade name and the batch number of the administered product should be clearly recorded (or stated) in the patient file.

Trastuzumab therapy should only be initiated under supervision of a physician experienced in the treatment of cancer patients.

Infusion/administration-related reactions (IRRs/ARRs)

IRRs/ARRs are known to occur with the administration of trastuzumab. IRRs/ARRs may be clinically difficult to distinguish from hypersensitivity reactions. Premedication may be used to reduce risk of occurrence of IRRs/ARRs. Serious IRRs/ARRs to trastuzumab including dyspnoea, hypotension, wheezing, bronchospasm, tachycardia, reduced oxygen saturation and respiratory distress, supraventricular tachyarrhythmia and urticaria have been reported. Patients should be observed for IRRs/ARRs. Interruption of an IV infusion may help control such symptoms and the infusion may be resumed when symptoms abate. These symptoms can be treated with an analgesic/antipyretic such as meperidine or paracetamol, or an antihistamine such as diphenhydramine. Serious reactions have been treated successfully with supportive therapy such as oxygen, beta-agonists and corticosteroids. In rare cases, these reactions are associated with a clinical course of culminating in a fatal outcome. Patients who are experiencing dyspnoea at rest due to complications of advanced malignancy or comorbidities may be at increased risk of a fatal infusion reaction. Therefore, these patients should not be treated with trastuzumab.

Pulmonary reactions

Severe pulmonary events have been reported with the use of trastuzumab IV in the post-marketing setting. These events have occasionally resulted in fatal outcome and may occur as part of an IRR or with a delayed onset. In addition, cases of interstitial lung disease including lung infiltrates, acute respiratory distress syndrome, pneumonia, pneumonitis,

pleural effusion, respiratory distress, acute pulmonary oedema and respiratory insufficiency have been reported.

Risk factors associated with interstitial lung disease include prior or concomitant therapy with other anti-neoplastic therapies known to be associated with it such as taxanes, gemcitabine, vinorelbine and radiation therapy.

Cardiac dysfunction

General considerations

Patients treated with trastuzumab are at increased risk of developing congestive heart failure (CHF) (New York Heart Association [NYHA] Class II-IV) or asymptomatic cardiac dysfunction. These events have been observed in patients receiving trastuzumab therapy alone or in combination with taxane following anthracycline (doxorubicin or epirubicin)-containing chemotherapy. This may be moderate to severe and has been associated with death. In addition, caution should be exercised in treating patients with increased cardiac risk, e.g. hypertension, documented coronary artery disease, CHF, diastolic dysfunction, older age.

Population pharmacokinetic model simulations indicate that trastuzumab may persist in the circulation for up to 7 months after stopping trastuzumab treatment. Patients who receive anthracycline after stopping trastuzumab may also be at increased risk of cardiac dysfunction. If possible, physicians should avoid anthracycline-based therapy for up to 7 months after stopping trastuzumab. If anthracyclines are used, the patient's cardiac function should be monitored carefully.

Candidates for treatment with trastuzumab, especially those with prior exposure to an anthracycline, should undergo baseline cardiac assessment including history and physical examination, electrocardiogram (ECG), and echocardiogram, or multigated acquisition scanning (MUGA) scan. Monitoring may help to identify patients who develop cardiac dysfunction, including signs and symptoms of CHF. Cardiac assessment, as performed at baseline, should be repeated every 3 months during treatment and every 6 months following discontinuation of treatment until 24 months from the last administration of trastuzumab.

If LVEF percentage drops 10 points from baseline and to below 50%, trastuzumab should be withheld and a repeat of LVEF assessment performed within approximately 3 weeks. If LVEF has not improved, or has declined further, or if clinically significant CHF has developed, discontinuation of trastuzumab should be strongly considered, unless the benefits for the individual patient are deemed to outweigh the risks.

Patients who develop asymptomatic cardiac dysfunction may benefit from more frequent monitoring (e.g. every 6-8 weeks). If patients have a continued decrease in left ventricular function, but remain asymptomatic, the physician should consider discontinuing therapy unless the benefits for the individual patient are deemed to outweigh the risks.

The safety of continuation or resumption of trastuzumab in patients who experience cardiac dysfunction has not been prospectively studied. If symptomatic cardiac failure develops during trastuzumab therapy, it should be treated with the standard medications for heart failure (HF). In the clinical trials, most patients who developed HF or asymptomatic cardiac dysfunction improved with standard HF treatment consisting of an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin receptor blocker (ARB) and a β -blocker. The majority of patients with cardiac symptoms and evidence of a clinical benefit of trastuzumab treatment continued with trastuzumab without additional clinical cardiac events.

Metastatic breast cancer

Trastuzumab and anthracyclines should not be given concurrently in combination in the MBC setting.

Early breast cancer (EBC)

For patients with EBC, cardiac assessments, as performed at baseline, should be repeated every 3 months during treatment and every 6 months following discontinuation of treatment until 24 months from the last administration of trastuzumab. In patients who receive anthracycline containing chemotherapy, further monitoring is recommended and should occur yearly up to 5 years from the last administration of trastuzumab, or longer if a continuous decrease of LVEF is observed.

Patients with history of myocardial infarction (MI), angina pectoris requiring medication, history of present CHF (NYHA Class II-IV), other cardiomyopathy, cardiac arrhythmia requiring medication, clinically significant cardiac valvular disease, poorly controlled hypertension (hypertension controlled by standard medication eligible), and hemodynamic effective pericardial effusion were excluded from adjuvant breast cancer clinical trials with trastuzumab.

Adjuvant treatment

Trastuzumab and anthracyclines should not be given concurrently in combination in the adjuvant treatment setting.

In patients with EBC an increase in the incidence of symptomatic and asymptomatic cardiac events was observed when trastuzumab IV was administered after anthracycline-containing chemotherapy compared to administration with a non-anthracycline regimen of docetaxel and carboplatin. The incidence was more marked when trastuzumab IV was administered concurrently with taxanes than when administered sequentially to taxanes. Regardless of the regimen used, most symptomatic cardiac events occurred within the first 18 months.

Risk factors for a cardiac event identified in four large adjuvant studies included advanced age (> 50 years), low level of baseline and declining LVEF (< 55%), low LVEF prior to or following the initiation of paclitaxel treatment, trastuzumab treatment, and prior or concurrent use of antihypertensive medications. In patients receiving trastuzumab after completion of adjuvant chemotherapy, the risk of cardiac dysfunction was associated with a higher cumulative dose of anthracycline given prior to initiation of trastuzumab and a high body mass index (BMI) >25 kg/m².

Neoadjuvant-adjuvant treatment

In patients with EBC eligible for neoadjuvant-adjuvant treatment, trastuzumab concurrently with anthracyclines should be used with caution and only in chemotherapy-naïve patients. The maximum cumulative dose of the low-dose anthracycline regimens should not exceed 180 mg/m² (doxorubicin).

In patients have been treated concurrently with low-dose anthracyclines and trastuzumab in the neoadjuvant setting, no additional cytotoxic chemotherapy should be given after surgery. Clinical experience in the neoadjuvant-adjuvant setting is limited in patients above 65 years of age.

Benzyl alcohol

Benzyl alcohol, used as a preservative in bacteriostatic water for injection in the 440 mg multidose vial, has been associated with toxicity in neonates and children up to 3 years old. When administering trastuzumab to a patient with a known hypersensitivity to benzyl alcohol, trastuzumab should be reconstituted with water for injection, and only one dose per trastuzumab vial should be used. Any unused portion must be discarded. Sterile water for injection, used to reconstitute the 150 mg & 420 mg single dose vials, does not contain benzyl alcohol.

Drug Abuse and Dependence

No data to report

Ability to Drive and Use Machines

No studies on the effects on the ability to drive and to use machines have been performed. Patients experiencing infusion-related symptoms should be advised not to drive or use machines until symptoms resolve completely.

Use in Special Populations

Females and Males of Reproductive Potential

Fertility

It is not known whether trastuzumab can affect reproductive capacity. Animal reproduction studies revealed no evidence of impaired fertility or harm to the foetus.

Contraception

Women of childbearing potential should be advised to use effective contraception during treatment with trastuzumab IV and for 7 months after treatment has concluded.

Pregnancy

Pregnancy category B

Trastuzumab can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Post-marketing case report suggests that trastuzumab use during pregnancy increases the risk for oligohydramnios during the second and third trimester. If trastuzumab is used during pregnancy or if a woman becomes pregnant while taking trastuzumab, she should be apprised of the potential hazard to a fetus.

Trastuzumab should be avoided during pregnancy unless the potential benefit for the mother outweighs the potential risk to the foetus. In the post-marketing setting, cases of foetal renal growth and/or function impairment in association with oligohydramnios, some of which resulted in fatal pulmonary hypoplasia of the foetus, have been reported in pregnant women receiving trastuzumab. In half of these women, amniotic fluid index increased after trastuzumab was stopped. In one case, trastuzumab was resumed after the amniotic fluid index improved, and oligohydramnios recurred. Women using trastuzumab during pregnancy should be monitored for oligohydramnios. If oligohydramnios occurs, fetal testing should be done that is appropriate for gestational age and consistent with community standards of care. Additional intravenous (IV) hydration has been helpful when oligohydramnios has occurred following administration of other chemotherapy agents, however the effects of additional IV hydration with trastuzumab treatment are not known.

Women who become pregnant should be advised of the possibility of harm to the foetus. If a pregnant woman is treated with trastuzumab, or if a patient becomes pregnant while receiving trastuzumab or within 7 months following last dose of trastuzumab, close monitoring by a multidisciplinary team is desirable.

Labor and Delivery

No data to report.

Lactation

It is not known whether trastuzumab is secreted in human milk. As human immunoglobulin (IgG) is secreted into human milk, and the potential for harm to the infant is unknown, breast-feeding should be avoided during trastuzumab therapy.

Paediatric Use

The safety and efficacy of trastuzumab in paediatric patients below the age of 18 have not been established.

Geriatric Use

Data suggest that the disposition of trastuzumab is not altered based on age.

Renal Impairment

In a population pharmacokinetic analysis, renal impairment was shown not to affect trastuzumab disposition.

Hepatic Impairment

No data to report.

Interaction with other medicinal products and other forms of interactions

There have been no formal drug interaction studies performed with trastuzumab in humans. Clinically significant interactions between the concomitant medication used in clinical trials have not been observed.

In studies where trastuzumab was administered in combination with docetaxel, or carboplatin, the pharmacokinetics of these medications was not altered nor was the pharmacokinetics of trastuzumab altered.

Concentrations of paclitaxel and doxorubicin (and their major metabolites 6- α hydroxyl-paclitaxel, POH, and doxorubicinol, DOL) were not altered in the presence of trastuzumab. However, trastuzumab may elevate the overall exposure of one doxorubicin metabolite, (7-deoxy-13 dihydro-doxorubicinone, D7D). The bioactivity of D7D and the clinical impact of the elevation of this metabolite is unclear. No changes were observed in trastuzumab concentrations in the presence of paclitaxel and doxorubicin.

The results of a drug interaction substudy evaluating the pharmacokinetics of capecitabine and cisplatin when used with or without trastuzumab suggested that the exposure to the bioactive metabolites (e.g. 5-FU) of capecitabine was not affected by concurrent use of cisplatin or by concurrent use of cisplatin plus trastuzumab. However, capecitabine itself showed higher concentrations and a longer half-life when combined with trastuzumab. The data also suggested that the pharmacokinetics of cisplatin were not affected by concurrent use of capecitabine or by concurrent use of capecitabine plus trastuzumab.

ADVERSE REACTIONS

In pharmacokinetic study, the 3 study treatments were well tolerated.

- Across the 3 treatment groups, 86 subjects (77.5%) experienced a total of 283 AEs (adverse events)/276 TEAEs (treatment-emergent adverse events). Of these, 28 subjects (75.7%) in the Hertumab group experienced 94 AEs/94 TEAEs, 32 subjects (86.5%) in the US-sourced reference product group experienced 107 AEs/103 TEAEs, and 26 subjects (70.3%) in the Germany-sourced reference product group experienced 82 AEs/79 TEAEs.
- In the overall 3 treatment groups, the most frequently reported TEAEs by SOC were Investigations, General disorders and administration site conditions, Gastrointestinal disorders, Cardiac disorders, and Skin and subcutaneous tissue disorders. In the Hertumab group, the most frequently reported TEAEs by SOC were Investigations and Gastrointestinal disorders; in the US-sourced reference product group, the most frequently reported TEAEs by SOC were Investigations, Gastrointestinal disorders, and General disorders and administration site conditions; in the Germany-sourced reference product group, the most frequently reported TEAEs by SOC were Investigations, Cardiac disorders, General disorders and administration site conditions, and Skin and subcutaneous tissue disorders.
- The most frequently reported TEAEs by PT (preferred term) were ALT increased, Blood triglycerides increased, AST increased, Neutrophil count increased, White blood cell count increased, N-terminal prohormone brain natriuretic peptide increased, Gamma-

glutamyltransferase increased, White blood cells urine positive, Blood bilirubin increased, Blood glucose increased, and Glucose urine present.

- A higher percentage of subjects in the US-sourced reference product group had at least one TEAE compared with the Hertumab group and the Germany-sourced reference product group.
- No deaths or SAEs were reported during the study. No subjects were discontinued due to TEAEs.
- Overall, 25 subjects (22.5%) experienced at least 1 TEAE of special interest. Similar results were seen in the Hertumab group, the US-sourced reference product group, and the Germany sourced reference product group (24.3%, 21.6%, and 21.6%, respectively). In the overall 3 treatment groups, the most frequently reported TEAEs of special interest (>2.0%) were N-terminal prohormone brain natriuretic peptide increased (9.0%, 10 subjects) and Electrocardiogram T wave amplitude decreased (4.5%, 5 subjects).
- No ADA (anti-drug antibody) positive results were observed in any treatment group.

In the phase III clinical trial of Hertumab compared with reference product, in overall and in each treatment group, 98.8% of the patients reported at least 1 AE and TEAE; similar number of AEs and TEAEs were reported between the Hertumab and reference product groups. Overall, for both treatment groups, the most commonly reported SOC for treatment-emergent adverse events (TEAEs) were investigations, skin and subcutaneous tissue disorders, and blood and lymphatic system disorders. Of the overall population, most commonly reported TEAEs by PT were white blood cell (WBC) decreased (82.4%), neutrophil count decreased (82.1%), alopecia (55.9%), and anemia (51.2%) in the Hertumab treated patients; and WBC decreased (84.9%), neutrophil count decreased (82.5%), anemia (57.5%), and alopecia (53.5%) in reference product treated patients. A total of 157 (24.2%) patients (Hertumab: 77 [23.8%] patients; reference product: 80 [24.6%] patients) reported 305 serious TEAEs, with the most commonly reported SOC being investigations, infections and infestations, and blood and lymphatic system disorders. Only 9.2% of the patients reported serious TEAEs related to study drug. Serious TEAEs related to study medication had similar incidences in the 2 treatment groups with the most commonly reported SOC being investigations, infections and infestations, and blood and lymphatic system disorders. The incidence and frequency of occurrence of serious TEAEs related to study drug were similar among 2 treatment groups in non-Asian (Hertumab: 0%; reference product: 1.4%) and Asian (Hertumab: 12.5%; reference product: 11.2%) patients as well as non-Chinese (Hertumab: 2.3%; reference product: 2.2%) and Chinese (Hertumab: 12.2%; reference product: 11.4%) patients. A total of 4 (0.6%) patients (2 patients in each treatment group) were considered overall ADA and NADA (neutralizing anti-drug antibody) positive during the study

Table below summarizes the adverse drug reactions (ADRs) that have been reported in association with the use of trastuzumab alone or in combination with chemotherapy in clinical trials. All terms included are based on the highest percentage seen in clinical trials.

As trastuzumab is commonly used with other chemotherapeutic agents and radiotherapy, it is often difficult to ascertain the causal relationship of an adverse event to a particular drug/radiotherapy.

The corresponding frequency category for each adverse drug reaction is based on the following convention: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions should be presented in order of decreasing seriousness.

Undesirable effects reported with intravenous trastuzumab monotherapy or in combination with chemotherapy in clinical trials (n= 8,386) and in post-marketing.

System organ class	Adverse reaction	Frequency
Infections and infestations	Infection	Very common
	Nasopharyngitis	Very common
	Neutropenic sepsis	Common
	Cystitis	Common
	Herpes zoster	Common
	Influenza	Common
	Sinusitis	Common
	Skin infection	Common
	Rhinitis	Common
	Upper respiratory tract infection	Common
	Urinary tract infection	Common
	Erysipelas	Common
	Cellulitis	Common
	Pharyngitis	Common
	Sepsis	Uncommon
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	Malignant neoplasm progression	Not known
	Neoplasm progression	Not known
Blood and lymphatic system disorders	Febrile neutropenia	Very common
	Anaemia	Very common
	Neutropenia	Very common
	White blood cell count decreased/leukopenia	Very common
	Thrombocytopenia	Very common
	Hypoprothrombinaemia	Not known
	Immune thrombocytopenia	Not known
Immune system disorders	Hypersensitivity	Common
	⁺ Anaphylactic reaction	Not known
	⁺ Anaphylactic shock	Not known
Metabolism and nutrition disorders	Weight decreased/weight loss	Very common
	Anorexia	Very common
	Tumour lysis syndrome	Not known
	Hyperkalaemia	Not known
Psychiatric disorders	Insomnia	Very common
	Anxiety	Common
	Depression	Common
	Thinking abnormal	Common
Nervous system disorders	¹ Tremor	Very common
	Dizziness	Very common
	Headache	Very common
	Paraesthesia	Very common
	Dysgeusia	Very common
	Peripheral neuropathy	Common
	Hypertonia	Common

	Somnolence	Common
	Ataxia	Common
	Paresis	Rare
	Brain oedema	Not known
Eye disorders	Conjunctivitis	Very common
	Lacrimation increased	Very common
	Dry eye	Common
	Papilloedema	Not known
	Retinal haemorrhage	Not known
Ear and labyrinth disorders	Deafness	Uncommon
Cardiac disorders	¹ Blood pressure decreased	Very common
	¹ Blood pressure increased	Very common
	¹ Heart beat irregular	Very common
	¹ Palpitation	Very common
	¹ Cardiac flutter	Very common
	Ejection fraction decreased*	Very common
	*Cardiac failure (congestive)	Common
	* ¹ Supraventricular tachyarrhythmia	Common
	Cardiomyopathy	Common
	Pericardial effusion	Uncommon
	Cardiogenic shock	Not known
	Pericarditis	Not known
	Bradycardia	Not known
	Gallop rhythm present	Not known
Vascular disorders	Hot flush	Very common
	* ¹ Hypotension	Common
	Vasodilatation	Common
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	* ¹ Wheezing	Very common
	*Dyspnoea	Very common
	Cough	Very common
	Epistaxis	Very common
	Rhinorrhoea	Very common
	*Pneumonia	Common
	Asthma	Common
	Lung disorder	Common
	*Pleural effusion	Common
	Pneumonitis	Rare
	*Pulmonary fibrosis	Not known
	*Respiratory distress	Not known
	*Respiratory failure	Not known
	*Lung infiltration	Not known
	*Acute pulmonary oedema	Not known
	*Acute respiratory distress syndrome	Not known
	*Bronchospasm	Not known
	*Hypoxia	Not known
	*Oxygen saturation decreased	Not known
	Laryngeal oedema	Not known
	Orthopnoea	Not known
	Pulmonary oedema	Not known

	Interstitial lung disease	Not known
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	Very common
	Vomiting	Very common
	Nausea	Very common
	¹ Lip swelling	Very common
	Abdominal pain	Very common
	Dyspepsia	Very common
	Constipation	Very common
	Stomatitis	Very common
Hepatobiliary disorders	Haemorrhoids	Common
	Dry mouth	Common
	Hepatocellular injury	Common
	Hepatitis	Common
	Liver tenderness	Common
	Jaundice	Rare
	Hepatic failure	Not known
	Erythema	Very common
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	Very common
	¹ Swelling face	Very common
	Alopecia	Very common
	Nail disorder	Very common
	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	Very common
	Acne	Common
	Dry skin	Common
	Ecchymosis	Common
	Hyperhidrosis	Common
	Maculopapular rash	Common
	Pruritus	Common
	Onychoclasia	Common
	Dermatitis	Common
	Urticaria	Uncommon
	Angioedema	Not known
	Arthralgia	Very common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	¹ Muscle tightness	Very common
	Myalgia	Very common
	Arthritis	Common
	Back pain	Common
	Bone pain	Common
	Muscle spasms	Common
	Neck pain	Common
	Pain in extremity	Common
Renal and urinary disorders	Renal disorder	Common
	Glomerulonephritis membranous	Not known
	Glomerulonephropathy	Not known
	Renal failure	Not known
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	Oligohydramnios	Not known

	Renal hypoplasia	Not known
	Pulmonary hypoplasia	Not known
Reproductive system and breast disorders	Breast inflammation/mastitis	Common
General disorders and administration site conditions	Asthenia	Very common
	Chest pain	Very common
	Chills	Very common
	Fatigue	Very common
	Influenza-like symptoms	Very common
	Infusion related reaction	Very common
	Pain	Very common
	Pyrexia	Very common
	Mucosal inflammation	Very common
	Peripheral oedema	Very common
	Malaise	Common
	Oedema	Common
Injury, poisoning and procedural complications	Contusion	Common

*Denotes adverse reactions that have been reported in association with a fatal outcome.

¹Denotes adverse reactions that are reported largely in association with infusion-related reactions. Specific percentages for these are not available

*Observed with combination therapy following anthracyclines and combined with taxanes

Additional information for selected adverse drug reactions

Infusion/Administration-related reactions (IRRs/ARRs) and Hypersensitivity

IRRs/ARRs such as chills and/or fever, dyspnoea, hypotension, wheezing, bronchospasm, tachycardia, reduced oxygen saturation and respiratory distress were seen in all trastuzumab clinical trials.

IRRs/ARRs may be clinically difficult to distinguish from hypersensitivity reactions.

The rate of IRRs/ARRs of all grades varied between studies depending on the indication, whether trastuzumab was given concurrently with chemotherapy or as monotherapy and data collection methodology.

In MBC, the rate of IRRs ranged from 49-54% in the trastuzumab containing arm compared to 36-58% in the comparator arm (which may have contained other chemotherapy). Severe (grade 3 and above) ranged from 5-7% in the trastuzumab containing arm compared to 5-6% in the comparator arm.

In EBC, the rate IRRs/ARRs ranged from 18-54% in the trastuzumab containing arm compared to 6-50% in the comparator arm (which may have contained other chemotherapy). Severe (grade 3 and above) ranged from 0.5-6% in the trastuzumab containing arm compared to 0.3-5% in the comparator arm.

In the neoadjuvant-adjuvant EBC treatment setting, the rates of IRRs/ARRs were in line with the above and were 37.2% in the trastuzumab IV arm. Severe (grade 3) IRRs/ARRs were 2.0% in the trastuzumab IV arm. There were no grade 4 or 5 IRRs/ARRs.

Anaphylactoid reactions were observed in isolated cases.

Cardiac dysfunction

Congestive heart failure (NYHA II-IV) is a common adverse reaction to trastuzumab. It has been associated with fatal outcome. Signs and symptoms of cardiac dysfunction such as dyspnoea, orthopnoea, increased cough, pulmonary oedema, S3 gallop, or reduced ventricular ejection fraction, have been observed in patients treated with trastuzumab.

Metastatic Breast Cancer

Depending on the criteria used to define cardiac dysfunction, the incidence in the metastatic trials varied between 9% and 12% in the trastuzumab + paclitaxel group, compared with 1-4% in the paclitaxel-alone group. For trastuzumab monotherapy, the rate was 6-9%. The highest rate of cardiac dysfunction was seen in patients receiving concurrent trastuzumab + anthracycline/cyclophosphamide (27%), and was significantly higher than in the anthracycline/cyclophosphamide-alone group (7-10%). In a subsequent trial with prospective monitoring of cardiac function, the incidence of symptomatic heart failure was 2.2% in patients receiving trastuzumab and docetaxel, compared with 0% in patients receiving docetaxel alone. Most of the patients (79%) who developed cardiac dysfunction in these trials experienced an improvement after receiving standard treatment for CHF.

Locally Advanced Breast Cancer (neoadjuvant-adjuvant setting)

In clinical trial, trastuzumab was administered concurrently with neoadjuvant chemotherapy containing three cycles of doxorubicin (cumulative dose 180 mg/m²). The incidence of symptomatic cardiac dysfunction was 1.7% in the trastuzumab arm.

In clinical trial, trastuzumab was administered concurrently with neoadjuvant chemotherapy that contained four cycles of epirubicin (cumulative dose 300 mg/m²); at a median follow up exceeding 70 months, the incidence of cardiac failure/congestive cardiac failure was 0.3% in the trastuzumab IV arm.

Early Breast Cancer (adjuvant setting)

In clinical trials of adjuvant trastuzumab given in combination with chemotherapy, the incidence of grade 3/4 cardiac dysfunction (symptomatic CHF) was similar in patients who were administered chemotherapy alone and in patients who were administered trastuzumab sequentially after taxane (0.3-0.4%). The rate was highest in patients who were administered trastuzumab concurrently with a taxane (2.0%). At 3 years, the cardiac event rate in patients receiving AC → P (doxorubicin plus cyclophosphamide followed by paclitaxel) + H (trastuzumab) was estimated at 3.2%, compared with 0.8% in AC → P treated patients. No increase in the cumulative incidence of cardiac events was seen with further follow-up at 5 years.

At 5.5 years, the rates of symptomatic cardiac or LVEF events were 1.0%, 2.3%, and 1.1% in the AC → D (doxorubicin plus cyclophosphamide, followed by docetaxel), AC → DH (doxorubicin plus cyclophosphamide, followed by docetaxel plus trastuzumab), and DcarbH (docetaxel, carboplatin and trastuzumab) treatment arms, respectively. For symptomatic CHF (NCI-CTC Grade 3-4), the 5-year rates were 0.6%, 1.9%, and 0.4% in the AC → D, AC → DH, and DcarbH treatment arms, respectively. The overall risk of developing symptomatic cardiac events was low and similar for patient in the AC → D and DcarbH arms; relative to both the AC → D and DcarbH arms; there was an increased risk of developing a symptomatic cardiac event for patients in the AC → DH arm, being discernable by a continuous increase in the cumulative rate of symptomatic cardiac or LVEF events up to 2.3% compared to approximately 1% in the two comparator arms (AC → D and DcarbH).

When trastuzumab was administered after completion of adjuvant chemotherapy NYHA Class II-IV heart failure was observed in 0.6% of patients in the one-year arm after a median follow-up of 12 months. After a median follow-up of 3.6 years the incidence of severe CHF and left ventricular dysfunction after 1 year trastuzumab therapy remained low at 0.8% and 9.8%, respectively.

In a study, after a median follow-up of 8 years the incidence of severe CHF (NYHA Class III-IV) in the trastuzumab 1 year treatment arm was 0.8%, and the rate of mild symptomatic and asymptomatic left ventricular dysfunction was 4.6%.

Reversibility of severe CHF (defined as a sequence of at least two consecutive LVEF values ≥ 50% after the event) was evident for 71.4% of trastuzumab-treated patients. Reversibility of mild symptomatic and asymptomatic left ventricular dysfunction was demonstrated for

79.5% of patients. Approximately 17% of cardiac-dysfunction related events occurred after completion of trastuzumab.

In the analysis of 2 studies, with a median follow-up of 8.1 years for the AC → PH group (doxorubicin plus cyclophosphamide, followed by paclitaxel plus trastuzumab), the per-patient incidence of new onset cardiac dysfunction, as determined by LVEF, remained unchanged compared to the analysis performed at a median follow-up of 2.0 years in the AC → PH group: 18.5% of AC → PH patients with an LVEF decrease of ≥ 10% to below 50%. Reversibility of left ventricular dysfunction was reported in 64.5% of patients who experienced a symptomatic CHF in the AC → PH group being asymptomatic at latest follow-up, and 90.3% having full or partial LVEF recovery.

Advanced Gastric Cancer

In the study, at screening, the median LVEF value was 64% (range 48%-90%) in the fluoropyrimidine/cisplatin arm (FP) arm and 65% (range 50%-86%) in the trastuzumab IV plus fluoropyrimidine/cisplatin arm (H+FP) arm.

The majority of the LVEF decreases noted in the study were asymptomatic, with the exception of one patient in the trastuzumab-containing arm whose LVEF decrease coincided with cardiac failure.

Summary of LVEF Change from Baseline

LVEF Decrease: Lowest Post-screening Value	Fluoropyrimidine/cisplatin (N= 290) (% of patients in each treatment arm)	Trastuzumab/fluoropyrimidine /cisplatin (N= 294) (% of patients in each treatment arm)
*LVEF decrease of ≥ 10% to a value of < 50%	1.1%	4.6%
Absolute Value < 50%	1.1%	5.9%
*LVEF decrease of ≥ 10% to a value of ≥ 50%	11.8%	16.5%

*Only includes patients whose method of assessment at that visit the same as at their initial assessments (FP, n= 187 and H+FP, n= 237).

Cardiac Adverse Events

	Fluoropyrimidine/cisplatin (N= 290) (% of patients in each treatment arm)	Trastuzumab/fluoropyrimidine /cisplatin (N= 294) (% of patients in each treatment arm)
Total Cardiac Events	6%	6%
≥ Grade 3 NCI CTCAE	*3%	**1%

*9 patients experienced 9 events

**4 patients experienced 5 events

Overall, there were no significant differences in cardiac dysfunction between the treatment arm and the comparator arm.

Haematological toxicity

Breast cancer

Haematological toxicity is infrequent following the administration of trastuzumab IV monotherapy in the metastatic setting, WHO Grade 3 leucopenia, thrombocytopenia and anaemia occurring in < 1% of patients. No WHO Grade 4 toxicities were observed. There was an increase in WHO Grade 3 or 4 haematological toxicity in patients treated with the combination of trastuzumab and paclitaxel compared with patients receiving paclitaxel alone (34% vs 21%). Haematological toxicity was also increased in patients receiving trastuzumab and docetaxel, compared with docetaxel alone (32% grade 3/4 neutropenia versus 22%, using NCI-CTC criteria). The incidence of febrile neutropenia/neutropenic sepsis was also

increased in patients treated with trastuzumab plus docetaxel (23% versus 17% for patients treated with docetaxel alone).

Using NCI-CTC criteria, in the study, 0.4% of trastuzumab-treated patients experienced a shift of 3 or 4 grades from baseline, compared with 0.6% in the observation arm.

Advanced Gastric Cancer

The most frequently reported AEs, of Grade ≥ 3 occurring with an incidence rate of at least 1% by trial treatment, that were categorised under the Blood and Lymphatic System Disorders SOC are shown below:

Frequently reported AEs, of Grade ≥ 3 in blood and lymphatic system disorders SOC

	Fluoropyrimidine/cisplatin (N= 290) (% of patients in each treatment arm)	Trastuzumab/fluoropyrimidine /cisplatin (N= 294) (% of patients in each treatment arm)
Neutropenia	30%	27%
Anemia	10%	12%
Febrile Neutropenia	3%	5%
Thrombocytopenia	3%	5%

The total percentage of patients who experienced an AE of $\geq$ grade 3 NCI-CTCAE v3.0 that has been categorised under this SOC were 38% in the FP arm and 40% in the FP + H arm. Overall, there were no significant differences in haematotoxicity between the treatment arm and the comparator arm.

Hepatic and renal toxicity

Breast Cancer

WHO Grade 3 or 4 hepatic toxicity was observed in 12% of patients following administration of trastuzumab IV as single agent, in the metastatic setting. This toxicity was associated with progression of disease in the liver in 60% of these patients.

WHO Grade 3 or 4 hepatic toxicity was less frequently observed among patients receiving trastuzumab IV and paclitaxel than among patients receiving paclitaxel alone (7% compared with 15%). No WHO Grade 3 or 4 renal toxicity was observed.

Advanced Gastric Cancer

In the study, no significant differences in hepatic and renal toxicity were observed between the two treatment arms.

NCI-CTCAE (version 3.0) grade ≥ 3 renal toxicity was not significantly higher in patients receiving trastuzumab IV than those in the F + P arm (3% and 2% respectively).

NCI-CTCAE (version 3.0) grade ≥ 3 adverse event in the Hepatobiliary Disorders SOC: Hyperbilirubinaemia was the only reported AE and was not significantly higher in patients receiving trastuzumab IV than those in the F+P arm (1% and < 1% respectively).

Diarrhoea

Breast Cancer

Of patients treated with trastuzumab IV monotherapy in the metastatic setting 27% experienced diarrhoea. An increase in the incidence of diarrhoea, primarily mild to moderate in severity, has also been observed in patients receiving trastuzumab in combination with paclitaxel compared with patients receiving paclitaxel alone.

In the study, 8% of trastuzumab-treated patients experienced diarrhoea during the first year of treatment.

Advanced Gastric Cancer

In the study, 109 patients (37%) participating in the trastuzumab-containing treatment arm versus 80 patients (28%) in the comparator arm experienced any grade diarrhoea. Using

NCI-CTCAE v3.0 severity criteria, the percentage of patients experiencing grade ≥ 3 diarrhoea was 4% in the FP arm versus 9% in the FP+H arm.

Infection

An increased incidence of infections, primarily mild upper respiratory infections of minor clinical significance or catheter infections has been observed in patients treated with trastuzumab.

OVERDOSE

There is no experience with overdose in human clinical trials. Single doses higher than 10 mg/kg have not been tested.

Presentations:

Box of 1 vial of 150 mg

Box of 1 vial of 420 mg

CONDITIONS FOR PRESERVATION AND STORAGE:

Shelf life:

Unopened vial: 4 years

Vials must be stored in a refrigerator between 2°C and 8°C.

After aseptic reconstitution with sterile water for injection, chemical and physical stability of the reconstituted solution has been demonstrated for 48 hours at 2°C and 8°C.

After septic dilution in polypropylene bag containing sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection, chemical and physical stability of Hertumab has been demonstrated for up to 7 days at 2°C - 8°C, and subsequently for 24 hours at 30°C.

Do not freeze the reconstituted solution.

Keep out of reach of children

ON MEDICAL PRESCRIPTION ONLY

Manufactured by:

Shanghai Henlius Biopharmaceutical Co., Ltd., Shanghai - China

For:

PT Kalbio Global Medika, Bekasi - Indonesia

Reg.No. 150 mg DK12161700180A1

Reg.No. 420 mg DK12161700180B1

Manufacturing process of this product has any contact with porcine-derived substance.

HERTUMAB

TRASTUZUMAB

Serbuk untuk konsentrat larutan untuk infus

Kelas Terapi/Farmakologi Obat

Obat anti-neoplastik

Bentuk Sediaan

Formulasi intravena (IV): serbuk untuk konsentrat larutan infus.

Rute Pemberian

Infus intravena

Steril/Radioaktif

Produk steril

Komposisi Kualitatif dan Kuantitatif

Bahan aktif: Trastuzumab

Vial 150 mg dan 420 mg mengandung serbuk konsentrat untuk larutan infus.

Serbuk yang telah direkonstitusi mengandung *trastuzumab* 21 mg/mL.

Eksipien: L-Histidine Hydrochloride Monohydrate, L-Histidine α , α -Trehalose Dihydrate, Polysorbate 20.

Vial pelarut: *Water for injection*.

Serbuk liofilisasi berwarna putih sampai kuning pucat. Larutan merupakan cairan yang jernih, tidak berwarna.

Hertumab merupakan biosimilar dari Herceptin®.

Hertumab dihasilkan dari kultur suspensi sel mamalia (*Chinese hamster ovary*) dan dimurnikan dengan *affinity and ion exchange chromatography* termasuk prosedur inaktivasi dan menghilangkan virus spesifik.

FARMAKODINAMIK

Kelompok farmakoterapi: agen anti-neoplastik, antibodi monoklonal.

Kode ATC: L01XC03

Mekanisme kerja

Trastuzumab merupakan antibodi monoklonal IgG1 *humanised* rekombinan yang targetnya secara selektif pada domain ekstraseluler dari protein *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2). Antibodi tersebut merupakan isotipe IgG1 yang mengandung *human framework region* dengan *complementary-determining region* antibodi HER2 anti-p185 *murine* yang mengikat HER2 manusia.

Proto-onkogen HER2 atau c-erbB2 mengkode cakupan transmembran tunggal, protein mirip reseptor berukuran 185 kDa, yang secara struktural terkait dengan *epidermal growth factor receptor*. Overekspresi HER2 terpantau pada 15-20% dari kanker payudara primer. Angka keseluruhan positivitas HER2 pada kanker gaster stadium lanjut selama skrining untuk studi adalah 15% untuk IHC3+ dan IHC2+/FISH+ atau 22,1% jika menggunakan definisi IHC3+ atau FISH+ yang lebih luas. Konsekuensi amplifikasi gen HER2 adalah peningkatan ekspresi protein HER2 pada permukaan sel-sel tumor, yang mengakibatkan protein HER2 diaktifkan.

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pasien kanker payudara dengan amplifikasi atau overekspresi HER2 mengalami pemendekan *disease-free survival* dibandingkan pasien dengan tumor tanpa amplifikasi atau overekspresi HER2.

Trastuzumab telah menunjukkan, dalam assay secara *in vitro* atau pada hewan, dapat menghambat proliferasi sel-sel tumor manusia yang overekspresi HER2. Secara *in vitro*,

sitotoksitas diperantarai sel tergantung antibodi (ADCC = *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*) yang diperantarai *trastuzumab* lebih dihasilkan oleh sel-sel kanker overekspresi HER2 dibandingkan sel-sel kanker yang tidak overekspresi HER2.

Efikasi

Sebuah studi internasional fase 3, tersamar ganda, acak, multisenter, membandingkan efikasi dan mengevaluasi keamanan dan kesamaan imunogenisitas Hertumab dan Herceptin yang bersumber dari UE dalam kombinasi dengan *docetaxel* pada 649 pasien kanker payudara HER2 positif metastatik yang belum diterapi sebelumnya atau berulang. Titik akhir efikasi primer, ORR hingga Minggu ke-24 (ORR24) serupa untuk Hertumab dan Herceptin (71,3% berbanding 71,4%) tanpa perbedaan statistik yang diamati antara 2 kelompok perlakuan ($p=0,983$). Perbedaan risiko ORR antara 2 kelompok perlakuan adalah -0,1% (95% CI: -7,0%, 6,9%). Tidak ada perbedaan perlakuan yang mencolok antara populasi Asia dan non-Asia, serta populasi Tiongkok dan non-Tiongkok. Tidak ada perbedaan statistik yang diamati antara 2 kelompok perlakuan di semua analisis efikasi sekunder (CBR, DCR, DoR, PFS dan OS).

Berikut ini adalah hasil uji klinik produk referensi:

Kanker Payudara Metastatik (MBC)

Monoterapi *trastuzumab* telah digunakan dalam uji klinik untuk pasien dengan kanker payudara metastatik dengan tumor overekspresi HER2 dan telah gagal dengan satu atau lebih regimen kemoterapi untuk penyakit metastatik.

Trastuzumab juga telah digunakan dalam uji klinik dalam kombinasi dengan *paclitaxel* untuk pasien dengan kanker payudara metastatik dengan tumor overekspresi HER2.

Pasien yang sebelumnya telah mendapat kemoterapi adjuvan berbasis *anthracycline* diterapi dengan *paclitaxel* (175 mg/m² infus selama 3 jam) dengan atau tanpa *trastuzumab*. Pasien dapat diterapi dengan *trastuzumab* sampai penyakitnya progresif.

Monoterapi *trastuzumab*, jika digunakan sebagai terapi lini kedua atau ketiga pada wanita dengan kanker payudara metastatik overekspresi HER2, menghasilkan *overall tumor response rate* 15% dan median *survival* 13 bulan.

Penggunaan *trastuzumab* dalam kombinasi dengan *paclitaxel* sebagai terapi lini pertama wanita kanker payudara metastatik overekspresi HER2 memperpanjang median waktu sampai progresivitas penyakit secara bermakna, dibandingkan pasien yang diterapi dengan *paclitaxel* saja. Peningkatan median waktu sampai progresivitas penyakit untuk pasien yang diterapi *trastuzumab* dan *paclitaxel* adalah 3,9 bulan (6,9 bulan vs 3,0 bulan). Respons tumor dan *one year survival rate* juga meningkat untuk *trastuzumab* dalam kombinasi dengan *paclitaxel* dibandingkan *paclitaxel* saja.

Trastuzumab juga telah diteliti dalam uji klinik secara acak, dengan kontrol, dalam kombinasi dengan *docetaxel*, sebagai terapi lini pertama wanita dengan kanker payudara metastatik. Kombinasi *trastuzumab* dan *docetaxel* secara bermakna meningkatkan *response rate* (61% vs 34%) dan memperpanjang waktu sampai progresivitas penyakit, (selama 5,6 bulan) dibandingkan pasien yang diterapi dengan *docetaxel* saja. Median *survival* juga meningkat secara bermakna pada pasien yang mendapat kombinasi, dibandingkan pasien yang mendapat *docetaxel* saja (31,2 bulan vs 22,7 bulan).

Kanker Payudara Stadium Dini (EBC)

Dalam *setting* adjuvan, *trastuzumab* diteliti dalam uji klinik *multicenter*, secara acak, fase 3. Studi BO16348 didesain untuk membandingkan terapi *trastuzumab* setiap 3 minggu selama satu atau dua tahun dibandingkan observasi pada pasien kanker payudara stadium dini HER2 positif setelah pembedahan, kemoterapi, dan radioterapi (jika diperlukan). Selain itu, dilakukan perbandingan terapi *trastuzumab* dua tahun dibandingkan satu tahun. Terapi dengan *trastuzumab* selama 2 tahun dibandingkan 1 tahun dikaitkan dengan peningkatan efek samping terkait (53% vs 45%), efek samping derajat ≥ 3 (16% vs 12%), efek samping serius (19% vs 15%), efek samping yang menyebabkan penghentian terapi (12% vs 7%),

dan efek samping yang menyebabkan penyesuaian dosis (15% vs 9%). Pasien mendapat *trastuzumab* dengan dosis muat 8 mg/kg, diikuti 6 mg/kg setiap 3 minggu selama satu atau dua tahun.

Kanker payudara stadium dini dalam studi BO16348 terbatas pada adenokarsinoma payudara yang dapat dibedah, primer, invasif, dengan tumor di *node* aksila positif atau *node* aksila negatif berdiameter setidaknya 1 cm.

Hasil efikasi dari studi BO16348 dirangkum dalam tabel berikut:

Tabel 1 Hasil Efikasi (Studi BO16348): Hasil pada Median *Follow up* 12 bulan* dan 8 tahun**

Parameter	Median <i>follow-up</i> 12 bulan		Median <i>follow-up</i> 8 tahun	
	Observasi n= 1693	<i>Trastuzu mab</i> 1 Tahun n= 1693	Observasi n=1697***	<i>Trastuzu mab</i> 1 Tahun n= 1702***
<i>Disease-free survival</i> - Jumlah pasien dengan kejadian - Jumlah pasien tanpa kejadian Nilai p vs Observasi <i>Hazard Ratio</i> vs Observasi	219 (12,9%) 1474 (87,1%) < 0,0001 0,54	127 (7,5%) 1566 (92,5%) < 0,0001 0,54	570 (33,6%) 1127 (66,4%) < 0,0001 0,76	471 (27,7%) 1231 (72,3%) < 0,0001 0,76
<i>Recurrence-free survival</i> - Jumlah pasien dengan kejadian - Jumlah pasien tanpa kejadian Nilai p vs Observasi <i>Hazard Ratio</i> vs Observasi	208 (12,3%) 1485 (87,7%) < 0,0001 0,51	113 (6,7%) 1580 (93,3%) < 0,0001 0,51	506 (29,8%) 1191 (70,2%) < 0,0001 0,73	399 (23,4%) 1303 (76,6%) < 0,0001 0,73
<i>Distant disease-free survival</i> - Jumlah pasien dengan kejadian - Jumlah pasien tanpa kejadian Nilai p vs Observasi <i>Hazard Ratio</i> vs Observasi	184 (10,9%) 1508 (89,1%) < 0,0001 0,50	99 (5,8%) 1594 (94,6%) < 0,0001 0,50	488 (28,8%) 1209 (71,2%) < 0,0001 0,76	399 (23,4%) 1303 (76,6%) < 0,0001 0,76
<i>Overall survival</i> (kematian) - Jumlah pasien dengan kejadian - Jumlah pasien tanpa kejadian Nilai p vs Observasi <i>Hazard Ratio</i> vs Observasi	40 (2,4%) 1653 (97,6%) 0,24 0,75	31 (1,8%) 1662 (98,2%) 0,24 0,75	350 (20,6%) 1347 (79,4%) 0,0005 0,76	278 (16,3%) 1424 (83,7%) 0,0005 0,76

**Endpoint* ko-primer DFS 1 tahun vs observasi memenuhi batas statistik yang telah ditentukan sebelumnya

**Analisis final (termasuk crossover 52% pasien dari kelompok observasi ke *trastuzumab*)

*** Terdapat kesenjangan dalam jumlah sampel keseluruhan karena kecilnya jumlah pasien yang diacak setelah tanggal *cut-off* untuk analisis *follow up* median 12 bulan.

Hasil efikasi dari analisis efikasi interim melewati batas statistik dari protokol yang sudah ditetapkan sebelumnya untuk perbandingan *trastuzumab* selama 1 tahun dibandingkan observasi. Setelah median *follow up* 12 bulan, *hazard ratio* (HR) untuk *disease free survival* (DFS) adalah 0,54 (95% CI 0,44, 0,67) yang diterjemahkan menjadi manfaat absolut, dalam hal 2-year *disease free survival rate* sebesar 7,6% (85,8% vs 78,2%) lebih baik pada kelompok *trastuzumab*.

Analisis final dilakukan setelah median *follow up* 8 tahun, yang menunjukkan bahwa terapi *trastuzumab* selama 1 tahun dikaitkan dengan penurunan risiko 24% dibandingkan observasi saja (HR= 0,76, 95% CI 0,67, 0,86). Hal ini diterjemahkan menjadi manfaat absolut dalam hal *8-year disease free survival* sebesar 6,4% lebih baik pada kelompok *trastuzumab* selama 1 tahun.

Pada analisis final ini, memperpanjang terapi *trastuzumab* selama 2 tahun tidak menunjukkan manfaat tambahan dibandingkan terapi selama 1 tahun [DFS HR pada populasi *intent to treat* (ITT) 2 tahun vs 1 tahun= 0,99 (95% CI: 0,87, 1,13), p= 0,90 dan OS HR= 0,98 (0,83, 1,15); p= 0,78]. Disfungsi kardiak asimtomatik meningkat pada kelompok terapi selama 2 tahun (8,1% vs 4,6% pada kelompok terapi 1 tahun). Lebih banyak pasien yang mengalami setidaknya satu efek samping derajat 3 atau 4 pada kelompok terapi selama 2 tahun (20,4%) dibandingkan kelompok terapi selama 1 tahun (16,3%).

Dalam *setting* terapi neoadjuvan-adjuvan, *trastuzumab* dinilai dalam uji klinik fase 3 berikut: Studi MO16432 meneliti sejumlah 10 siklus kemoterapi neoadjuvan [*anthracycline* dan *taxane* (AP+H diikuti P+H, diikuti CMF+H)] bersama dengan *trastuzumab* neoadjuvan-adjuvan, atau kemoterapi neoadjuvan saja, diikuti *trastuzumab* adjuvan sampai dengan durasi terapi total selama 1 tahun) pada pasien kanker payudara lokal lanjut *newly diagnosed* (stadium III) atau inflamasi HER2 positif. Tergantung pada kapan *trastuzumab* dimulai kembali setelah bedah, *trastuzumab* sampai dengan total 17 siklus dapat diterima pasien.

Hasil efikasi dari Studi MO16432 dirangkum dalam tabel di bawah ini. Median durasi *follow up* kelompok *trastuzumab* adalah 3,8 tahun.

Tabel 2 Ringkasan Analisis Efikasi (Studi MO16432)

Parameter	Kemo+ <i>Trastuzumab</i> (n= 115)	Kemo Saja(n= 116)	
<i>Event-free survival</i>			<i>Hazard Ratio</i> (95% CI)
Jumlah pasien dengan kejadian	46	59	0,65 (0,44, 0,96)
			p= 0,0275
Total respons komplit patologi* (95% CI)	40% (31,0, 49,6)	20,7% (13,7, 29,2)	p= 0,0014

*Didefinisikan sebagai tidak adanya kanker invasif apapun pada payudara dan *node* aksila

Untuk *endpoint* primer, EFS (*event free survival*), penambahan *trastuzumab* pada kemoterapi neoadjuvan diikuti *trastuzumab* adjuvan selama durasi total 52 minggu menghasilkan penurunan risiko rekurensi/progresivitas penyakit sebesar 35%. *Hazard ratio* diterjemahkan menjadi manfaat absolut, dalam hal perkiraan *3-year event free survival rate* sebesar 13% (65% vs 52%) lebih baik pada kelompok *trastuzumab*.

Kanker Gaster Stadium Lanjut (AGC)

Hasil efikasi dari studi BO18255 dirangkum dalam Tabel 3. Pasien dengan adenokarsinoma lambung atau perbatasan gastro-esofageal lokal lanjut yang tidak dapat dibedah atau rekuren dan/atau metastatik HER2 positif yang tidak dapat diberikan terapi kuratif, dimasukkan. *Endpoint* primer adalah *overall survival* yang didefinisikan sebagai waktu dari tanggal randomisasi sampai dengan tanggal kematian karena sebab apapun. Pada waktu analisis, sejumlah 349 pasien yang diacak telah meninggal: 182 pasien (62,8%) pada kelompok kontrol dan 167 pasien (56,8%) pada kelompok terapi. Sebagian besar kematian adalah karena kejadian terkait kanker yang mendasarinya.

Overall survival mengalami perbaikan secara bermakna pada kelompok *trastuzumab + capecitabine/5-FU* dan *cisplatin* dibandingkan kelompok *capecitabine/5-FU* dan *cisplatin* ($p=0,0046$, *log-rank test*). Median waktu *survival* adalah 11,1 bulan dengan *capecitabine/5-FU* dan *cisplatin* dan 13,8 bulan dengan *trastuzumab + capecitabine/5-FU* dan *cisplatin*. Risiko kematian menurun sebesar 26% (*hazard ratio* [HR] 0,74 95% CI [0,60-0,91]) pada pasien kelompok *trastuzumab* dibandingkan kelompok *capecitabine/5-FU*.

Analisis subgrup *post-hoc* menunjukkan bahwa menargetkan tumor dengan kadar protein HER2 yang lebih tinggi (IHC 2+/FISH+ dan IHC 3+/terlepas dari status FISH) menghasilkan efek terapi yang lebih besar. Median *overall survival* untuk kelompok dengan ekspresi HER2 tinggi adalah 11,8 bulan vs 16 bulan, HR 0,65 (95% CI 0,51-0,83) dan median *progression free survival* adalah 5,5 bulan vs 7,6 bulan, HR 0,64 (95% CI 0,51-0,79) untuk *capecitabine/5-FU* dan *cisplatin* dan *trastuzumab + capecitabine/5-FU* dan *cisplatin*.

Dalam metode studi perbandingan, kesesuaian dengan derajat tinggi (> 95%) terpantau pada teknik SISH dan FISH untuk deteksi amplifikasi gen HER2 pada pasien kanker gaster.

Tabel 3 Ringkasan Efikasi (Studi BO18255)

Parameter	FP n=290	FP+ Hn=294	HR (95% CI)	Nilai p
<i>Overall Survival</i> , Median bulan	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
<i>Progression-Free Survival</i> , Median bulan	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
<i>Time to Disease Progression</i> , Median bulan	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
<i>Overall Response Rate</i> , %	34,5 %	47,3 %	1,70 ^a (1,22, 2,38)	0,0017
<i>Duration of Response</i> , Median bulan	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	< 0,0001

FP: *Fluoropyrimidine/cisplatin*

FP+H: *Fluoropyrimidine/cisplatin + trastuzumab*

^a *Odds ratio*

Imunogenisitas

Dalam studi kanker payudara stadium dini neoadjuvan-adjuvan (BO22227), pada median follow up melebihi 70 bulan, sejumlah 10,1% (30/296) pasien yang diterapi dengan *trastuzumab* IV dan 15,9% (47/295) pasien yang mendapat *trastuzumab* SC mengalami terbentuknya antibodi terhadap *trastuzumab*. Antibodi anti-*trastuzumab neutralizing* terdeteksi pada sampel setelah nilai awal pada 2 dari 30 pasien di kelompok *trastuzumab* IV dan 3 dari 47 pasien di kelompok *trastuzumab* SC.

Relevansi klinis antibodi ini tidak diketahui. Adanya antibodi anti-*trastuzumab* tidak memiliki pengaruh terhadap farmakokinetik, efikasi [ditentukan dari respons komplim patologi (pCR) dan *event free survival* (EFS)], dan keamanan [ditentukan dari kejadian reaksi terkait pemberian (ARR)] *trastuzumab* IV dan SC.

FARMAKOKINETIK

Analisis PK dilakukan berdasarkan kumpulan data 754 subjek dari Studi HLX02-BC01 dan Studi HLX02-HV01 untuk memperkirakan nilai tipikal dan variabilitas antar-individu dari parameter PK pada sukarelawan sehat dan pasien dengan kanker payudara metastatik dengan HER2 diekspresikan secara berlebihan yang berulang atau sebelumnya tidak diobati. .

Berdasarkan perbandingan PK antara Hertumab, Herceptin yang bersumber dari Jerman, dan Herceptin yang bersumber dari Amerika Serikat pada sukarelawan sehat, karena 90% CI untuk AUC_{inf} yang tidak dikoreksi dan dikoreksi berada dalam batas bioekivalensi yang

telah ditentukan sebelumnya yaitu 0,8 hingga 1,25, disimpulkan bahwa ketiga produk (produk uji dan dua produk referensi) bersifat bioekuivalen.

Untuk semua pasien dengan kanker payudara metastatik dengan HER2 diekspresikan secara berlebihan yang berulang atau sebelumnya tidak diobati, dari Siklus 1 hingga Siklus 15, rata-rata konsentrasi serum *trastuzumab* serupa antara kelompok pengobatan Hertumab dan Herceptin kecuali pada pra-infus Siklus 1. Rata-rata konsentrasi pada kedua kelompok perlakuan menunjukkan tren peningkatan seiring berjalannya waktu. Analisis ekuivalensi PK menunjukkan bahwa 90% CI dalam kisaran 70,00-143,00% dicapai pada semua titik waktu kecuali pada pra-infus Siklus 1. Selain itu, 90% CI dalam kisaran 80,00-125,00% dicapai dari akhir infus Siklus 8. Analisis sensitivitas lebih lanjut menunjukkan bahwa status ADA pada Siklus 1/*predose* (PRE), konsentrasi serum pada Siklus 1/PRE dan sampel suhu berlebih berdampak kecil pada hasil ekuivalensi PK. Di antara pasien dengan kanker payudara metastatik dengan HER2 diekspresikan secara berlebihan yang sebelumnya tidak diobati, penggunaan Hertumab dibandingkan dengan Herceptin (keduanya obat yang diberikan bersama dengan *docetaxel*) menghasilkan profil PK yang ekuivalen.

Berikut ini adalah farmakokinetik dari produk referensi:

Farmakokinetik *trastuzumab* dinilai dalam model populasi farmakokinetik menggunakan gabungan data dari 1582 subjek dari 18 uji klinik fase I, II, dan III yang mendapat *trastuzumab* IV. Model dua-kompartemen dengan eliminasi linear dan non-linear paralel dari kompartemen sentral mendeskripsikan profil konsentrasi-waktu *trastuzumab*. Karena eliminasi non-linear, bersihan total meningkat dengan menurunnya konsentrasi. Bersihan linear adalah 0,127 L/hari untuk kanker payudara (MBC/EBC) dan 0,176 L/hari untuk AGC. Parameter nilai eliminasi non-linear adalah 8,81 mg/hari untuk laju eliminasi maksimum (V_{maks}) dan 8,92 mg/L untuk konstanta Michaelis-Menten (K_m). Volume kompartemen sentral adalah 2,62 L untuk pasien dengan kanker payudara dan 3,63 L untuk pasien dengan AGC yang diterapi dengan regimen dosis setiap minggu atau setiap 3 minggu yang disetujui, yang ditunjukkan pada Tabel 4 (Siklus 1) dan Tabel 5 (kadar mantap) berikut ini.

Table 4 Prediksi Nilai Paparan PK (persentil ke-5 – 95) Siklus 1 pada Populasi untuk Regimen IV Pasien Kanker Payudara dan AGC

Regimen	Jenis tumor primer	n	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{maks} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\mu\text{g.hari/mL}$)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MBC/EBC	1195	29,4 (5,8-59,5)	178 (117-291)	1373 (736-2245)
	AGC	274	23,1 (6,1-50,3)	132 (84,2-225)	1109 (588-1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MBC/EBC	1195	37,7 (12,3-70,9)	88,3 (58-144)	1066 (586-1754)

Table 5 Prediksi Nilai Paparan PK (persentil ke-5 – 95) Kadar Mantap pada Populasi untuk Regimen Dosis *Trastuzumab* IV pada Pasien Kanker Payudara dan AGC

Regimen	Jenis tumor primer	n	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{maks} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\mu\text{g.hari/mL}$)	Waktu sampai kadar mantap (minggu)	Rentang total CL pada kadar mantap (L/hari)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MBC/EBC	1195	47,4 (5-115)	179 (107-309)	1794 (673-3618)	12	0,173-0,283
	AGC	274	32,9	131	1338	9	0,189-

Regimen	Jenis tumor primer	n	C _{min} (µg/mL)	C _{maks} (µg/mL)	AUC (µg.hari/mL)	Waktu sampai kadar mantap (minggu)	Rentang total CL pada kadar mantap (L/hari)
			(6,1-88,9)	(72,5-251)	(557-2875)		0,337
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MBC/EBC	1195	66,1 (14,9-142)	109 (51,0-209)	1794 (647-3578)	12	0,201-0,244

Trastuzumab washout

Periode waktu *washout* *trastuzumab* dinilai setelah pemberian *trastuzumab* IV dan *trastuzumab* SC menggunakan model populasi PK. Hasil simulasi ini menunjukkan bahwa setidaknya 95% pasien akan mencapai konsentrasi *trastuzumab* dalam serum < 1 µg/mL (sekitar 3% populasi memprediksi C_{min,ss}, atau sekitar 97% washout) pada 7 bulan setelah dosis terakhir.

Absorpsi

Tidak ada data

Distribusi

Tidak ada data

Metabolisme

Tidak ada data

Eliminasi

Tidak ada data

Farmakokinetik pada Populasi Khusus

Studi farmakokinetik detil pada pasien lanjut usia dan gangguan ginjal atau hati belum dilakukan.

Gangguan Ginjal

Studi farmakokinetik detil pada pasien gangguan ginjal atau hati belum dilakukan. Dalam analisis populasi farmakokinetik, gangguan ginjal terbukti tidak mempengaruhi disposisi *trastuzumab*.

Populasi Geriatri

Usia telah terbukti tidak memiliki pengaruh terhadap disposisi *trastuzumab*.

Keamanan Non-Klinis

Trastuzumab ditoleransi pada mencit (spesies *non-binding*) dan monyet *Macaque* (spesies *binding*) pada studi toksisitas dosis tunggal dan berulang sampai dengan 6 bulan. Tidak terdapat bukti toksisitas akut atau kronik yang teridentifikasi.

Karsinogenesis

Belum terdapat studi karsinogenesis yang dilakukan untuk mengetahui potensi karsinogenik *trastuzumab*.

Genotoksitas

Tidak ada data yang dilaporkan

Gangguan Fertilitas

Studi reproduksi telah dilakukan pada hewan monyet *Cynomolgus* dengan dosis sampai dengan 25 kali dosis pemeliharaan setiap minggu pada manusia, 2 mg/kg *trastuzumab* IV dan tidak menunjukkan bukti gangguan fertilitas.

Toksitas Reproduksi

Studi reproduksi telah dilakukan pada hewan monyet *Cynomolgus* dengan dosis sampai dengan 25 kali dosis pemeliharaan setiap minggu pada manusia, 2 mg/kg *trastuzumab* IV dan tidak menunjukkan bukti bahaya pada janin. Namun, jika menilai risiko toksisitas pada manusia, penting juga untuk mempertimbangkan kemaknaan reseptor HER2 pada tikus

terhadap perkembangan embrionik normal dan kematian embrionik pada mencit mutan tanpa reseptor tersebut. Transfer *trastuzumab* melalui plasenta selama periode perkembangan janin awal (kehamilan usia 20-50 hari) dan lanjut (kehamilan usia 120-150 hari) telah terpantau.

Lainnya

Laktasi

Studi reproduksi telah dilakukan pada hewan monyet *Cynomolgus* dengan dosis sampai dengan 25 kali dosis pemeliharaan setiap minggu pada manusia, 2 mg/kg *trastuzumab* IV dari kehamilan usia 120-150 hari menunjukkan bahwa *trastuzumab* disekresikan dalam air susu pasca-melahirkan. Paparan terhadap *trastuzumab* dalam rahim dan adanya *trastuzumab* dalam serum bayi monyet tidak dikaitkan dengan efek samping apapun terhadap pertumbuhan atau perkembangan sejak lahir sampai usia 1 bulan.

INDIKASI

1. Kanker payudara

Kanker Payudara Metastatik

Hertumab diindikasikan untuk terapi pasien dengan kanker payudara metastatik yang overekspresi HER2:

- Sebagai monoterapi untuk terapi pasien yang telah mendapat setidaknya 2 (dua) regimen kemoterapi untuk penyakit metastatik. Kemoterapi sebelumnya harus mencakup setidaknya *anthracycline* dan *taxane* kecuali pasien tidak bisa diberikan terapi tersebut. Pasien reseptor hormon positif harus telah gagal dengan terapi hormonal, kecuali pasien tidak bisa diberikan terapi tersebut.
- Dalam kombinasi dengan *paclitaxel* untuk terapi pasien yang belum mendapat kemoterapi untuk penyakit metastatik dan jika *anthracycline* tidak bisa diberikan.
- Dalam kombinasi dengan *docetaxel* untuk terapi pasien yang belum mendapat kemoterapi untuk penyakit metastatik.

Kanker Payudara Stadium Dini

Hertumab diindikasikan untuk terapi pasien dewasa dengan kanker payudara stadium dini HER2 positif setelah bedah, kemoterapi (neoadjuvan atau adjuvan) dan radioterapi (jika memungkinkan).

Kanker Payudara Lokal Lanjut

Hertumab diindikasikan untuk terapi adjuvan dan neoadjuvan kanker payudara lokal lanjut HER2-positif dalam kombinasi dengan kemoterapi neoadjuvan yang mencakup *doxorubicin*, *paclitaxel*, *cyclophosphamide*, *methotrexate*, dan *fluorouracil* sekuensial diikuti kemoterapi adjuvan yang mencakup *tamoxifen*.

2. Kanker Gaster Stadium Lanjut

Hertumab dalam kombinasi dengan *capecitabine* atau *5-fluorouracil* dan *cisplatin* diindikasikan untuk terapi pasien dengan adenokarsinoma lambung atau perbatasan gastroesofageal stadium lanjut HER2 positif yang belum mendapat terapi anti-kanker sebelumnya untuk penyakit metastatik.

KONTRAINDIKASI

- Hertumab dikontraindikasikan pada pasien dengan riwayat hipersensitivitas terhadap *trastuzumab* atau bahan pembawa lainnya.
- Risiko kejadian paru meningkat pada pasien dengan dispnea saat istirahat karena komplikasi keganasan stadium lanjut dan komorbiditas. Oleh karena itu, pasien tersebut tidak boleh diterapi dengan Hertumab.

DOSIS DAN PEMBERIAN

Pemeriksaan HER2 harus dilakukan sebelum memulai terapi. Hertumab harus diberikan oleh tenaga medis profesional yang terlatih. Hertumab tidak digunakan untuk pemberian

subkutan dan harus diberikan sebagai infus intravena. Jangan berikan secara intravena bolus.

Jadwal pemberian setiap minggu

Dosis muat: Dosis muat awal yang direkomendasikan adalah 4 mg/kg berat badan. Hertumab diberikan sebagai infus IV selama 90 menit. Pasien harus dipantau untuk terjadinya demam dan menggigil atau gejala terkait infus lainnya. Interupsi infus dapat membantu mengontrol gejala tersebut. Infus dapat dilanjutkan jika gejala membaik.

Dosis berikutnya: Dosis mingguan Hertumab yang direkomendasikan adalah 2 mg/kg berat badan. Jika dosis sebelumnya ditoleransi dengan baik, dosis dapat diberikan sebagai infus selama 30 menit. Pasien harus dipantau untuk terjadinya demam dan menggigil atau gejala lain terkait infus.

Dalam studi klinis, pasien kanker payudara metastatik diterapi dengan *trastuzumab* sampai penyakitnya progresif.

Jadwal pemberian alternatif setiap 3 minggu

Dosis muat awal Hertumab 8 mg/kg berat badan, diikuti 6 mg/kg berat badan 3 minggu kemudian dan selanjutnya 6 mg/kg diulangi dengan interval setiap 3 minggu yang diberikan sebagai infus selama sekitar 90 menit. Jika dosis sebelumnya ditoleransi dengan baik, dosis dapat diberikan sebagai infus selama 30 menit.

Durasi terapi

- Pasien dengan kanker payudara metastatik harus diterapi dengan Hertumab sampai penyakitnya progresif atau toksisitas tidak dapat diatasi.
- Pasien dengan kanker payudara stadium dini harus diterapi selama 1 tahun atau sampai penyakitnya kambuh atau toksisitas tidak dapat diatasi, mana yang terjadi dahulu. Memperpanjang terapi pada kanker payudara stadium dini di atas 1 tahun tidak direkomendasikan.
- Pasien dengan kanker gaster stadium lanjut harus diterapi dengan Hertumab sampai penyakitnya progresif atau toksisitas tidak dapat diatasi.
- Pasien dengan kanker payudara lokal lanjut: Hertumab harus diberikan setiap 3 minggu selama total 52 minggu.

Dosis yang tidak diberikan

Jika pasien tidak mendapat Hertumab selama 1 minggu atau kurang, maka dosis pemeliharaan secara umum (regimen setiap minggu: 2 mg/kg; regimen setiap 3 minggu: 6 mg/kg) harus diberikan sesegera mungkin. Jangan menunggu sampai siklus berikutnya yang telah direncanakan. Dosis pemeliharaan Hertumab berikutnya harus diberikan 7 hari atau 21 hari kemudian sesuai jadwal pemberian setiap minggu atau setiap 3 minggu.

Jika pasien tidak mendapat Hertumab selama lebih dari 1 minggu, dosis muat Hertumab harus diberikan ulang selama sekitar 90 menit (regimen setiap minggu: 4 mg/kg; regimen setiap 3 minggu: 8 mg/kg) sesegera mungkin. Dosis pemeliharaan Hertumab berikutnya (regimen setiap minggu: 2 mg/kg; regimen setiap 3 minggu: 6 mg/kg) harus diberikan 7 hari atau 21 hari kemudian sesuai dengan jadwal pemberian setiap minggu atau setiap 3 minggu.

Modifikasi dosis

Jika pasien mengalami reaksi terkait infus, kecepatan infus Hertumab harus diperlambat atau dihentikan. Tidak terdapat penurunan dosis Hertumab selama uji klinik. Pasien dapat melanjutkan terapi Hertumab selama periode mielosupresi diinduksi kemoterapi yang bersifat reversibel, tetapi pasien harus dipantau secara cermat untuk terjadinya komplikasi neutropenia selama periode ini. Petunjuk spesifik untuk menurunkan atau menunda dosis kemoterapi harus diikuti.

Petunjuk dosis khusus

Populasi khusus

Studi farmakokinetik pada pasien lanjut usia dan pasien dengan gangguan fungsi ginjal atau hati belum dilakukan. Dalam analisis farmakokinetik populasi, usia dan gangguan fungsi ginjal tidak memengaruhi disposisi *trastuzumab*.

Populasi pediatrik

Tidak terdapat penggunaan yang relevan pada populasi pediatrik.

PERSIAPAN

Gunakan teknik aseptik yang sesuai, yang memastikan sterilitas persiapan.

Produk parenteral harus diinspeksi secara visual untuk terjadinya partikulat dan perubahan warna sebelum pemberian.

Persiapan infus harus disiapkan dalam *laminar flow hood* atau *biological safety cabinet* dan dilakukan oleh petugas yang terlatih sehubungan dengan aturan praktik yang baik terutama terkait persiapan aseptik produk parenteral.

Hertumab 150 mg serbuk untuk konsentrat untuk larutan infus

Setiap vial Hertumab direkonstitusi dengan 7,2 mL *sterile water for injection* (tidak disediakan). Penggunaan pelarut lain untuk rekonstitusi harus dihindari.

Pelarutan akan menghasilkan larutan 7,5 mL untuk penggunaan tunggal, mengandung sekitar 21 mg/mL *trastuzumab* pada pH sekitar 6,0. Rata-rata kelebihan volume 5% memastikan bahwa dosis 150 mg dalam label dapat diambil dari setiap vial.

Hertumab 420 mg serbuk untuk konsentrat untuk larutan infus

Setiap vial Hertumab direkonstitusi dengan 20 mL *sterile water for injection* (tidak disediakan). Penggunaan pelarut lain untuk rekonstitusi harus dihindari.

Pelarutan akan menghasilkan larutan 20,6 mL untuk penggunaan tunggal, mengandung sekitar 21 mg/mL *trastuzumab* pada pH sekitar 6,0. Rata-rata kelebihan volume 3% memastikan bahwa dosis 420 mg dalam label dapat diambil dari setiap vial.

Petunjuk rekonstitusi aseptik

1. Gunakan *syringe* steril, injeksikan secara perlahan volume *sterile water for injection* (tidak disediakan) yang sesuai (seperti di atas) ke dalam vial yang mengandung Hertumab liofilisasi, yang diarahkan pada serbuk liofilisasi. Penggunaan pelarut lain untuk rekonstitusi harus dihindari.
2. Putar vial secara perlahan untuk membantu rekonstitusi. JANGAN DIKOCOK!

Sedikit buih selama rekonstitusi produk tidak lazim. Diamkan vial selama sekitar 5 menit. Larutan Hertumab yang telah direkonstitusi tidak berwarna sampai kuning pucat dan harus bebas dari partikulat yang terlihat.

Buih yang berlebih selama rekonstitusi atau kocok larutan yang direkonstitusi dapat mengakibatkan permasalahan dengan jumlah Hertumab yang diambil dari setiap vial.

Tentukan dosis (mg) Hertumab. Hitung volume larutan Hertumab 21 mg/mL yang telah direkonstitusi sesuai dengan kebutuhan. Jumlah Hertumab yang diperlukan (dihitung berdasarkan indikasi spesifik dan berat badan) harus diambil dan dimasukkan ke dalam kantung infus mengandung larutan NaCl 9 mg/mL (0,9%) 250 mL. Jangan gunakan larutan mengandung glukosa. Kantung harus dibolak-balik secara perlahan untuk mencampurkan larutan agar terhindar dari terbentuknya buih.

METODE PEMBERIAN

Hertumab hanya digunakan secara infus intravena. Jangan berikan secara langsung atau bolus intravena.

Dosis muat harus diberikan sebagai infus intravena selama 90 menit. Pasien harus dipantau selama setidaknya 6 jam setelah infus pertama dimulai. Jika dosis muat ditoleransi dengan baik, dosis selanjutnya dapat diberikan sebagai infus selama 30 menit.

Pasien harus dipantau setidaknya selama 2 jam setelah infus selanjutnya dimulai untuk terjadinya gejala seperti demam dan menggigil atau gejala terkait infus lainnya. Menghentikan atau memperlambat kecepatan infus dapat membantu mengatasi gejala tersebut. Infus dapat dilanjutkan jika gejala menghilang.

PERINGATAN DAN PERHATIAN KHUSUS UNTUK PENGGUNAAN

Umum

Untuk memperbaiki kemudahan melacak produk biologi, nama merek dan nomor *batch* produk yang diberikan harus dicatat secara jelas (atau ditulis) dalam data pasien.

Terapi *trastuzumab* hanya boleh dimulai di bawah pengawasan dokter yang berpengalaman dalam terapi pasien kanker.

Reaksi terkait infus/pemberian (IRRs/ARRs)

IRRs/ARRs diketahui dapat terjadi dengan pemberian *trastuzumab*. IRRs/ARRs secara klinis dapat sulit dibedakan dengan reaksi hipersensitivitas. Premedikasi dapat digunakan untuk menurunkan risiko kejadian IRRs/ARRs. IRRs/ARRs serius karena *trastuzumab* termasuk dispnea, hipotensi, mengi, bronkospasme, takikardi, penurunan saturasi oksigen dan gawat napas, takiaritmia supraventrikuler, dan urtikaria, telah dilaporkan. Pasien harus dipantau untuk terjadinya IRRs/ARRs. Interupsi infus IV dapat membantu mengontrol gejala tersebut dan infus dapat dilanjutkan jika gejala membaik. Gejala-gejala tersebut dapat diterapi dengan analgesik/anti-piretik seperti *meperidine* atau *paracetamol*, atau anti-histamin seperti *diphenhydramine*. Reaksi yang serius telah berhasil diterapi dengan terapi suportif seperti oksigen, *beta-agonist*, dan *corticosteroid*. Pada kasus yang sangat jarang, reaksi ini dikaitkan dengan perjalanan klinis yang berakhir pada *outcome* fatal. Pasien yang mengalami dispnea saat istirahat karena komplikasi keganasan lanjut atau komorbiditas memiliki peningkatan risiko untuk mengalami reaksi infus yang fatal. Oleh karena itu, pasien ini tidak boleh diterapi dengan *trastuzumab*.

Reaksi paru

Kejadian paru berat telah dilaporkan dengan penggunaan *trastuzumab* IV dalam studi pasca-pemasaran. Kejadian ini kadang mengakibatkan *outcome* fatal dan dapat terjadi sebagai bagian dari IRR atau dengan onset lambat. Selain itu, kasus penyakit paru interstisial termasuk infiltrat paru, sindrom gawat napas akut, pneumonia, pneumonitis, efusi pleura, gawat napas, edema paru akut, dan insufisiensi napas telah dilaporkan.

Faktor-faktor risiko yang dikaitkan dengan penyakit paru interstisial termasuk terapi sebelumnya atau konkomitan dengan terapi anti-neoplastik lain yang diketahui berkaitan dengan hal tersebut seperti *taxane*, *gemcitabine*, *vinorelbine*, dan terapi radiasi.

Disfungsi jantung

Pertimbangan umum

Pasien yang diterapi dengan *trastuzumab* memiliki peningkatan risiko mengalami gagal jantung kongestif (CHF) (*New York Heart Association* [NYHA] Kelas II-IV) atau disfungsi jantung asimtomatik. Kejadian ini telah terpantau pada pasien yang mendapat terapi *trastuzumab* tunggal atau dalam kombinasi dengan *taxane* setelah kemoterapi mengandung *anthracycline* (*doxorubicin* atau *epirubicin*). Kejadian ini dapat bersifat sedang sampai berat dan telah dikaitkan dengan kematian. Selain itu, hati-hati jika memberikan terapi pada pasien dengan peningkatan risiko pada jantung, misalnya hipertensi, penyakit arteri koroner yang terdokumentasi, CHF, disfungsi diastolik, usia lanjut. Simulasi model farmakokinetik pada populasi menunjukkan bahwa *trastuzumab* dapat menetap dalam sirkulasi sampai

dengan 7 bulan setelah terapi *trastuzumab* dihentikan. Pasien yang mendapat *anthracycline* setelah menghentikan *trastuzumab* juga memiliki peningkatan risiko disfungsi jantung.

Jika memungkinkan, dokter harus menghindari terapi berbasis *anthracycline* sampai dengan 7 bulan setelah menghentikan *trastuzumab*. Jika *anthracycline* digunakan, fungsi jantung pasien harus dipantau secara ketat.

Kandidat untuk terapi dengan *trastuzumab*, terutama pasien dengan riwayat pajanan dengan *anthracycline*, harus menjalani pemeriksaan jantung di awal termasuk riwayat penyakit dan pemeriksaan fisik, elektrokardiogram (EKG), dan ekokardiogram, atau *multigated acquisition scanning* (MUGA) scan. Pemantauan dapat membantu mengidentifikasi pasien yang mengalami disfungsi jantung, termasuk tanda dan gejala CHF. Penilaian jantung, seperti yang dilakukan di awal, harus diulang setiap 3 bulan selama terapi dan setiap 6 bulan setelah penghentian terapi sampai 24 bulan dari pemberian terakhir *trastuzumab*.

Jika persentase LVEF menurun 10 poin dari awal dan sampai di bawah 50%, *trastuzumab* harus ditunda dan penilaian ulang LVEF dilakukan dalam waktu sekitar 3 minggu. Jika LVEF tidak membaik, atau menurun lebih lanjut, atau jika CHF yang bermakna secara klinis terjadi, penghentian *trastuzumab* harus dipertimbangkan, kecuali manfaatnya untuk pasien dinilai melebihi risikonya.

Pasien yang mengalami disfungsi jantung asimtomatik bisa mendapat manfaat dari pemantauan yang lebih sering (misalnya setiap 6-8 minggu). Jika pasien berlanjut mengalami penurunan fungsi ventrikel kiri, tetapi masih asimtomatik, dokter harus mempertimbangkan untuk menghentikan terapi kecuali manfaatnya dinilai melebihi risikonya.

Keamanan melanjutkan *trastuzumab* pada pasien yang mengalami disfungsi jantung belum diteliti secara prospektif. Jika gagal jantung simtomatik terjadi selama terapi *trastuzumab*, penyakit tersebut harus diterapi dengan obat standar untuk gagal jantung (HF). Dalam uji klinik, sebagian besar pasien yang mengalami HF atau disfungsi jantung asimtomatik mengalami perbaikan dengan terapi standar HF yang terdiri dari penghambat *angiotensin-converting enzyme* (ACE) atau *angiotensin receptor blocker* (ARB), dan penghambat beta. Sebagian besar pasien dengan gejala jantung dan bukti manfaat klinis terapi *trastuzumab* berlanjut dengan terapi *trastuzumab* tanpa tambahan kejadian jantung secara klinis.

Kanker payudara metastatik (MBC)

Trastuzumab dan *anthracycline* tidak boleh diberikan secara konkuren dalam kombinasi dalam setting MBC.

Kanker payudara stadium dini (EBC)

Pada pasien dengan EBC, penilaian jantung, seperti yang dilakukan di awal, harus diulangi setiap 3 bulan selama terapi dan setiap 6 bulan setelah penghentian terapi sampai 24 bulan dari pemberian terakhir *trastuzumab*. Pada pasien yang mendapat kemoterapi mengandung *anthracycline*, pemantauan lebih lanjut direkomendasikan dan harus dilakukan setiap tahun sampai 5 tahun dari pemberian terakhir *trastuzumab*, atau lebih jika terpantau penurunan LVEF berkelanjutan.

Pasien dengan riwayat infark miokard (MI), angina pectoris yang memerlukan obat, riwayat CHF yang ada (NYHA Kelas II-IV), kardiomiopati lain, aritmia jantung yang memerlukan obat, penyakit katup jantung yang bermakna secara klinis, hipertensi yang tidak terkontrol dengan baik (hipertensi yang terkontrol dengan obat standar masih memenuhi syarat), dan efusi perikardia efektif hemodinamik dikeluarkan dari uji klinik kanker payudara adjuvan dengan *trastuzumab*.

Terapi adjuvan

Trastuzumab dan *anthracycline* tidak boleh diberikan secara konkuren dalam kombinasi pada setting terapi adjuvan.

Pada pasien dengan EBC, peningkatan kejadian jantung simtomatik dan asimtomatik terpantau jika *trastuzumab* IV diberikan setelah kemoterapi mengandung *anthracycline* dibandingkan pemberian dengan regimen *non-anthracycline docetaxel* dan *carboplatin*. Kejadian lebih nyata jika *trastuzumab* IV diberikan secara konkuren dengan *taxane* dibandingkan jika diberikan secara sekuensial dengan *taxane*. Terlepas dari regimen yang digunakan, sebagian besar kejadian jantung simtomatik terjadi dalam 18 bulan pertama. Faktor-faktor risiko kejadian jantung yang diidentifikasi dalam 4 studi adjuvan skala besar termasuk usia lanjut (> 50 tahun), rendahnya kadar awal dan penurunan LVEF (< 50%), rendahnya LVEF sebelum atau setelah memulai terapi *paclitaxel*, terapi *trastuzumab*, dan riwayat atau penggunaan konkuren obat anti-hipertensi. Pada pasien yang mendapat *trastuzumab* setelah menyelesaikan kemoterapi adjuvan, risiko disfungsi jantung dikaitkan dengan dosis kumulatif *anthracycline* yang lebih tinggi yang diberikan sebelum memulai *trastuzumab* dan indeks massa tubuh yang tinggi (IMT) > 25 kg/m².

Terapi neoadjuvan-adjuvan

Pada pasien dengan EBC yang memenuhi syarat untuk terapi neoadjuvan-adjuvan, *trastuzumab* secara konkuren dengan *anthracycline* harus digunakan secara hati-hati dan hanya pada pasien *chemotherapy-naïve*. Dosis kumulatif maksimum regimen *anthracycline* dosis rendah tidak boleh melebihi 180 mg/m² (*doxorubicin*).

Pada pasien yang telah diterapi secara konkuren dengan *anthracycline* dosis rendah dan *trastuzumab* dalam *setting* neoadjuvan, tidak perlu diberikan kemoterapi sitotoksik tambahan setelah bedah.

Pengalaman klinis dalam *setting* neoadjuvan-adjuvan terbatas pada pasien usia di atas 65 tahun.

Benzyl alcohol

Benzyl alcohol, digunakan sebagai pengawet dalam *bacteriostatic water for injection* pada vial multidosis 440 mg, telah dikaitkan dengan toksisitas pada neonatus dan anak-anak sampai usia 3 tahun. Jika memberikan *trastuzumab* pada pasien yang diketahui hipersensitivitas terhadap *benzyl alcohol*, *trastuzumab* harus direkonstitusi dengan *water for injection*, dan hanya 1 dosis per vial *trastuzumab* yang digunakan. Larutan yang tidak digunakan harus dibuang. *Sterile water for injection*, yang digunakan untuk rekonstitusi vial dosis tunggal 150 mg dan 420 mg, tidak mengandung *benzyl alcohol*.

Penyalahgunaan dan Ketergantungan Obat

Tidak ada data yang dilaporkan

Kemampuan untuk Mengendarai dan Menggunakan Mesin

Belum terdapat studi mengenai pengaruh terhadap kemampuan mengendarai dan menggunakan mesin yang dilakukan. Pasien yang mengalami gejala terkait infus harus disarankan untuk tidak mengendarai atau menggunakan mesin sampai gejalanya membaik secara lengkap.

Penggunaan pada Populasi Khusus

Wanita dan Pria dengan Potensi Reproduksi

Fertilitas

Tidak diketahui apakah *trastuzumab* dapat memengaruhi kapasitas reproduksi. Studi reproduksi pada hewan tidak menunjukkan adanya gangguan fertilitas atau bahaya pada janin.

Kontrasepsi

Wanita usia produktif harus disarankan untuk menggunakan kontrasepsi yang efektif selama terapi dengan *trastuzumab* IV dan selama 7 bulan setelah terapi selesai.

Kehamilan

Kategori kehamilan B

Trastuzumab dapat membahayakan janin jika diberikan pada wanita hamil. Laporan kasus pasca-pemasaran menunjukkan bahwa penggunaan *trastuzumab* selama kehamilan meningkatkan risiko oligohidramnion selama trimester kedua dan ketiga. Jika *trastuzumab* digunakan selama kehamilan atau jika wanita menjadi hamil sewaktu mendapatkan *trastuzumab*, harus disampaikan mengenai potensi bahayanya terhadap janin.

Trastuzumab harus dihindari selama kehamilan kecuali potensi manfaatnya untuk ibu melebihi potensi risikonya pada janin. Dalam *setting* pasca-pemasaran, kasus gangguan pertumbuhan dan/atau fungsi ginjal janin dalam kaitannya dengan oligohidramnion, beberapa di antaranya mengakibatkan hipoplasia paru janin yang fatal, telah dilaporkan pada wanita hamil yang mendapat *trastuzumab*. Pada separuh dari wanita tersebut, indeks cairan amniotik meningkat setelah *trastuzumab* dihentikan. Pada satu kasus, *trastuzumab* dilanjutkan setelah indeks cairan amniotik membaik, dan oligohidramnion terjadi lagi. Wanita yang menggunakan *trastuzumab* selama kehamilan harus dipantau untuk terjadinya oligohidramnion. Jika terjadi oligohidramnion, pemeriksaan janin yang sesuai dengan usia kehamilan dan konsisten dengan standar komunitas harus dilakukan. Hidrasi intravena (IV) tambahan dapat membantu jika terjadi oligohidramnion setelah pemberian kemoterapi lain, namun pengaruh hidrasi IV tambahan pada terapi *trastuzumab* tidak diketahui.

Wanita yang menjadi hamil harus disarankan mengenai kemungkinan bahaya pada janin. Jika wanita hamil diterapi dengan *trastuzumab*, atau jika pasien menjadi hamil selama mendapat *trastuzumab* atau dalam 7 bulan setelah dosis terakhir *trastuzumab*, pemantauan ketat oleh tim multidisiplin diperlukan.

Saat Persalinan dan Melahirkan

Tidak ada data yang dilaporkan.

Menyusui

Tidak diketahui apakah *trastuzumab* disekresikan dalam air susu ibu. Karena imunoglobulin manusia (IgG) disekresikan ke dalam air susu ibu, dan potensi bahayanya pada bayi belum diketahui, menyusui harus dihindari selama terapi *trastuzumab*.

Penggunaan pada Anak

Keamanan dan efikasi *trastuzumab* pada pasien anak di bawah usia 18 tahun tidak diketahui.

Penggunaan pada Geriatri

Data menunjukkan bahwa disposisi *trastuzumab* tidak berubah berdasarkan usia.

Gangguan Ginjal

Dalam analisis farmakokinetik pada populasi, gangguan ginjal tidak mempengaruhi disposisi *trastuzumab*.

Gangguan Hati

Tidak ada data yang dilaporkan.

Interaksi dengan obat lain dan bentuk lain interaksi

Tidak terdapat studi interaksi obat formal yang dilakukan dengan *trastuzumab* pada manusia. Interaksi yang bermakna secara klinis antara obat penyerta dalam uji klinik tidak terpantau.

Dalam studi di mana *trastuzumab* diberikan dalam kombinasi dengan *docetaxel*, atau *carboplatin*, farmakokinetik obat tersebut tidak berubah dan juga farmakokinetik *trastuzumab* tidak berubah.

Konsentrasi *paclitaxel* dan *doxorubicin* (dan metabolit utama *6- α hydroxyl-paclitaxel*, POH, dan *doxorubicinol*, DOL) tidak berubah dengan adanya *trastuzumab*. Namun, *trastuzumab* dapat meningkatkan pajanan keseluruhan 1 metabolit *doxorubicin*, (*7-deoxy-13 dihydro-doxorubicinone*, D7D). Bioaktivitas D7D dan pengaruh klinik peningkatan metabolit ini masih belum jelas. Tidak terpantau perubahan konsentrasi *trastuzumab* dengan adanya *paclitaxel* dan *doxorubicin*.

Hasil substudi interaksi obat yang mengevaluasi farmakokinetik *capecitabine* dan *cisplatin* jika digunakan dengan atau tanpa *trastuzumab* menunjukkan bahwa pajanan terhadap metabolit bioaktif (misalnya 5-FU) *capecitabine* tidak dipengaruhi oleh penggunaan konkuren dengan *cisplatin* atau penggunaan konkuren dengan *cisplatin plus trastuzumab*. Namun, *capecitabine* menunjukkan konsentrasi lebih tinggi dan waktu paruh lebih panjang jika dikombinasikan dengan *trastuzumab*. Data juga menunjukkan bahwa farmakokinetik *cisplatin* tidak dipengaruhi oleh penggunaan konkuren dengan *capecitabine* atau penggunaan konkuren dengan *capecitabine plus trastuzumab*.

EFEK SAMPIING

Dalam studi farmakokinetik, dari 3 studi efek samping dapat ditoleransi dengan baik.

- Di antara 3 kelompok terapi, sejumlah 86 subjek (77,5%) mengalami 283 AE (*adverse event* atau efek samping)/276 TEAE (*treatment-emergent adverse event* atau efek samping yang butuh terapi segera). Dari jumlah tersebut, sejumlah 28 subjek (75,7%) dalam kelompok Hertumab mengalami 94 AE/94 TEAE, 32 subjek (86,5%) dalam kelompok produk referensi dari Amerika Serikat mengalami 107 AE/103 TEAE, dan 26 subjek (70,3%) dari kelompok produk referensi dari Jerman mengalami 82 AE/79 TEAE.
- Secara keseluruhan, dari 3 kelompok terapi, TEAE yang paling sering dilaporkan menurut SOC (*system organ class* atau kelas sistem organ) adalah investigasi, gangguan umum dan kondisi tempat pemberian, gangguan gastrointestinal, gangguan jantung, dan gangguan kulit dan jaringan subkutan. Pada kelompok Hertumab, TEAE yang paling sering dilaporkan menurut SOC adalah investigasi dan gangguan gastrointestinal; dalam kelompok produk referensi dari Amerika Serikat, TEAE yang paling sering dilaporkan menurut SOC adalah investigasi, gangguan gastrointestinal, dan gangguan umum dan kondisi tempat pemberian; dalam kelompok produk referensi dari Jerman, TEAE yang paling sering dilaporkan menurut SOC adalah investigasi, gangguan jantung, gangguan umum dan kondisi tempat pemberian, dan gangguan kulit dan jaringan subkutan.
- TEAE yang paling sering dilaporkan menurut PT (*preferred term*) yaitu peningkatan ALT, peningkatan trigliserida, peningkatan AST, peningkatan jumlah neutrofil, peningkatan sel darah putih, peningkatan *N-terminal prohormone brain natriuretic peptide*, peningkatan *Gamma-glutamyltransferase*, sel darah putih di urin positif, peningkatan bilirubin, peningkatan glukosa darah, dan adanya glukosa urin.
- Persentase subjek kelompok produk referensi dari Amerika Serikat lebih sering mengalami setidaknya 1 TEAE dibandingkan kelompok Hertumab dan produk referensi dari Jerman.
- Tidak ada kematian atau efek samping serius yang dilaporkan selama studi. Tidak terdapat subjek yang menghentikan terapi karena TEAE.
- Secara keseluruhan, sejumlah 25 subjek (22,5%) mengalami setidaknya 1 TEAE dengan perhatian khusus. Hasil yang sebanding terlihat pada kelompok Hertumab, kelompok produk referensi dari Amerika Serikat, dan kelompok produk referensi dari Jerman (masing-masing 24,3%, 21,6%, dan 21,6%). Pada 3 kelompok terapi secara keseluruhan, TEAE dengan perhatian khusus yang paling sering dilaporkan (> 2%) adalah peningkatan *N-terminal prohormone brain natriuretic peptide* (9,0%, 10 subjek) dan penurunan amplitudo gelombang T pada EKG (4,5%, 5 subjek).
- Tidak terpantau ADA (*anti-drug antibody*) positif pada semua kelompok terapi.

Dalam uji klinik fase III Hertumab dibandingkan dengan produk referensi, secara keseluruhan dan pada masing-masing kelompok terapi, sejumlah 98,8% pasien melaporkan setidaknya 1 AE dan TEAE; jumlah AE dan TEAE yang dilaporkan sebanding antara kelompok Hertumab dan produk referensi. Secara keseluruhan, pada kedua kelompok terapi, TEAE menurut SOC yang paling sering dilaporkan adalah investigasi, gangguan kulit dan jaringan lunak, dan gangguan sistem darah dan limfatik. Dari populasi keseluruhan, TEAE menurut PT yang paling sering dilaporkan adalah penurunan sel darah putih (82,4%), penurunan jumlah neutrofil (82,1%), alopesia (55,9%), dan anemia (51,2%) pada pasien yang diterapi Hertumab; dan penurunan sel darah putih (84,9%), penurunan jumlah neutrofil (82,5%), anemia (57,5%), dan alopesia (53,5%) pada pasien yang diterapi produk referensi. Sejumlah 157 (24,2%) pasien (Hertumab: 77 [23,8%] pasien; produk referensi: 80 [24,6%] pasien) melaporkan 305 TEAE serius, dengan yang paling sering dilaporkan menurut SOC adalah investigasi, infeksi dan infestasi, dan gangguan sistem darah dan limfatik. Hanya 9,2% dari pasien melaporkan TEAE serius terkait obat. Kejadian TEAE serius terkait obat sebanding pada 2 kelompok terapi dengan yang paling sering dilaporkan menurut SOC adalah investigasi dan infeksi dan infestasi. Kejadian dan frekuensi TEAE serius terkait obat sebanding antara 2 kelompok terapi pada pasien non-Asia (Hertumab: 0%, produk referensi: 1,4%) dan Asia (Hertumab: 12,5%; produk referensi: 11,2%) serta non-Cina (Hertumab: 2,3%; produk referensi: 2,2%) dan Cina (Hertumab: 12,2%; produk referensi: 11,4%). Sejumlah 4 (0,6%) pasien (2 pasien pada masing-masing kelompok terapi) dipertimbangkan memiliki ADA dan NADA (*neutralizing anti-drug antibody*) positif selama studi.

Tabel di bawah ini merangkum efek samping yang dilaporkan dalam kaitannya dengan penggunaan *trastuzumab* saja atau dalam kombinasi dengan kemoterapi dalam uji klinik. Semua istilah yang dimasukkan adalah berdasarkan persentase tertinggi dalam uji klinik-uji klinik.

Karena *trastuzumab* sering digunakan dengan kemoterapi lain dan radioterapi, seringkali sulit untuk memastikan kaitan sebab akibat efek samping dengan obat tertentu/radioterapi. Kategori frekuensi berikut untuk masing-masing efek samping adalah berdasarkan konvensi berikut: sangat sering ($\geq 1/10$), sering ($\geq 1/100$ sampai $< 1/10$), tidak sering ($\geq 1/1.000$ sampai $< 1/100$), jarang ($\geq 1/10.000$ sampai $< 1/1.000$), sangat jarang ($< 1/10.000$), tidak diketahui (tidak dapat diperkirakan dari data yang tersedia). Dalam setiap pengelompokan frekuensi, efek samping harus ditunjukkan berdasarkan penurunan derajat keparahan.

Efek samping yang dilaporkan dengan monoterapi *trastuzumab* atau dalam kombinasi dengan kemoterapi dalam uji klinik (n= 8.386) dan pasca-pemasaran.

Kelas sistem organ	Efek samping	Frekuensi
Infeksi dan infestasi	Infeksi	Sangat sering
	Nasofaringitis	Sangat sering
	Sepsis neutropenik	Sering
	Sistitis	Sering
	Herpes zoster	Sering
	Influenza	Sering
	Sinusitis	Sering
	Infeksi kulit	Sering
	Rinitis	Sering
	Infeksi saluran napas atas	Sering
	Infeksi saluran kemih	Sering
	Erisipelas	Sering
	Selulitis	Sering
	Faringitis	Sering
	Sepsis	Tidak sering
Neoplasma jinak, maligna,	Progresivitas neoplasma maligna	Tidak diketahui

dan tidak spesifik (termasuk kista dan polip)		
	Progresivitas neoplasma	Tidak diketahui
Gangguan sistem darah dan limfatik	Demam neutropenia	Sangat sering
	Anemia	Sangat sering
	Neutropenia	Sangat sering
	Penurunan jumlah sel darah putih/leukopenia	Sangat sering
	Thrombositopenia	Sangat sering
	Hipoprotrombinemia	Tidak diketahui
	Trombositopenia imun	Tidak diketahui
Gangguan sistem imun	Hipersensitivitas	Sering
	*Reaksi Anafilaksis	Tidak diketahui
	*Syok anafilaksis	Tidak diketahui
Gangguan metabolisme dan nutrisi	Penurunan berat badan	Sangat sering
	Anoreksia	Sangat sering
	Sindrom lisis tumor	Tidak diketahui
	Hiperkalemia	Tidak diketahui
Gangguan psikiatri	Insomnia	Sangat sering
	Ansietas	Sering
	Depresi	Sering
	Pikiran abnormal	Sering
Gangguan sistem saraf	¹ Tremor	Sangat sering
	Pusing	Sangat sering
	Nyeri kepala	Sangat sering
	Parestesia	Sangat sering
	Disgeusia	Sangat sering
	Neuropati perifer	Sering
	Hipertonia	Sering
	Somnolens	Sering
	Ataksia	Sering
	Paresis	Jarang
	Edema otak	Tidak diketahui
Gangguan mata	Konjungtivitis	Sangat sering
	Peningkatan lakrimasi	Sangat sering
	Mata kering	Sering
	Papiledema	Tidak diketahui
	Perdarahan retina	Tidak diketahui
Gangguan telinga dan labirin	Tuli	Tidak sering
Gangguan jantung	¹ Penurunan tekanan darah	Sangat sering
	¹ Peningkatan tekanan darah	Sangat sering
	¹ Irama jantung ireguler	Sangat sering
	¹ Palpitasi	Sangat sering
	¹ Cardiac flutter	Sangat sering
	Penurunan ejeksi fraksi*	Sangat sering
	+Gagal jantung (kongestif)	Sering
	+ ¹ Takiaritmia supraventrikuler	Sering
	Kardiomiopati	Sering
	Efuai perikardia	Tidak sering
	Syok kardiogenik	Tidak diketahui

	Perikarditis	Tidak diketahui
	Bradikardi	Tidak diketahui
	Adanya irama <i>gallop</i>	Tidak diketahui
Gangguan vaskuler	<i>Hot flush</i>	Sangat sering
	⁺¹ Hipotensi	Sering
	Vasodilatasi	Sering
Gangguan pernapasan, mediastinum dan dada	⁺¹ Mengi	Sangat sering
	*Dispnea	Sangat sering
	Batuk	Sangat sering
	Epistaksis	Sangat sering
	Rinore	Sangat sering
	*Pneumonia	Sering
	Asma	Sering
	Gangguan paru	Sering
	*Efusi pleura	Sering
	Pneumonitis	Jarang
	*Fibrosis paru	Tidak diketahui
	*Gawat napas	Tidak diketahui
	*Gagal napas	Tidak diketahui
	*Infiltrasi paru	Tidak diketahui
	*Edema paru akut	Tidak diketahui
	*Sindrom gawat napas akut	Tidak diketahui
	*Bronkospasme	Tidak diketahui
	*Hipoksia	Tidak diketahui
	*Penurunan saturasi oksigen	Tidak diketahui
	Edema laring	Tidak diketahui
	Ortopnea	Tidak diketahui
	Edema paru	Tidak diketahui
	Penyakit paru interstisial	Tidak diketahui
Gangguan saluran cerna	Diare	Sangat sering
	Muntah	Sangat sering
	Mual	Sangat sering
	¹ Bibir bengkak	Sangat sering
	Nyeri perut	Sangat sering
	Dispepsia	Sangat sering
	Konstipasi	Sangat sering
	Stomatitis	Sangat sering
	Hemoroid	Sering
	Mulut kering	Sering
Gangguan hepatobiliaris	Cedera hepatoseluler	Sering
	Hepatitis	Sering
	<i>Liver tenderness</i>	Sering
	<i>Jaundice</i>	Jarang
	Gagal hati	Tidak diketahui
Gangguan kulit dan jaringan subkutan	Eritema	Sangat sering
	Ruam	Sangat sering
	¹ Pembengkakan wajah	Sangat sering
	Alopesia	Sangat sering
	Gangguan kuku	Sangat sering
	Sindrom palmar plantar	Sangat sering

	eritrodisestesia	
	Jerawat	Sering
	Kulit kering	Sering
	Ekimosis	Sering
	Hiperhidrosis	Sering
	Ruam makulopapuler	Sering
	Pruritus	Sering
	Onikoklasis	Sering
	Dermatitis	Sering
	Urtikaria	Tidak sering
	Angioedema	Tidak diketahui
Gangguan muskuloskeletal dan jaringan ikat	Artralgia	Sangat sering
	¹ <i>Muscle tightness</i>	Sangat sering
	Mialgia	Sangat sering
	Artritis	Sering
	Nyeri punggung	Sering
	Nyeri tulang	Sering
	Spasme otot	Sering
	Nyeri leher	Sering
	Nyeri di ekstremitas	Sering
Gangguan ginjal dan saluran kemih	Gangguan ginjal	Sering
	Glomerulonefritis membranosa	Tidak diketahui
	Glomerulonefropati	Tidak diketahui
	Gagal ginjal	Tidak diketahui
Kehamilan, nifas, dan kondisi perinatal	Oligohydramnion	Tidak diketahui
	Hipoplasia ginjal	Tidak diketahui
	Hipoplasia paru	Tidak diketahui
Gangguan sistem reproduksi dan payudara	Inflamasi payudara/mastitis	Sering
Gangguan umum dan kondisi tempat pemberian	Astenia	Sangat sering
	Nyeri dada	Sangat sering
	Menggigil	Sangat sering
	<i>Fatigue</i>	Sangat sering
	Gejala mirip influenza	Sangat sering
	Reaksi terkait infus	Sangat sering
	Nyeri	Sangat sering
	Pireksia	Sangat sering
	Inflamasi mukosa	Sangat sering
	Edema perifer	Sangat sering
	Malaise	Sering
	Edema	Sering
Cedera, keracunan dan komplikasi prosedural	Kontusi	Sering

*Menunjukkan efek samping yang telah dilaporkan berkaitan dengan hasil yang fatal.

¹Menunjukkan efek samping yang dilaporkan sebagian besar berkaitan dengan reaksi terkait infus. Persentase spesifik untuk ini tidak tersedia

*Terpantau dengan terapi kombinasi setelah anthracycline dan kombinasi dengan taxane

Informasi tambahan untuk efek samping yang terpilih

Reaksi terkait infus/pemberian (IRR/ARR) dan Hipersensitivitas

IRR/ARR seperti menggigil dan/atau demam, sesak napas, hipotensi, mengi, bronkospasme, takikardia, penurunan saturasi oksigen dan gawat napas terlihat pada semua uji klinik *trastuzumab*.

IRR/ARR secara klinis mungkin sulit dibedakan dari reaksi hipersensitivitas.

Angka IRR/ARR semua derajat bervariasi antar studi tergantung pada indikasi, apakah *trastuzumab* diberikan bersama dengan kemoterapi atau sebagai monoterapi dan metodologi pengumpulan data.

Pada MBC, kejadian IRR berada dalam rentang 49-54% pada kelompok yang mengandung *trastuzumab* dibandingkan dengan 36-58% pada kelompok kontrol (yang mungkin mengandung kemoterapi lain). Derajat berat (derajat 3 dan lebih) berada dalam rentang 5-7% pada kelompok yang mengandung *trastuzumab* dibandingkan dengan 5-6% pada kelompok kontrol.

Pada EBC, kejadian IRR/ARR berada dalam rentang 18-54% pada kelompok yang mengandung *trastuzumab* dibandingkan dengan 6-50% pada kelompok kontrol (yang mungkin mengandung kemoterapi lain). Derajat berat (derajat 3 dan lebih) berkisar 0,5-6% pada kelompok yang mengandung *trastuzumab* dibandingkan dengan 0,3-5% pada kelompok kontrol.

Dalam setting terapi EBC neoadjuvan-adjuvan, angka IRR/ARR sesuai dengan data di atas dan 37,2% pada kelompok *trastuzumab* IV. IRR/ARR yang berat (derajat 3) adalah 2,0% pada kelompok *trastuzumab* IV. Tidak terdapat IRR/ARR derajat 4 atau 5. Reaksi anafilaktoid terpantau pada kasus yang terisolasi.

Disfungsi jantung

Gagal jantung kongestif/CHF (NYHA II-IV) merupakan efek samping yang sering terjadi pada penggunaan *trastuzumab*. Efek samping tersebut telah dikaitkan dengan *outcome* yang fatal. Tanda dan gejala disfungsi jantung seperti dispnea, ortopnea, peningkatan batuk, edema paru, *gallop* S3, atau penurunan fraksi ejeksi ventrikuler telah terpantau pada pasien yang diterapi dengan *trastuzumab*.

Kanker Payudara Metastatik

Tergantung pada kriteria yang digunakan untuk mendefinisikan disfungsi jantung, kejadian dalam uji klinik metastatik bervariasi antara 9% dan 12% pada kelompok *trastuzumab* + *paclitaxel*, dibandingkan dengan 1-4% pada kelompok *paclitaxel* saja. Untuk monoterapi *trastuzumab*, persentasenya adalah 6-9%. Kejadian tertinggi disfungsi jantung terlihat pada pasien yang mendapat *trastuzumab* + *anthracycline/cyclophosphamide* secara konkuren (27%), dan secara bermakna lebih tinggi daripada kelompok *anthracycline/cyclophosphamide* saja (7-10%). Dalam uji klinik berikutnya dengan pemantauan fungsi jantung secara prospektif, kejadian gagal jantung simptomatik adalah sebanyak 2,2% pada pasien yang mendapat *trastuzumab* dan *docetaxel*, dibandingkan dengan 0% pada pasien yang mendapat *docetaxel* saja. Sebagian besar pasien (79%) yang mengalami disfungsi jantung dalam uji klinik tersebut mengalami perbaikan setelah mendapat terapi standar untuk CHF.

Kanker Payudara Lokal Lanjut (setting neoadjuvan-adjuvan)

Dalam uji klinik, *trastuzumab* diberikan bersama dengan kemoterapi neoadjuvan yang mengandung tiga siklus *doxorubicin* (dosis kumulatif 180 mg/m²). Kejadian disfungsi jantung simptomatik sebanyak 1,7% pada kelompok *trastuzumab*.

Dalam uji klinik, *trastuzumab* diberikan bersama dengan kemoterapi neoadjuvan yang mengandung empat siklus *epirubicin* (dosis kumulatif 300 mg/m²); pada median *follow up* melebihi 70 bulan, kejadian gagal jantung/gagal jantung kongestif adalah 0,3% pada kelompok *trastuzumab* IV.

Kanker Payudara Stadium Dini (setting adjuvan)

Dalam uji klinik *trastuzumab* adjuvan yang diberikan dalam kombinasi dengan kemoterapi, kejadian disfungsi jantung derajat 3/4 (CHF simptomatik) sebanding pada pasien yang

diberikan kemoterapi saja dan pada pasien yang diberikan *trastuzumab* secara sekuensial setelah *taxane* (0,3-0,4%). Kejadian paling banyak pada pasien yang diberikan *trastuzumab* bersama dengan *taxane* (2,0%). Pada 3 tahun, kejadian jantung pada pasien yang mendapat AC → P (*doxorubicin plus cyclophosphamide* diikuti *paclitaxel*) + H (*trastuzumab*) diperkirakan 3,2%, dibandingkan dengan 0,8% pada pasien yang diterapi dengan AC → P. Tidak terdapat peningkatan kumulatif kejadian jantung dengan *follow up* pada 5 tahun.

Setelah 5,5 tahun, kejadian jantung simptomatik atau LVEF adalah 1,0%, 2,3%, dan 1,1% pada AC → D (*doxorubicin plus cyclophosphamide*, diikuti *docetaxel*), AC → DH (*doxorubicin plus cyclophosphamide*, diikuti *docetaxel plus trastuzumab*), dan DcarbH (*docetaxel, carboplatin* dan *trastuzumab*). Untuk CHF simptomatik (NCI-CTC derajat 3-4), tingkat kejadian masing-masing pada 5 tahun adalah 0,6%, 1,9%, dan 0,4% pada kelompok pengobatan AC → D, AC → DH, dan DcarbH. Risiko keseluruhan untuk kejadian jantung simptomatik bersifat rendah dan sebanding untuk pasien kelompok AC → D dan DcarbH; relatif terhadap kedua kelompok AC → D dan DcarbH; terdapat peningkatan risiko kejadian jantung simptomatik pada pasien kelompok AC → DH, yang dapat dilihat dengan peningkatan terus menerus dalam tingkat kumulatif kejadian jantung simptomatik atau LVEF hingga 2,3% dibandingkan dengan sekitar 1% pada kedua kelompok pembanding (AC → D dan DcarbH). Jika *trastuzumab* diberikan setelah menyelesaikan kemoterapi adjuvan, gagal jantung NYHA Kelas II-IV terpantau pada 0,6% pasien dalam kelompok satu tahun setelah median *follow up* selama 12 bulan. Setelah median *follow up* 3,6 tahun, kejadian CHF berat dan disfungsi ventrikel kiri setelah 1 tahun terapi *trastuzumab* tetap rendah yaitu masing-masing pada 0,8% dan 9,8%.

Dalam sebuah penelitian, setelah median *follow up* 8 tahun, kejadian CHF berat (NYHA Kelas III-IV) pada kelompok terapi *trastuzumab* 1 tahun adalah 0,8%, dan kejadian disfungsi ventrikel kiri simptomatik dan asimtomatik ringan adalah 4,6%.

Reversibilitas CHF berat (didefinisikan sebagai urutan setidaknya dua nilai LVEF berturut-turut $\geq 50\%$ setelah kejadian) terjadi pada 71,4% pasien yang diterapi dengan *trastuzumab*. Reversibilitas disfungsi ventrikel kiri simptomatik dan asimtomatik ringan dijumpai pada 79,5% pasien. Sekitar 17% dari kejadian terkait disfungsi jantung terjadi setelah *trastuzumab* selesai.

Dalam analisis 2 studi, dengan median *follow up* 8,1 tahun untuk kelompok AC → PH (*doxorubicin plus cyclophosphamide*, diikuti *paclitaxel plus trastuzumab*), kejadian disfungsi jantung onset baru per pasien, seperti yang ditentukan dengan LVEF, tetap tidak berubah dibandingkan dengan analisis yang dilakukan pada median *follow up* 2,0 tahun pada kelompok AC → PH: 18,5% pasien AC → PH dengan penurunan LVEF $\geq 10\%$ hingga di bawah 50%. Reversibilitas disfungsi ventrikel kiri dilaporkan pada 64,5% pasien yang mengalami CHF simptomatik pada kelompok AC → PH asimtomatik pada *follow up* terakhir, dan 90,3% mengalami pemulihan LVEF penuh atau parsial.

Kanker Gaster Stadium Lanjut

Dalam studi yang dilakukan, saat skrining, nilai median LVEF adalah 64% (rentang 48%-90%) pada kelompok *fluoropyrimidine/cisplatin* (FP) dan 65% (rentang 50%-86%) pada kelompok *trastuzumab IV plus fluoropyrimidine/cisplatin* (H+FP).

Sebagian besar penurunan LVEF yang tercatat dalam studi ini tidak menunjukkan gejala, dengan pengecualian satu pasien dalam kelompok yang mengandung *trastuzumab* yang penurunan LVEF-nya bersamaan dengan gagal jantung.

Ringkasan Perubahan LVEF dari Nilai Awal

Penurunan LVEF: Nilai Terendah Pasca-Skrining	<i>Fluoropyrimidine/cisplatin</i> (N= 290) (% pasien pada masing-masing kelompok)	<i>Trastuzumab/fluoropyrimidine /cisplatin</i> (N= 294) (% pasien pada masing-masing kelompok)
*LVEF menurun $\geq 10\%$ sampai $< 50\%$	1,1%	4,6%
Nilai mutlak $< 50\%$	1,1%	5,9%
*LVEF menurun $\geq 10\%$	11,8%	16,5%

sampai $\geq 50\%$		
--------------------	--	--

*Hanya termasuk pasien dengan metode penilaian saat kunjungan sama dengan metode penilaian awal (FP, n= 187 and H+FP, n= 237).

Efek Samping Jantung

	<i>Fluoropyrimidine/cisplatin</i> (N= 290) (% pasien pada masing-masing kelompok)	<i>Trastuzumab/fluoropyrimidine /cisplatin</i> (N= 294) (% pasien pada masing-masing kelompok)
Total kejadian jantung	6%	6%
Derajat ≥ 3 NCI CTCAE	*3%	**1%

*9 pasien mengalami 9 kejadian

**4 pasien mengalami 5 kejadian

Secara keseluruhan, tidak terdapat perbedaan yang bermakna dalam hal kejadian disfungsi jantung antara kelompok terapi dan kelompok pembandingan.

Toksisitas hematologi

Kanker payudara

Toksisitas hematologi tidak sering terjadi setelah pemberian monoterapi *trastuzumab* IV dalam *setting* metastatik, leukopenia, trombositopenia dan anemia derajat 3 menurut WHO terjadi pada $< 1\%$ pasien. Tidak terdapat toksisitas derajat 4 menurut WHO yang terpantau. Terdapat peningkatan toksisitas hematologi derajat 3 atau 4 menurut WHO pada pasien yang diterapi dengan kombinasi *trastuzumab* dan *paclitaxel* dibandingkan dengan pasien yang mendapat *paclitaxel* saja (34% vs 21%). Toksisitas hematologi juga meningkat pada pasien yang mendapat *trastuzumab* dan *docetaxel*, dibandingkan dengan *docetaxel* saja (32% neutropenia derajat 3/4 versus 22%, menggunakan kriteria NCI-CTC). Kejadian demam neutropenia/sepsis neutropenik juga meningkat pada pasien yang diterapi dengan *trastuzumab plus docetaxel* (23% versus 17% pada pasien yang diterapi dengan *docetaxel* saja).

Menggunakan kriteria NCI-CTC, dalam studi, 0,4% pasien yang diterapi dengan *trastuzumab* mengalami perubahan derajat 3 atau 4 nilai dari nilai awal, dibandingkan dengan 0,6% pada kelompok observasi.

Kanker Gaster Lanjut

Efek samping yang paling sering dilaporkan, dari derajat ≥ 3 terjadi dengan kejadian setidaknya 1% pada uji klinik, yang dikategorikan menurut SOC Gangguan Sistem Darah dan Limfatik ditunjukkan di bawah ini:

Efek samping yang sering dilaporkan, Derajat ≥ 3 pada gangguan sistem darah dan limfatik menurut SOC

	<i>Fluoropyrimidine/cisplatin</i> (N= 290) (% pasien pada masing-masing kelompok)	<i>Trastuzumab/fluoropyrimidine /cisplatin</i> (N= 294) (% pasien pada masing-masing kelompok)
Neutropenia	30%	27%
Anemia	10%	12%
Demam neutropenia	3%	5%
Trombositopenia	3%	5%

Persentase total pasien yang mengalami efek samping menurut NCI-CTCAE v3.0 derajat ≥ 3 yang telah dikategorikan dalam SOC ini adalah 38% pada kelompok FP dan 40% pada kelompok FP + H.

Secara keseluruhan, tidak terdapat perbedaan yang bermakna dalam hal hematotoksisitas antara kelompok terapi dan kelompok pembandingan.

Toksisitas hati dan ginjal

Kanker payudara

Toksisitas hati derajat 3 atau 4 menurut WHO terpantau pada 12% pasien setelah pemberian trastuzumab IV sebagai agen tunggal, dalam *setting* metastatik. Toksisitas ini berkaitan dengan progresivitas penyakit hati pada 60% pasien tersebut.

Toksisitas hati derajat 3 atau 4 menurut WHO kurang terpantau pada pasien yang mendapat *trastuzumab* IV dan *paclitaxel* dibandingkan pasien yang mendapat *paclitaxel* saja (7% dibandingkan 15%). Tidak terdapat toksisitas ginjal derajat 3 atau 4 menurut WHO yang terpantau.

Kanker Gaster Lanjut

Dalam studi, tidak ada perbedaan bermakna dalam toksisitas hati dan ginjal yang terpantau pada kedua kelompok terapi.

Toksisitas ginjal derajat ≥ 3 menurut NCI-CTCAE (versi 3.0) tidak lebih tinggi secara bermakna pada pasien yang mendapat *trastuzumab* IV dibandingkan dengan kelompok F + P (masing-masing 3% dan 2%).

Efek samping derajat ≥ 3 menurut NCI-CTCAE (versi 3.0) pada gangguan hepatobiliaris menurut SOC: Hiperbilirubinemia merupakan satu-satunya efek samping yang dilaporkan dan tidak lebih tinggi secara bermakna pada pasien yang mendapat *trastuzumab* IV dibandingkan dengan kelompok F+P (masing-masing 1% dan $<1\%$).

Diare

Kanker payudara

Dari pasien yang diterapi dengan monoterapi *trastuzumab* IV dalam *setting* metastatik, sejumlah 27% mengalami diare. Peningkatan kejadian diare, terutama ringan sampai sedang dalam tingkat keparahan, juga telah terpantau pada pasien yang mendapat *trastuzumab* dalam kombinasi dengan *paclitaxel* dibandingkan dengan pasien yang mendapat *paclitaxel* saja.

Dalam studi, sejumlah 8% pasien yang diterapi dengan *trastuzumab* mengalami diare selama tahun pertama terapi.

Kanker Gaster Stadium Lanjut

Dalam studi, sejumlah 109 pasien (37%) yang berpartisipasi dalam kelompok terapi mengandung *trastuzumab* versus 80 pasien (28%) pada kelompok pembanding mengalami diare derajat berapapun. Menggunakan kriteria derajat NCI-CTCAE v3.0, persentase pasien yang mengalami diare derajat ≥ 3 adalah 4% pada kelompok FP versus 9% pada kelompok FP+H.

Infeksi

Peningkatan kejadian infeksi terutama infeksi saluran napas atas ringan dengan kemaknaan klinis minor atau infeksi terkait kateter telah terpantau pada pasien yang mendapat *trastuzumab*.

OVERDOSIS

Tidak terdapat pengalaman dengan overdosis pada uji klinik manusia. Dosis tunggal lebih dari 10 mg/kg belum diteliti.

Sediaan:

Boks @ 1 vial 150 mg

Boks @ 1 vial 420 mg

KONDISI SETELAH PELARUTAN DAN PENYIMPANAN:

Waktu kadaluarsa:

Vial belum dibuka: 4 tahun

Vial harus disimpan dalam kulkas antara suhu 2°C dan 8°C.

Setelah rekonstitusi aseptik dengan *sterile water for injection*, stabilitas larutan yang direkonstitusi secara kimia dan fisik adalah selama 48 jam pada suhu 2°C dan 8°C.

Setelah dilarutkan dalam kantung *polypropylene* mengandung larutan NaCl 9 mg/mL (0,9%) untuk injeksi, stabilitas Hertumab secara kimia dan fisik adalah sampai dengan 7 hari pada suhu 2°C -8°C, dan selanjutnya 24 jam pada suhu 30°C.

Jangan bekukan larutan yang telah direkonstitusi.

**Jauhkan dari jangkauan anak.
HARUS DENGAN RESEP DOKTER**

Diproduksi oleh:
Shanghai Henlius Biopharmaceutical Co., Ltd., Shanghai – China

Untuk:
PT Kalbio Global Medika, Bekasi – Indonesia

**No. Reg. 150 mg DKI2161700180A1
No. Reg. 420 mg DKI2161700180B1**

Pada proses pembuatannya bersinggungan dengan bahan bersumber babi.

PACKAGE LEAFLET: INFORMASI UNTUK PASIEN
Hertumab
Trastuzumab 150 mg & 420 mg Serbuk liofilisasi

Bacalah seluruh *leaflet* ini dengan hati-hati sebelum Anda mulai menggunakan obat ini untuk mendapatkan informasi yang penting untuk Anda.

- *Leaflet* ini berisi pertanyaan-pertanyaan yang umum ditanyakan mengenai Hertumab.
- *Leaflet* ini tidak mengandung semua informasi yang tersedia.
- Semua obat mengandung risiko dan manfaat. Dokter Anda telah mempertimbangkan risiko yang dialami dengan pemberian Hertumab dengan manfaat yang diharapkan untuk Anda.
- Jika Anda memiliki pertanyaan selain yang terdapat dalam *leaflet* ini, tanyakan pada dokter atau apoteker.
- Jika Anda mengalami efek samping, konsultasikan dengan dokter, apoteker, atau perawat. Efek samping ini mencakup efek samping apapun yang tidak terdapat dalam *leaflet* ini.

1. Apa itu Hertumab dan komposisi Hertumab?

Hertumab mengandung bahan aktif yang disebut dengan *trastuzumab*, yakni sejenis antibodi monoklonal. Antibodi monoklonal mengikat protein atau antigen tertentu. *Trastuzumab* dirancang untuk dapat mengikat secara selektif ke suatu antigen yang disebut dengan nama “*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*” (disingkat HER2). HER2 dapat ditemukan dalam jumlah yang banyak pada permukaan beberapa jenis sel kanker di mana ia merangsang pertumbuhannya. Ketika Hertumab mengikatkan diri pada HER2, maka akan menghentikan dan akhirnya menyebabkan kematian sel tersebut.

2. Apa bentuk sediaan Hertumab?

Hertumab tersedia dalam bentuk vial berisi serbuk liofilisasi 150 mg dan 420 mg *trastuzumab* untuk injeksi.

3. Bagaimana pemerian Hertumab?

Hertumab untuk injeksi merupakan serbuk liofilisasi berwarna putih sampai kuning muda, yang mana setelah direkonstitusi dengan *sterile water for injection* menghasilkan larutan jernih tidak berwarna sampai kuning muda yang bebas partikel.

4. Apa kegunaan dari Hertumab?

Dokter Anda dapat menganjurkan penggunaan Hertumab untuk mengobati kanker payudara apabila:

- Anda memiliki kanker payudara pada stadium awal, dengan kadar suatu protein yang tinggi, yaitu protein HER2.
- Anda memiliki kanker payudara metastatik (yang telah menyebar jauh dari tumor aslinya) dengan kadar HER2 yang tinggi. Hertumab dapat digunakan bersama dengan obat kemoterapi *paclitaxel* atau *docetaxel* sebagai terapi pertama untuk kanker payudara metastatik atau digunakan tunggal apabila pengobatan dengan cara lain-lain terbukti tidak memberikan hasil.

- Anda memiliki kanker payudara lokal lanjut (*locally advanced breast cancer*) dengan kadar HER2 yang tinggi. Hertumab dapat digunakan sebagai terapi adjuvan (setelah terapi utama) dan neoadjuvan (sebelum terapi utama) pada penyakit ini (dikombinasikan dengan kemoterapi neoadjuvan yang meliputi secara berurutan *doxorubicin*, *paclitaxel*, *cyclophosphamide*, *methotrexate*, dan *fluorouracil*; yang diteruskan dengan kemoterapi adjuvan termasuk *tamoxifen*).
- Anda memiliki kanker lambung metastatik dengan kadar HER2 yang tinggi (dikombinasikan dengan obat kanker lainnya yaitu *capecitabine* atau *5-fluorouracil* dan *cisplatin*).

5. Bagaimana cara pemberian Hertumab?

Sebelum memulai terapi, dokter akan menetapkan dulu jumlah HER2 yang ada di dalam tumor Anda. Hertumab hanya akan diberikan apabila ditemukan HER2 dalam jumlah yang besar. Pemberian Hertumab hanya boleh dilakukan oleh dokter atau perawat. Dokter akan meresepkan dosis dan regimen pengobatan yang sesuai untuk Anda. Dosis Hertumab dapat tergantung pada berat badan Anda.

Hertumab diberikan dengan cara infus ke vena (infus intravena) selama 30-90 menit.

Hertumab IV diberikan sebagai infus intravena (“drip”) langsung ke pembuluh darah vena Anda. Dosis pertama pengobatan Anda akan diberikan selama 90 menit dan Anda akan diamati oleh tenaga kesehatan selama pemberian infus tersebut, sebagai antisipasi jika Anda mengalami efek samping. Jika dosis pertama dapat ditoleransi dengan baik, maka dosis berikutnya dapat diberikan selama 30 menit. Jumlah infus yang Anda terima tergantung pada respons Anda terhadap pengobatan. Dokter akan mendiskusikan hal ini dengan Anda.

Untuk pengobatan kanker payudara stadium dini, kanker payudara metastatik, kanker payudara lokal lanjut dan kanker lambung metastatik, Hertumab IV diberikan setiap 3 minggu sekali. Hertumab IV juga dapat diberikan seminggu sekali pada pengobatan kanker payudara metastatik.

Jika Anda menghentikan terapi menggunakan Hertumab

Jangan berhenti menggunakan obat Hertumab sebelum berkonsultasi kepada dokter Anda terlebih dahulu. Semua dosis harus diberikan secara tepat waktu setiap minggu atau setiap tiga minggu (tergantung pada jadwal dosis Anda). Hal ini akan membantu obat untuk bekerja secara maksimal.

Diperlukan waktu selama 7 bulan sebelum Hertumab betul-betul bersih dari tubuh Anda. Oleh karena itu, dokter mungkin akan terus memantau fungsi jantung Anda bahkan setelah Anda berhenti menggunakan Hertumab.

Jika masih ada hal-hal yang ingin ditanyakan tentang penggunaan obat ini, silakan bertanya kepada dokter, apoteker atau perawat Anda.

6. Bagaimana dosis pemberian dari Hertumab?

Dosis awal dari Hertumab adalah 4 mg/kgBB. Dosis berikutnya adalah 2 mg/kgBB, yang diberikan setiap minggu. Alternatif dosis yang diberikan adalah dosis pertama sebesar 8 mg/kgBB, diikuti 6 mg/kgBB, yang diberikan setiap interval 3 minggu.

Pasien dengan kanker payudara atau kanker lambung metastatik diterapi dengan Hertumab sampai penyakitnya progresif. Pasien dengan kanker payudara stadium dini diterapi dengan Hertumab selama 1 tahun atau sampai penyakitnya kambuh.

7. Apa yang dilakukan jika terapi Hertumab terlewatkan?

Jika Anda melewatkan terapi Hertumab selama 1 minggu atau kurang, dosis lazim Hertumab (6 mg/kgBB) harus diberikan sesegera mungkin (jangan menunggu sampai siklus berikutnya yang direncanakan). Dosis pemeliharaan berikutnya 6 mg/kgBB harus diberikan kemudian setiap 3 minggu, berdasarkan jadwal sebelumnya.

Jika Anda melewatkan terapi Hertumab selama lebih dari 1 minggu, dosis awal Hertumab berikutnya harus diberikan (8 mg/kgBB selama sekitar 90 menit). Dosis pemeliharaan berikutnya 6 mg/kgBB harus diberikan kemudian setiap 3 minggu dari waktu tersebut.

8. Pada keadaan apa Hertumab tidak boleh diberikan?

Hertumab tidak boleh diberikan pada pasien dengan:

- Alergi terhadap *trastuzumab* (bahan aktif yang terdapat dalam Hertumab), terhadap protein *murine* (tikus), atau terhadap bahan-bahan lain yang terdapat di dalam obat ini.
- Mengalami gangguan pernapasan berat pada saat istirahat yang diakibatkan oleh kanker Anda atau jika Anda membutuhkan terapi oksigen.

9. Apa yang perlu diperhatikan jika Anda akan menggunakan Hertumab?

Dokter Anda akan mengawasi terapi Anda secara ketat.

Pemeriksaan kondisi jantung

Penggunaan obat Hertumab baik sendiri maupun bersama dengan *taxane* dapat berdampak pada jantung Anda, khususnya jika Anda pernah menggunakan *anthracycline* (*taxane* dan *anthracycline* adalah 2 jenis obat yang digunakan untuk mengobati kanker). Efek yang diakibatkan bisa bersifat sedang sampai berat dan dapat mengakibatkan kematian. Oleh karena itu, kondisi jantung Anda harus diperiksa sebelum, selama (setiap 3 bulan), dan setelah (hingga 2-5 tahun) terapi dengan menggunakan Hertumab. Jika muncul tanda-tanda gagal jantung (yakni, tidak cukupnya darah yang dipompa oleh jantung Anda), maka pemeriksaan atas jantung Anda akan dilakukan lebih sering lagi (setiap 6 bulan sampai 8 minggu), Anda mungkin akan diberikan terapi untuk kondisi gagal jantung tersebut atau pemberian obat Hertumab ini dihentikan.

Anda harus memberi tahu dokter, apoteker atau perawat Anda sebelum menggunakan obat Hertumab ini, jika:

- Anda pernah mengalami penyakit gagal jantung, penyakit pembuluh darah jantung, penyakit katup jantung (*heart murmurs*), tekanan darah tinggi, pernah menggunakan obat tekanan darah tinggi atau pada saat ini sedang menggunakan obat tekanan darah tinggi.
- Anda pernah atau pada saat ini sedang menggunakan obat yang disebut dengan *doxorubicin* atau *epirubicin* (obat-obatan yang digunakan untuk mengobati kanker). Obat-obatan ini (atau jenis *anthracycline* lainnya) dapat merusak otot

- jantung serta meningkatkan risiko gangguan jantung jika digunakan bersama dengan Hertumab.
- Anda mengalami kesulitan bernapas, khususnya apabila pada saat ini Anda sedang menggunakan *taxane*. Hertumab dapat menyebabkan kesulitan bernapas, khususnya pada saat Hertumab diberikan untuk yang pertama kali. Hal ini tentunya lebih berbahaya terutama jika Anda sebelumnya memang sudah menderita gangguan kesulitan bernapas. Ada kejadian-kejadian yang sangat jarang di mana pasien dengan gangguan kesulitan bernapas sebelumnya, meninggal dunia setelah diberi *trastuzumab*.
 - Anda sebelumnya pernah menjalani terapi lain untuk mengobati kanker.

Jika Anda akan menggunakan Hertumab bersama dengan obat-obatan seperti *paclitaxel*, *docetaxel*, *carboplatin*, *doxorubicin*, *cyclophosphamide*, *methotrexate*, *fluorouracil*, *tamoxifen*, atau *cisplatin*, maka Anda harus membaca informasi yang terdapat dalam brosur yang terkait dengan obat-obatan tersebut.

Penggunaan pada anak dan remaja

Hertumab tidak dianjurkan untuk usia di bawah 18 tahun.

Jangan hentikan terapi Hertumab tanpa berkonsultasi dengan dokter.

10. Obat apa yang harus dihindari jika menggunakan Hertumab?

Belum terpantau interaksi dengan obat penyerta lainnya yang bermakna secara klinis. Mohon agar Anda memberitahu dokter, apoteker, atau perawat Anda apabila Anda sedang atau pernah sebelumnya atau mungkin akan menggunakan obat-obatan lainnya. Kira-kira perlu rentang waktu sampai 7 bulan sebelum *trastuzumab* benar-benar bersih dari tubuh Anda. Oleh karena itu, Anda harus memberitahu dokter, apoteker, atau perawat Anda bahwa Anda pernah menggunakan Hertumab jika akan menggunakan suatu obat baru dalam rentang waktu 7 bulan setelah terakhir menggunakan Hertumab.

11. Apakah Hertumab boleh digunakan pada ibu hamil dan menyusui?

Hertumab tidak boleh digunakan pada ibu hamil dan menyusui.

Kehamilan

- Sebelum memulai terapi dengan obat ini, Anda harus memberitahu dokter, apoteker, atau perawat Anda jika Anda sedang hamil, atau menurut dugaan Anda bahwa Anda hamil, atau ada rencana untuk hamil.
- Anda harus menggunakan alat kontrasepsi yang efektif selama masa terapi Hertumab ini serta sekurang-kurangnya selama 7 bulan setelah terapi dihentikan.
- Dokter Anda akan memberitahu Anda tentang risiko dan manfaat penggunaan Hertumab selama masa kehamilan. Ada beberapa kejadian yang jarang terjadi di mana diketahui adanya penurunan jumlah cairan (amniotik) yang mengelilingi janin di dalam rahim pada wanita-wanita hamil yang diobati dengan menggunakan *trastuzumab*. Hal ini bisa berbahaya bagi janin Anda dalam kandungan, dan juga dikaitkan dengan gangguan pada pertumbuhan paru janin yang dapat menyebabkan kematian janin.

Ibu menyusui

Anda tidak diperkenankan untuk menyusui bayi Anda selama terapi Hertumab serta dalam rentang waktu 7 bulan setelah penggunaan Hertumab yang terakhir karena ada kemungkinan Hertumab masuk ke dalam air susu ibu.

Silahkan berkonsultasi dengan dokter, apoteker, atau perawat Anda sebelum menggunakan suatu obat apapun.

12. Apakah boleh mengendarai atau menjalankan mesin selama menggunakan Hertumab?

Trastuzumab memiliki sedikit pengaruh terhadap kemampuan Anda dalam mengendarai kendaraan atau mengoperasikan mesin. Jika selama masa pengobatan Anda mengalami gejala seperti menggigil atau demam, maka sebaiknya Anda tidak mengoperasikan kendaraan atau mesin sampai semua gejala tersebut hilang.

13. Apa efek samping yang mungkin terjadi dengan Hertumab?

Efek samping yang sering dijumpai dengan Hertumab adalah penurunan sel darah putih, penurunan neutrofil, alopesia, dan anemia.

Sebagaimana halnya obat-obatan lainnya, penggunaan obat ini juga akan menimbulkan efek samping meskipun tidak semua orang akan mengalaminya. Ada beberapa efek samping yang bersifat serius sedemikian rupa sehingga Anda mungkin harus dirawat di rumah sakit.

Selama pelaksanaan pemberian *trastuzumab*, ada kemungkinan bahwa Anda akan mengalami gejala menggigil, demam serta gejala mirip flu lainnya. Hal ini sangat umum terjadi (terjadi pada lebih dari 1 dari setiap 10 pasien). Gejala-gejala lainnya adalah: merasa mual, muntah-muntah, nyeri, otot kaku dan gemetar, sakit kepala, pening, sulit bernapas, mengi, tekanan darah rendah atau tinggi, gangguan pada irama detak jantung (palpitasi, jantung berdebar atau irama detak jantung yang tidak beraturan), pembengkakan pada bagian wajah dan bibir, ruam, dan rasa lelah. Beberapa gejala tersebut bisa menjadi serius dan mengakibatkan kematian.

Efek tersebut seringkali muncul pada infus intravena pertama ('drip' ke dalam pembuluh darah vena Anda) dan selama beberapa jam pertama setelah infus dimulai. Efek samping tersebut biasanya bersifat sementara. Anda akan diamati oleh tenaga kesehatan selama proses terapi dan sekurang-kurangnya 6 jam setelah dimulainya proses penyuntikan yang pertama, dan selama 2 jam setelah dimulainya proses penyuntikan yang berikutnya. Jika Anda mengalami suatu reaksi, mereka akan memperlambat atau menghentikan penginfusan dan dapat memberikan pengobatan untuk mengatasi efek samping tersebut. Penginfusan dapat dilanjutkan setelah gejala tersebut membaik.

Terkadang gejala tersebut muncul lebih dari 6 jam setelah penginfusan dimulai. Jika ini terjadi pada Anda, segera hubungi dokter Anda. Kadang-kadang, gejala tersebut dapat membaik dan kemudian memburuk.

Efek samping lainnya dapat muncul selama pengobatan dengan *trastuzumab*, tidak hanya terkait dengan penginfusan. Masalah gangguan jantung kadang kala terjadi selama terapi dan terkadang setelah terapi dihentikan dan bisa bersifat serius. Efek samping dimaksud bisa berupa melemahnya otot jantung yang bisa mengarah pada terjadinya gagal jantung, inflamasi (yakni pembengkakan, kemerahan, sensasi panas dan nyeri) pada otot-otot di sekitar jantung serta gangguan pada irama detak jantung. Kejadian-kejadian ini selanjutnya bisa menimbulkan hal-hal sebagai berikut:

- Sulit bernapas (termasuk sulit bernapas di malam hari)
- Batuk
- Retensi cairan (pembengkakan) pada tungkai atau lengan
- Palpitasi (jantung berdebar atau detak jantung yang tidak beraturan)

Dokter Anda akan memantau kondisi jantung secara berkala selama dan setelah terapi selesai, tetapi Anda harus segera memberitahu dokter Anda apabila Anda merasakan adanya gejala-gejala di atas.

Jika Anda mengalami gejala-gejala di atas setelah dihentikannya terapi dengan menggunakan *trastuzumab*, disarankan agar Anda berkonsultasi dengan dokter Anda dengan memberitahukan bahwa Anda sebelumnya pernah diterapi dengan menggunakan *trastuzumab*.

Efek samping penggunaan *trastuzumab*, yang sangat umum: dapat terjadi pada lebih dari 1 dari setiap 10 pasien:

- | | |
|--|--|
| • Infeksi | • Berkurangnya jumlah keping darah (trombositopenia) |
| • Nasofaringitis | • Penurunan atau kenaikan berat badan |
| • Menurunnya jumlah sel darah merah, keping darah, dan/atau sel darah putih, terkadang disertai dengan demam | • Penurunan nafsu makan |
| • Sakit kepala | • Sulit tidur (insomnia) |
| • Mati rasa | • Gemetar (tremor) |
| • Konjungtivitis (inflamasi pada selaput konjungtiva mata) | • Pening |
| • Mata berair | • Kontipasi (susah buang air besar) |
| • Penurunan atau kenaikan tekanan darah | • Sariawan |
| • Detak jantung yang tidak beraturan | • Memar |
| • Jantung berdegup kencang (palpitasi) | • Ruam kulit |
| • <i>Cardiac flutter</i> | • Wajah bengkak |
| • <i>Ejection fraction decreased</i> | • Kebotakan |
| • Kulit wajah memerah | • Gangguan pada kuku |
| • Mengi | • Reaksi pada telapak tangan dan kaki |
| • Sulit bernapas | • Nyeri pada persendian |
| • Batuk | • Tegang otot |
| • Mimisan | • Nyeri otot |
| • Hidung berair | • Lemah |
| • Diare | • Nyeri di dada |
| • Muntah | • Menggigil |
| • Mual | • Letih |
| • Bibir bengkak | • Gejala-gejala mirip flu |
| • Nyeri di bagian perut | • Reaksi terkait infus/administrasi |
| • <i>Heartburn</i> (dispepsia) | • Nyeri |
| | • Demam |
| | • Peradangan pada jaringan mukosa/selaput lendir |
| | • Pembengkakan pada tangan atau |

kaki

Efek samping yang umum dari penggunaan trastuzumab: dapat terjadi hingga 1 dalam setiap 10 pasien:

- Sepsis pada kondisi penurunan sel darah putih neutrofil
- Peradangan pada kandung kemih (sistitis)
- Cacar ular (*herpes zoster*)
- Flu
- Peradangan pada sinus
- Infeksi pada kulit
- Peradangan pada hidung
- Infeksi pada saluran pernapasan bagian atas
- Infeksi saluran kemih
- Peradangan pada kulit (erisipelas)
- Abses pada kulit
- Peradangan pada tenggorok
- Reaksi alergi (hipersensitivitas)
- Cemas
- Depresi
- Berpikir tidak lazim
- Mati rasa atau kesemutan pada jari tangan dan kaki
- Kaku otot (hipertonia)
- Mengantuk (somnolens)
- Kehilangan kendali fungsi tubuh (ataksia)
- Mata kering
- Nyeri punggung
- Nyeri tulang
- Kejang otot
- Nyeri leher
- Nyeri pada bagian lengan dan/atau kaki
- Gagal jantung kongestif
- Peningkatan detak jantung (supraventrikuler)
- Gangguan pada otot jantung
- Tekanan darah rendah (hipotensi)
- Pelebaran pembuluh darah
- Infeksi paru
- Asma
- Gangguan pada paru
- Cairan pada selaput paru
- Pelebaran pembuluh darah di dubur (hemoroid)
- Mulut terasa kering
- Kerusakan pada sel hati
- Peradangan pada hati (hepatitis)
- Hati terasa lunak (*liver tenderness*)
- Jerawat
- Kulit kering
- Bercak perdarahan pada kulit atau selaput lendir (ekimosis)
- Keringat berlebih
- Bentol-bentol merah pada kulit
- Gatal-gatal (pruritus)
- Kuku patah
- Peradangan pada kulit (dermatitis)
- Peradangan pada sendi
- Gangguan pada ginjal
- Pembengkakan pada payudara (mastitis)
- Merasa letih dan tidak enak badan
- Bengkak (edema)
- Memar

Efek samping yang tidak umum dari penggunaan trastuzumab: dapat terjadi hingga 1 dalam setiap 100 pasien:

- Sepsis
- Tuli
- Peradangan pada paru
- Ruam disertai gatal (urtikaria)

Efek samping yang jarang dari penggunaan trastuzumab: dapat terjadi hingga 1 dalam setiap 1000 pasien:

- Lemah otot karena kerusakan saraf (paresis)
- Peradangan pada paru (pneumonitis)
- Sakit kuning (*jaundice*)
- Syok anafilaksis

Efek samping lain-lain yang pernah dilaporkan pada pasien yang menggunakan *trastuzumab*, namun belum terdapat bukti yang menunjukkan keterkaitannya dengan *trastuzumab*:

- | | |
|---|--|
| • Perburukan penyakit kanker | • Infiltrasi paru |
| • Penurunan kadar protrombin (zat yang berfungsi dalam proses pembekuan darah) pada darah | • Pembengkakan paru akut |
| • Trombositopenia yang dikarenakan reaksi imun | • Sindrom pernapasan distress akut |
| • Reaksi anafilaksis (<i>anaphylactic reactions</i>) | • Penyempitan pada batang tenggorok |
| • Tingginya kadar kalium dalam darah | • Kekurangan oksigen pada jaringan |
| • Sindrom lisis tumor | • Penurunan saturasi oksigen dalam darah |
| • Pembengkakan pada otak | • Edema pada tenggorok |
| • Pembengkakan pada lensa mata | • Kesulitan bernapas saat berbaring |
| • Perdarahan pada retina mata | • Edema pada paru |
| • Syok yang disebabkan gagal jantung | • Penyakit paru interstisial |
| • Radang kantung jantung (perikarditis) | • Kerusakan/gagal hati |
| • Detak jantung lambat (bradikardi) | • Edema pada kulit |
| • Ritme jantung yang tidak normal (<i>Gallop rhythm</i>) | • Peradangan pada selaput ginjal (glomerulonefritis) |
| • Fibrosis paru | • Gangguan pada glomerulus ginjal |
| • Distres pernapasan | • Gagal ginjal |
| • Gagal respirasi/pernapasan | • Rendahnya cairan yang ada di dalam rahim, di luar batas normal |
| | • Kelainan pembentukan ginjal pada janin |
| | • Kegagalan pembentukan paru pada janin |

Beberapa efek samping yang Anda alami bisa jadi disebabkan oleh kanker payudara yang Anda derita. Jika Anda menggunakan *trastuzumab* yang dikombinasikan dengan kemoterapi, maka gejala-gejala yang dialami bisa juga disebabkan oleh obat kemoterapi tersebut.

Jika Anda merasakan adanya suatu efek samping, segera konsultasikan dengan dokter, apoteker, atau perawat Anda.

Apabila Anda mengalami efek samping apapun, hubungi dokter, apoteker, atau perawat Anda. Hal ini termasuk semua efek samping lainnya yang tidak tercantum dalam brosur ini. Dengan melaporkan efek samping, Anda dapat membantu menyediakan informasi tambahan terkait keamanan obat ini.

Anda juga dapat melaporkan efek samping secara langsung melalui:

Pusat Farmakovigilans

c.q. Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor Impor Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor, dan Zat Adiktif

Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia

Melalui pos: Jl. Percetakan Negara No. 23, Jakarta Pusat, 10560

Email: pv-center@pom.go.id

Tel: +62-21-4244691 Ext. 1079

Website: <https://e-meso.pom.go.id/>

14. Apa tanda dan gejala overdosis serta apa yang harus dilakukan jika overdosis?

Belum terdapat pengalaman overdosis dalam penelitian yang dilakukan pada manusia. Hertumab diberikan di bawah pengawasan dokter yang berpengalaman, dokter mungkin tidak akan memberikan dalam jumlah yang berlebihan. Namun, jika mengalami efek samping apapun setelah diberikan Hertumab, beritahukan dokter atau apoteker atau perawat segera.

15. Bagaimana cara menyimpan obat ini?

Simpanlah baik-baik obat ini, jauhkan dari jangkauan anak.

Jangan sekali-kali menggunakan obat ini setelah tanggal kedaluwarsa sebagaimana tertulis pada kemasan luar serta pada label vial, setelah kata “EXP”. Tanggal kedaluwarsa adalah hari terakhir pada bulan yang tertera.

Simpan di dalam lemari es pada suhu 2–8°C.

Tetap simpan vial di dalam dus luarnya, untuk melindungi obat dari cahaya.

Jangan sekali-kali menggunakan obat ini apabila Anda melihat adanya pengotor atau terdapat perubahan warna sebelum pemberian obat.

Jangan membuang sisa atau limbah obat melalui saluran pembuangan air atau limbah rumah tangga. Tanyakan kepada apoteker Anda tentang prosedur pembuangan limbah obat-obatan yang tidak Anda gunakan lagi. Hal ini akan membantu upaya konservasi lingkungan.

Setelah rekonstitusi aseptik dengan *sterile water for injection*, stabilitas larutan yang direkonstitusi secara kimia dan fisik adalah selama 48 jam pada suhu 2°C dan 8°C.

Setelah dilarutkan dalam kantung *polypropylene* mengandung larutan NaCl 9 mg/mL (0,9%) untuk injeksi, stabilitas Hertumab secara kimia dan fisik adalah sampai dengan 7 hari pada suhu 2-8°C, dan selanjutnya 24 jam pada suhu 30°C.

Jangan bekukan larutan yang telah direkonstitusi.

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

No. Reg. 150 mg DKI2161700180A1

No. Reg. 420 mg DKI2161700180B1

Diproduksi oleh:

Shanghai Henlius Biopharmaceutical Co., Ltd., Shanghai - China

Diimpor oleh:

PT Kalbio Global Medika, Bekasi - Indonesia

Pada proses pembuatannya bersinggungan dengan bahan bersumber babi.