

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Herzuma 150 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione trastuzumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Herzuma e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Herzuma
3. Come usare Herzuma
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Herzuma
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Herzuma e a cosa serve

Herzuma contiene il principio attivo trastuzumab, che è un anticorpo monoclonale. Gli anticorpi monoclonali si legano a specifiche proteine o antigeni. Il trastuzumab è progettato per legarsi selettivamente ad un antigene chiamato recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2). HER2 è presente in grandi quantità sulla superficie di alcune cellule tumorali e ne stimola la crescita. Quando Herzuma si lega a HER2, blocca la crescita di queste cellule e ne causa la morte.

Il medico può prescrivere Herzuma per il trattamento del carcinoma mammario e gastrico quando:

- è affetto da carcinoma mammario in fase iniziale con elevati livelli di una proteina chiamata HER2.
- è affetto da un carcinoma mammario metastatico (carcinoma mammario che si è disseminato a distanza dal tumore primario) con alti livelli di HER2. Herzuma può essere prescritto in combinazione con i medicinali chemioterapici paclitaxel o docetaxel come primo trattamento per il carcinoma mammario metastatico o può essere prescritto da solo laddove altri trattamenti si sono dimostrati inefficaci. È inoltre utilizzato in associazione con medicinali chiamati inibitori dell'aromatasi per il trattamento di pazienti con elevati livelli di HER2 e carcinoma mammario metastatico con recettori ormonali positivi (carcinoma che è sensibile alla presenza degli ormoni sessuali femminili).
- è affetto da carcinoma gastrico metastatico con alti livelli di HER2, in combinazione con gli altri medicinali antitumorali capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino.

2. Cosa deve sapere prima di usare Herzuma

Non prenda Herzuma se:

- è allergico al trastuzumab, alle proteine murine (di topo), o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

- ha gravi problemi respiratori a riposo dovuti al tumore o se necessita di trattamento con ossigeno.

Avvertenze e precauzioni

Il medico la seguirà attentamente durante la terapia.

Controlli cardiaci

Il trattamento con Herzuma somministrato da solo oppure con un taxano può avere effetti sul cuore, specialmente se ha già utilizzato un'antraciclina (taxani e antracicline sono altri due tipi di medicinali usati per trattare i tumori). Gli effetti possono essere di entità da moderata a grave e possono causare la morte. La funzionalità cardiaca sarà pertanto controllata prima, durante (ogni tre mesi) e dopo (fino a due -cinque anni) il trattamento con Herzuma. Se manifesterà segni di insufficienza cardiaca (ossia l'inadeguato pompaggio del sangue da parte del cuore), può essere sottoposto a controlli più frequenti della funzionalità cardiaca (ogni sei-otto settimane), può ricevere un trattamento per l'insufficienza cardiaca o può dover interrompere il trattamento con Herzuma.

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Herzuma se:

- ha avuto insufficienza cardiaca, malattia coronarica, malattia delle valvole cardiache (soffi al cuore), elevata pressione sanguigna, se ha assunto o se sta attualmente assumendo qualsiasi medicinale per trattare la pressione sanguigna elevata.
- ha assunto o se sta attualmente assumendo un medicinale chiamato doxorubicina o epirubicina (medicinali usati per trattare i tumori). Questi medicinali (o qualsiasi altra antraciclina) possono danneggiare il muscolo cardiaco e aumentare il rischio di problemi cardiaci con l'assunzione di trastuzumab.
- soffre di mancanza di respiro, in particolar modo se sta attualmente assumendo un taxano. Trastuzumab può causare difficoltà a respirare, specialmente la prima volta che viene somministrato. Ciò può essere maggiormente grave se già soffre di mancanza di respiro. Molto raramente, pazienti con grave difficoltà nel respirare prima del trattamento sono deceduti quando hanno ricevuto trastuzumab.
- ha ricevuto altri trattamenti contro il tumore.

Se riceve il trattamento con Herzuma in associazione a qualsiasi altro medicinale usato per trattare i tumori, come paclitaxel, docetaxel, un inibitore delle aromatasi, capecitabina, 5-fluorouracile, o cisplatino, deve leggere anche il foglio illustrativo di questi medicinali.

Bambini e adolescenti

Herzuma non è raccomandato al di sotto dei 18 anni di età.

Altri medicinali e Herzuma

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Possono essere necessari fino a 7 mesi affinché Herzuma venga eliminato dal corpo. Pertanto, deve dire al medico, al farmacista o all'infermiere che le è stato somministrato Herzuma nel caso in cui inizi ad assumere qualche nuovo medicinale nei 7 mesi successivi all'interruzione della terapia.

Gravidanza

- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al

- medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere questo medicinale.
- Deve utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Herzuma e per almeno 7 mesi dopo la fine del trattamento.
 - Il medico discuterà con lei relativamente ai rischi e ai benefici dell'assunzione di Herzuma durante la gravidanza. In rari casi, è stata osservata in donne in gravidanza trattate con Herzuma una riduzione del liquido (amniotico) che circonda il bambino in sviluppo nell'utero. Questa condizione può essere dannosa per il bambino in utero ed è stata associata a una maturazione polmonare incompleta, che ha causato la morte del feto.

Allattamento

Non allatti durante il periodo di assunzione di Herzuma e nei 7 mesi successivi alla somministrazione dell'ultima dose di Herzuma in quanto Herzuma può arrivare al bambino attraverso il latte materno.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Herzuma può avere effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se durante il trattamento sviluppa sintomi quali brividi o febbre, non deve guidare veicoli o utilizzare macchinari fino a quando questi sintomi scompaiono.

3. Come usare Herzuma

Prima di iniziare il trattamento il medico determinerà la quantità di HER2 nel tumore. Soltanto i pazienti con elevati livelli di HER2 saranno trattati con Herzuma. Herzuma deve essere somministrato solo da un medico o da un infermiere. Il medico prescriverà la dose e lo schema di trattamento adatto *a lei*. La dose di Herzuma dipende dal suo peso corporeo.

Herzuma è somministrato come un'infusione endovenosa ("flebo") direttamente nelle vene. La prima dose del trattamento è somministrata in un periodo di 90 minuti e sarà tenuto in osservazione da un operatore sanitario durante la somministrazione nel caso in cui presenti qualche effetto indesiderato. Se la prima dose è ben tollerata, le dosi successive potranno esserle somministrate in un periodo di 30 minuti (vedere paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni"). Il numero di infusioni che riceverà dipenderà dalla risposta al trattamento. Il medico discuterà questo con lei.

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

In pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale, carcinoma mammario metastatico e carcinoma gastrico metastatico, Herzuma è somministrato ogni 3 settimane. Herzuma può anche essere somministrato una volta alla settimana per il trattamento del carcinoma mammario metastatico.

Se interrompe il trattamento con Herzuma

Non interrompa l'assunzione di questo medicinale senza averne prima parlato con il medico. Tutte le dosi devono essere assunte al momento giusto ogni settimana o ogni tre settimane (a seconda del suo schema di somministrazione). Questo aiuta il medicinale ad agire al meglio.

Possono essere necessari fino a 7 mesi affinché Herzuma venga eliminato dal corpo. Pertanto il medico può decidere di continuare a tenere sotto controllo la funzionalità cardiaca anche dopo aver terminato il trattamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Alcuni di questi effetti indesiderati possono essere gravi e possono richiedere il ricovero in ospedale.

Durante l'infusione di Herzuma è possibile che si verifichino reazioni come brividi, febbre ed altri sintomi simil-influenzali. Questi effetti sono molto comuni (possono colpire più di 1 persona su 10). Altri sintomi correlati all'infusione sono: nausea, vomito, dolore, aumentata tensione muscolare e tremori, mal di testa, capogiri, difficoltà respiratorie, respiro sibilante, pressione sanguigna alta o bassa, disturbi del ritmo cardiaco (palpitazioni, battito cardiaco affrettato o irregolare), gonfiore del viso o delle labbra, eruzioni cutanee e sensazione di stanchezza. Alcuni di questi sintomi possono essere gravi e alcuni pazienti sono deceduti (vedere paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni").

Questi effetti si verificano principalmente con la prima infusione endovenosa ("gocciolamento" nella vena) e durante le prime ore dopo l'inizio dell'infusione. Sono generalmente temporanei. Sarà tenuto in osservazione da un operatore sanitario durante l'infusione e per almeno sei ore dopo l'inizio della prima infusione e per due ore dall'inizio delle altre infusioni. Se manifestasse una reazione, l'infusione verrà rallentata o interrotta e le potrà essere somministrato un trattamento per contrastare gli effetti indesiderati. L'infusione può essere continuata dopo che i sintomi sono migliorati.

Occasionalmente, i sintomi iniziano più di sei ore dopo l'inizio dell'infusione. Se ciò le accadesse, contatti immediatamente il medico. Talvolta, i sintomi possono migliorare e quindi peggiorare più tardi.

Effetti indesiderati gravi

Altri effetti indesiderati possono verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento con Herzuma, non soltanto in relazione ad un'infusione. **Informi subito il medico o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:**

- Possono a volte manifestarsi problemi al cuore potenzialmente gravi durante il trattamento e, occasionalmente, dopo la sua interruzione. Essi includono indebolimento del muscolo cardiaco che può comportare insufficienza cardiaca, infiammazione del rivestimento del cuore e disturbi del ritmo cardiaco. Questi possono determinare sintomi quali affanno (anche notturno), tosse, ritenzione di liquidi (gonfiore) a livello delle gambe o delle braccia e palpitazioni (battito cardiaco accelerato o irregolare) (vedere paragrafo 2 Controlli cardiaci).

Il medico monitorerà il cuore regolarmente durante e dopo il trattamento, ma deve informare immediatamente il medico se nota qualsiasi dei sintomi di cui sopra.

- **Sindrome da lisi tumorale** (un gruppo di complicanze metaboliche che si verificano dopo il trattamento antitumorale caratterizzato da elevati livelli di potassio e fosfato nel sangue e bassi livelli di calcio nel sangue). I sintomi possono includere problemi ai reni (debolezza, fiato corto, affaticamento e stato confusionale), problemi al cuore (battito cardiaco accelerato o rallentato), convulsioni, vomito o diarrea e formicolio a livello della bocca, delle mani o dei piedi.

Se manifesta uno qualsiasi dei sintomi di cui sopra quando ha terminato il trattamento con Herzuma, deve vedere il medico e informarlo circa il precedente trattamento con Herzuma.

Effetti indesiderati molto comuni (possono colpire più di 1 persona su 10):

- infezioni
- diarrea
- stitichezza
- bruciori al petto (dispepsia)

- stanchezza
- rash cutaneo
- dolore toracico
- dolore addominale
- dolore articolare
- basse conte di globuli rossi e globuli bianchi (che aiutano a combattere le infezioni) talvolta associate a febbre
- dolore muscolare
- congiuntivite
- eccessiva lacrimazione
- perdita di sangue dal naso
- naso che cola
- perdita di capelli
- tremore
- vampate di calore
- capogiri
- problemi alle unghie
- perdita di peso
- perdita di appetito
- incapacità di dormire (insonnia)
- gusto alterato
- bassa conta piastrinica
- ecchimosi
- intorpidimento o formicolio delle dita delle mani e dei piedi
- arrossamento, gonfiore o vesciche nella bocca e/o nella gola
- dolore, gonfiore, arrossamento o intorpidimento delle mani e/o dei piedi
- affanno
- mal di testa
- tosse
- vomito
- nausea

Effetti indesiderati comuni (possono colpire fino a 1 persona su 10):

- | | |
|---|---------------------------------------|
| • reazioni allergiche | • secchezza della bocca e della pelle |
| • infezioni alla gola | • secchezza degli occhi |
| • infezioni della vescica e della cute | • sudorazione |
| • Herpes Zoster | • affaticamento e malessere |
| • infiammazione del seno | • stati ansiosi |
| • infiammazione del fegato | • depressione |
| • disturbi renali | • alterazioni del pensiero |
| • aumento del tono o tensione muscolare (ipertonìa) | • asma |
| • dolore alle braccia e/o alle gambe | • infezione polmonare |
| • eruzione cutanea pruriginosa | • disturbi polmonari |
| • sonnolenza | • mal di schiena |
| • emorroidi | • dolore al collo |
| • prurito | • dolore osseo |
| | • acne |
| | • crampi alle gambe |

Effetti indesiderati non comuni (possono colpire fino a 1 persona su 100):

- sordità
- eruzione cutanea con ponfi
- infezioni del sangue

Effetti indesiderati rari (possono colpire fino a 1 persona su 1000):

- debolezza muscolare
- ittero
- infiammazione o cicatrici nei polmoni (fibrosi)

Altri effetti indesiderati che sono stati segnalati con l'uso di Herzuma (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- anomalie o alterazioni della coagulazione del sangue
- reazioni anafilattiche
- alti livelli di potassio
- rigonfiamento del cervello
- rigonfiamento o emorragia dietro agli occhi
- shock
- rigonfiamento della membrana del cuore
- rallentamento del battito cardiaco
- ritmo cardiaco anormale
- distress respiratorio
- insufficienza respiratoria
- accumulo acuto di liquidi nei polmoni
- restringimento acuto delle vie aeree
- anormale abbassamento dei livelli di ossigeno nel sangue
- difficoltà a respirare quando distesi
- danno epatico/insufficienza epatica
- rigonfiamento della faccia, delle labbra e della gola
- insufficienza renale
- anormale abbassamento dei livelli di liquido intorno al bambino nell'utero
- insufficiente sviluppo dei polmoni del bambino nell'utero
- sviluppo anormale dei reni del bambino nell'utero

Alcuni degli effetti indesiderati che si manifestano possono essere dovuti al carcinoma. Se riceve Herzuma in combinazione con chemioterapia, alcuni di questi effetti indesiderati possono essere dovuti anche alla chemioterapia.

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Herzuma

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola esterna e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad." La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Le soluzioni da infusione devono essere utilizzate immediatamente dopo la diluizione. Non usi Herzuma se nota qualche particella o variazione del colore prima della somministrazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Herzuma

- Il principio attivo è trastuzumab. Ciascun flaconcino contiene 150 mg di trastuzumab che deve essere disciolto in 7,2 ml di acqua per preparazioni iniettabili. La soluzione risultante contiene circa 21 mg/ml di trastuzumab.
- Gli altri componenti sono L-istidina cloridrato, L-istidina, α,α -trealosio diidrato, polisorbato 20.

Descrizione dell'aspetto di Herzuma e contenuto della confezione

Herzuma è una polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa che è fornita in un flaconcino di vetro sigillato con tappo di gomma che contiene 150 mg di trastuzumab. La polvere è un pellet di colore da bianco a giallo chiaro. Ciascuna scatola contiene 1 flaconcino di polvere.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

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

България
EGIS Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 2 987 6040

Luxembourg/Luxemburg
Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

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

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

España

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

Ελλάδα

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 2063800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība
Latvija
Tāl.: +371 67613859

Malta

Medical Logistics Ltd.
Tel: +356 2755 9990

Nederland

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

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Egis Pharmaceuticals PLC Romania
Tel: + 40 21 412 0017

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

United Kingdom

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}>.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea

dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari

Conservare sempre il medicinale nella confezione originale chiusa ad una temperatura di 2°C - 8°C in frigorifero. Un flaconcino di Herzuma ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili (non fornita) rimane stabile per 7 giorni a 2°C - 8°C dopo ricostituzione e non deve essere congelato.

Attenersi alle idonee tecniche di asepsi. Ogni flaconcino di Herzuma è ricostituito con 7,2 ml di acqua per preparazioni iniettabili (non fornita). Evitare l'uso di altri solventi per la ricostituzione. Si ottengono così 7,4 ml di soluzione per dose singola, contenente circa 21 mg/ml di trastuzumab. Una eccedenza di volume pari al 4% garantisce l'aspirazione dal flaconcino della dose programmata di 150 mg.

Herzuma deve essere maneggiato con attenzione durante il procedimento di ricostituzione. L'eccessiva formazione di schiuma provocata durante la ricostituzione o l'agitazione della soluzione ricostituita di Herzuma possono determinare problemi in termini di quantità di Herzuma che può essere prelevata dal flaconcino.

Istruzioni per la ricostituzione e la diluizione:

- 1) Utilizzando una siringa sterile, iniettare lentamente 7,2 ml di acqua per preparazioni iniettabili nel flaconcino contenente Herzuma liofilizzato, dirigendo il getto verso la sostanza liofilizzata.
- 2) Fare roteare lentamente il flaconcino in modo da facilitare la ricostituzione. **NON AGITARE!**

La lieve formazione di schiuma durante la ricostituzione non è insolita. Lasciare riposare il flaconcino in posizione verticale per circa 5 minuti. Una volta ricostituito, Herzuma assume l'aspetto di una soluzione trasparente, da incolore a giallo chiaro, con totale assenza di particelle visibili.

Determinare il volume della soluzione necessaria:

- in base a una dose di carico di 4 mg di trastuzumab/kg di peso corporeo, o a una dose successiva settimanale di 2 mg di trastuzumab/kg di peso corporeo:

Volume (mL) = Peso Corporeo (kg) x dose (4 mg/kg per la dose di carico o 2 mg/kg per la dose di mantenimento)

21 (mg/ml, concentrazione di soluzione ricostituita)

- in base a una dose di carico di 8 mg di trastuzumab/kg di peso corporeo, o a una successiva dose di 6 mg di trastuzumab/kg di peso corporeo ogni 3 settimane:

Volume (mL) = Peso Corporeo (kg) x dose (8 mg/kg per la dose di carico o 6 mg/kg per la dose di mantenimento)

21 (mg/ml, concentrazione di soluzione ricostituita)

Aspirare dal flaconcino la quantità di soluzione necessaria e aggiungerla in una sacca per infusione di polivinilcloruro, di polietilene o di polipropilene contenente 250 ml di soluzione di cloruro di sodio 0,9%. Non usare soluzioni contenenti glucosio. La sacca deve essere capovolta con cautela per miscelare la soluzione al fine di evitare la formazione di schiuma. Le soluzioni per somministrazione parenterale devono essere ispezionate a vista per la presenza di eventuali particelle o alterazione della colorazione prima di essere somministrate. Una volta preparata, l'infusione deve essere somministrata immediatamente. Se diluita secondo i metodi di asepsi, può essere conservata per 24 ore (conservare a temperatura non superiore ai 30°C).

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Herzuma 420 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione trastuzumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Herzuma e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Herzuma
3. Come usare Herzuma
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Herzuma
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Herzuma e a cosa serve

Herzuma contiene il principio attivo trastuzumab, che è un anticorpo monoclonale. Gli anticorpi monoclonali si legano a specifiche proteine o antigeni. Il trastuzumab è progettato per legarsi selettivamente ad un antigene chiamato recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2). HER2 è presente in grandi quantità sulla superficie di alcune cellule tumorali e ne stimola la crescita. Quando Herzuma si lega a HER2, blocca la crescita di queste cellule e ne causa la morte.

Il medico può prescrivere Herzuma per il trattamento del carcinoma mammario e gastrico quando:

- è affetto da carcinoma mammario in fase iniziale con elevati livelli di una proteina chiamata HER2.
- è affetto da un carcinoma mammario metastatico (carcinoma mammario che si è disseminato a distanza dal tumore primario) con alti livelli di HER2. Herzuma può essere prescritto in combinazione con i medicinali chemioterapici paclitaxel o docetaxel come primo trattamento per il carcinoma mammario metastatico o può essere prescritto da solo laddove altri trattamenti si sono dimostrati inefficaci. È inoltre utilizzato in associazione con medicinali chiamati inibitori dell'aromatasi per il trattamento di pazienti con elevati livelli di HER2 e carcinoma mammario metastatico con recettori ormonali positivi (carcinoma che è sensibile alla presenza degli ormoni sessuali femminili).
- è affetto da carcinoma gastrico metastatico con alti livelli di HER2, in combinazione con gli altri medicinali antitumorali capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino.

2. Cosa deve sapere prima di usare Herzuma

Non prenda Herzuma se:

- è allergico al trastuzumab, alle proteine murine (di topo), o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

- ha gravi problemi respiratori a riposo dovuti al tumore o se necessita di trattamento con ossigeno.

Avvertenze e precauzioni

Il medico la seguirà attentamente durante la terapia.

Controlli cardiaci

Il trattamento con Herzuma somministrato da solo oppure con un taxano può avere effetti sul cuore, specialmente se ha già utilizzato un'antraciclina (taxani e antracicline sono altri due tipi di medicinali usati per trattare i tumori). Gli effetti possono essere di entità da moderata a grave e possono causare la morte. La funzionalità cardiaca sarà pertanto controllata prima, durante (ogni tre mesi) e dopo (fino a due -cinque anni) il trattamento con Herzuma. Se manifesterà segni di insufficienza cardiaca (ossia l'inadeguato pompaggio del sangue da parte del cuore), può essere sottoposto a controlli più frequenti della funzionalità cardiaca (ogni sei-otto settimane), può ricevere un trattamento per l'insufficienza cardiaca o può dover interrompere il trattamento con Herzuma.

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Herzuma se:

- ha avuto insufficienza cardiaca, malattia coronarica, malattia delle valvole cardiache (soffi al cuore), elevata pressione sanguigna, se ha assunto o se sta attualmente assumendo qualsiasi medicinale per trattare la pressione sanguigna elevata.
- ha assunto o se sta attualmente assumendo un medicinale chiamato doxorubicina o epirubicina (medicinali usati per trattare i tumori). Questi medicinali (o qualsiasi altra antraciclina) possono danneggiare il muscolo cardiaco e aumentare il rischio di problemi cardiaci con l'assunzione di trastuzumab.
- soffre di mancanza di respiro, in particolar modo se sta attualmente assumendo un taxano. Trastuzumab può causare difficoltà a respirare, specialmente la prima volta che viene somministrato. Ciò può essere maggiormente grave se già soffre di mancanza di respiro. Molto raramente, pazienti con grave difficoltà nel respirare prima del trattamento sono deceduti quando hanno ricevuto trastuzumab.
- ha ricevuto altri trattamenti contro il tumore.

Se riceve il trattamento con Herzuma in associazione a qualsiasi altro medicinale usato per trattare i tumori, come paclitaxel, docetaxel, un inibitore delle aromatasi, capecitabina, 5-fluorouracile, o cisplatino, deve leggere anche il foglio illustrativo di questi medicinali.

Bambini e adolescenti

Herzuma non è raccomandato al di sotto dei 18 anni di età.

Altri medicinali e Herzuma

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Possono essere necessari fino a 7 mesi affinché Herzuma venga eliminato dal corpo. Pertanto, deve dire al medico, al farmacista o all'infermiere che le è stato somministrato Herzuma nel caso in cui inizi ad assumere qualche nuovo medicinale nei 7 mesi successivi all'interruzione della terapia.

Gravidanza

- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al

- medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere questo medicinale.
- Deve utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Herzuma e per almeno 7 mesi dopo la fine del trattamento.
 - Il medico discuterà con lei relativamente ai rischi e ai benefici dell'assunzione di Herzuma durante la gravidanza. In rari casi, è stata osservata in donne in gravidanza trattate con Herzuma una riduzione del liquido (amniotico) che circonda il bambino in sviluppo nell'utero. Questa condizione può essere dannosa per il bambino in utero ed è stata associata a una maturazione polmonare incompleta, che ha causato la morte del feto.

Allattamento

Non allatti durante il periodo di assunzione di Herzuma e nei 7 mesi successivi alla somministrazione dell'ultima dose di Herzuma in quanto Herzuma può arrivare al bambino attraverso il latte materno.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Herzuma può avere effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se durante il trattamento sviluppa sintomi quali brividi o febbre, non deve guidare veicoli o utilizzare macchinari fino a quando questi sintomi scompaiono.

3. Come usare Herzuma

Prima di iniziare il trattamento il medico determinerà la quantità di HER2 nel tumore. Soltanto i pazienti con elevati livelli di HER2 saranno trattati con Herzuma. Herzuma deve essere somministrato solo da un medico o da un infermiere. Il medico prescriverà la dose e lo schema di trattamento adatto *a lei*. La dose di Herzuma dipende dal suo peso corporeo.

Herzuma è somministrato come un'infusione endovenosa ("flebo") direttamente nelle vene. La prima dose del trattamento è somministrata in un periodo di 90 minuti e sarà tenuto in osservazione da un operatore sanitario durante la somministrazione nel caso in cui presenti qualche effetto indesiderato. Se la prima dose è ben tollerata, le dosi successive potranno esserle somministrate in un periodo di 30 minuti (vedere paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni"). Il numero di infusioni che riceverà dipenderà dalla risposta al trattamento. Il medico discuterà questo con lei.

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

In pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale, carcinoma mammario metastatico e carcinoma gastrico metastatico, Herzuma è somministrato ogni 3 settimane. Herzuma può anche essere somministrato una volta alla settimana per il trattamento del carcinoma mammario metastatico.

Se interrompe il trattamento con Herzuma

Non interrompa l'assunzione di questo medicinale senza averne prima parlato con il medico. Tutte le dosi devono essere assunte al momento giusto ogni settimana o ogni tre settimane (a seconda del suo schema di somministrazione). Questo aiuta il medicinale ad agire al meglio.

Possono essere necessari fino a 7 mesi affinché Herzuma venga eliminato dal corpo. Pertanto il medico può decidere di continuare a tenere sotto controllo la funzionalità cardiaca anche dopo aver terminato il trattamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Alcuni di questi effetti indesiderati possono essere gravi e possono richiedere il ricovero in ospedale.

Durante l'infusione di Herzuma è possibile che si verifichino reazioni come brividi, febbre ed altri sintomi simil-influenzali. Questi effetti sono molto comuni (possono colpire più di 1 persona su 10). Altri sintomi correlati all'infusione sono: nausea, vomito, dolore, aumentata tensione muscolare e tremori, mal di testa, capogiri, difficoltà respiratorie, respiro sibilante, pressione sanguigna alta o bassa, disturbi del ritmo cardiaco (palpitazioni, battito cardiaco affrettato o irregolare), gonfiore del viso o delle labbra, eruzioni cutanee e sensazione di stanchezza. Alcuni di questi sintomi possono essere gravi e alcuni pazienti sono deceduti (vedere paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni").

Questi effetti si verificano principalmente con la prima infusione endovenosa ("gocciolamento" nella vena) e durante le prime ore dopo l'inizio dell'infusione. Sono generalmente temporanei. Sarà tenuto in osservazione da un operatore sanitario durante l'infusione e per almeno sei ore dopo l'inizio della prima infusione e per due ore dall'inizio delle altre infusioni. Se manifestasse una reazione, l'infusione verrà rallentata o interrotta e le potrà essere somministrato un trattamento per contrastare gli effetti indesiderati. L'infusione può essere continuata dopo che i sintomi sono migliorati.

Occasionalmente, i sintomi iniziano più di sei ore dopo l'inizio dell'infusione. Se ciò le accadesse, contatti immediatamente il medico. Talvolta, i sintomi possono migliorare e quindi peggiorare più tardi.

Effetti indesiderati gravi

Altri effetti indesiderati possono verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento con Herzuma, non soltanto in relazione ad un'infusione. **Informi subito il medico o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:**

- Possono a volte manifestarsi problemi al cuore potenzialmente gravi durante il trattamento e, occasionalmente, dopo la sua interruzione. Essi includono indebolimento del muscolo cardiaco che può comportare insufficienza cardiaca, infiammazione del rivestimento del cuore e disturbi del ritmo cardiaco. Questi possono determinare sintomi quali affanno (anche notturno), tosse, ritenzione di liquidi (gonfiore) a livello delle gambe o delle braccia e palpitazioni (battito cardiaco accelerato o irregolare) (vedere paragrafo 2 Controlli cardiaci).

Il medico monitorerà il cuore regolarmente durante e dopo il trattamento, ma deve informare immediatamente il medico se nota qualsiasi dei sintomi di cui sopra.

- **Sindrome da lisi tumorale** (un gruppo di complicanze metaboliche che si verificano dopo il trattamento antitumorale caratterizzato da elevati livelli di potassio e fosfato nel sangue e bassi livelli di calcio nel sangue). I sintomi possono includere problemi ai reni (debolezza, fiato corto, affaticamento e stato confusionale), problemi al cuore (battito cardiaco accelerato o rallentato), convulsioni, vomito o diarrea e formicolio a livello della bocca, delle mani o dei piedi.

Se manifesta uno qualsiasi dei sintomi di cui sopra quando ha terminato il trattamento con Herzuma, deve vedere il medico e informarlo circa il precedente trattamento con Herzuma.

Effetti indesiderati molto comuni (possono colpire più di 1 persona su 10):

- infezioni
- diarrea
- stitichezza
- bruciori al petto (dispepsia)

- stanchezza
- rash cutaneo
- dolore toracico
- dolore addominale
- dolore articolare
- basse conte di globuli rossi e globuli bianchi (che aiutano a combattere le infezioni) talvolta associate a febbre
- dolore muscolare
- congiuntivite
- eccessiva lacrimazione
- perdita di sangue dal naso
- naso che cola
- perdita di capelli
- tremore
- vampate di calore
- capogiri
- problemi alle unghie
- perdita di peso
- perdita di appetito
- incapacità di dormire (insonnia)
- gusto alterato
- bassa conta piastrinica
- ecchimosi
- intorpidimento o formicolio delle dita delle mani e dei piedi
- arrossamento, gonfiore o vesciche nella bocca e/o nella gola
- dolore, gonfiore, arrossamento o intorpidimento delle mani e/o dei piedi
- affanno
- mal di testa
- tosse
- vomito
- nausea

Effetti indesiderati comuni (possono colpire fino a 1 persona su 10):

- | | |
|---|---------------------------------------|
| • reazioni allergiche | • secchezza della bocca e della pelle |
| • infezioni alla gola | • secchezza degli occhi |
| • infezioni della vescica e della cute | • sudorazione |
| • Herpes Zoster | • affaticamento e malessere |
| • infiammazione del seno | • stati ansiosi |
| • infiammazione del fegato | • depressione |
| • disturbi renali | • alterazioni del pensiero |
| • aumento del tono o tensione muscolare (ipertonìa) | • asma |
| • dolore alle braccia e/o alle gambe | • infezione polmonare |
| • eruzione cutanea pruriginosa | • disturbi polmonari |
| • sonnolenza | • mal di schiena |
| • emorroidi | • dolore al collo |
| • prurito | • dolore osseo |
| | • acne |
| | • crampi alle gambe |

Effetti indesiderati non comuni (possono colpire fino a 1 persona su 100):

- sordità
- eruzione cutanea con ponfi
- infezioni del sangue

Effetti indesiderati rari (possono colpire fino a 1 persona su 1000):

- debolezza muscolare
- ittero
- infiammazione o cicatrici nei polmoni (fibrosi)

Altri effetti indesiderati che sono stati segnalati con l'uso di Herzuma (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- anomalie o alterazioni della coagulazione del sangue
- reazioni anafilattiche
- alti livelli di potassio
- rigonfiamento del cervello
- rigonfiamento o emorragia dietro agli occhi
- shock
- rigonfiamento della membrana del cuore
- rallentamento del battito cardiaco
- ritmo cardiaco anormale
- distress respiratorio
- insufficienza respiratoria
- accumulo acuto di liquidi nei polmoni
- restringimento acuto delle vie aeree
- anormale abbassamento dei livelli di ossigeno nel sangue
- difficoltà a respirare quando distesi
- danno epatico/insufficienza epatica
- rigonfiamento della faccia, delle labbra e della gola
- insufficienza renale
- anormale abbassamento dei livelli di liquido intorno al bambino nell'utero
- insufficiente sviluppo dei polmoni del bambino nell'utero
- sviluppo anormale dei reni del bambino nell'utero

Alcuni degli effetti indesiderati che si manifestano possono essere dovuti al carcinoma. Se riceve Herzuma in combinazione con chemioterapia, alcuni di questi effetti indesiderati possono essere dovuti anche alla chemioterapia.

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Herzuma

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola esterna e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad." La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Le soluzioni da infusione devono essere utilizzate immediatamente dopo la diluizione. Non usi Herzuma se nota qualche particella o variazione del colore prima della somministrazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Herzuma

- Il principio attivo è trastuzumab. Ciascun flaconcino contiene 420 mg di trastuzumab che deve essere disciolto in 20 ml di acqua per preparazioni iniettabili. La soluzione risultante contiene circa 21 mg/ml di trastuzumab.
- Gli altri componenti sono L-istidina cloridrato, L-istidina, α,α -trealosio diidrato, polisorbato 20.

Descrizione dell'aspetto di Herzuma e contenuto della confezione

Herzuma è una polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa che è fornita in un flaconcino di vetro sigillato con tappo di gomma che contiene 420 mg di trastuzumab. La polvere è un pellet di colore da bianco a giallo chiaro. Ciascuna scatola contiene 1 flaconcino di polvere.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

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

България
EGIS Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 2 987 6040

Luxembourg/Luxemburg
Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

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

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

España

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

Ελλάδα

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 2063800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība
Latvija
Tāl.: +371 67613859

Malta

Medical Logistics Ltd.
Tel: +356 2755 9990

Nederland

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

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Egis Pharmaceuticals PLC Romania
Tel: + 40 21 412 0017

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

United Kingdom

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}>.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea

dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>

Agenzia Italiana del Farmaco

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari

Conservare sempre il medicinale nella confezione originale chiusa ad una temperatura di 2°C - 8°C in frigorifero. Un flaconcino di Herzuma ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili (non fornita) rimane stabile per 7 giorni a 2°C - 8°C dopo ricostituzione e non deve essere congelato.

Attenersi alle idonee tecniche di asepsi. Ogni flaconcino di Herzuma è ricostituito con 20 ml di acqua per preparazioni iniettabili (non fornita). Evitare l'uso di altri solventi per la ricostituzione. La soluzione ricostituita contiene circa 21 mg / ml di trastuzumab e fornisce una soluzione da 20 ml (420 mg di trastuzumab) per uso monodose. Una eccedenza di volume pari al 4% garantisce l'aspirazione dal flaconcino della dose programmata di 420 mg.

Herzuma deve essere maneggiato con attenzione durante il procedimento di ricostituzione. L'eccessiva formazione di schiuma provocata durante la ricostituzione o l'agitazione della soluzione ricostituita di Herzuma possono determinare problemi in termini di quantità di Herzuma che può essere prelevata dal flaconcino.

Istruzioni per la ricostituzione e la diluizione:

- 1) Utilizzando una siringa sterile, iniettare lentamente 20 ml di acqua per preparazioni iniettabili nel flaconcino contenente Herzuma liofilizzato, dirigendo il getto verso la sostanza liofilizzata.
- 2) Fare roteare lentamente il flaconcino in modo da facilitare la ricostituzione. **NON AGITARE!**

La lieve formazione di schiuma durante la ricostituzione non è insolita. Lasciare riposare il flaconcino in posizione verticale per circa 5 minuti. Una volta ricostituito, Herzuma assume l'aspetto di una soluzione trasparente, da incolore a giallo chiaro, con totale assenza di particelle visibili.

Determinare il volume della soluzione necessaria:

- in base a una dose di carico di 4 mg di trastuzumab/kg di peso corporeo, o a una dose successiva settimanale di 2 mg di trastuzumab/kg di peso corporeo:

Volume (mL) = Peso Corporeo (kg) x dose (4 mg/kg per la dose di carico o 2 mg/kg per la dose di mantenimento)

21 (mg/ml, concentrazione di soluzione ricostituita)

- in base a una dose di carico di 8 mg di trastuzumab/kg di peso corporeo, o a una successiva dose di 6 mg di trastuzumab/kg di peso corporeo ogni 3 settimane:

Volume (mL) = Peso Corporeo (kg) x dose (8 mg/kg per la dose di carico o 6 mg/kg per la dose di mantenimento)

21 (mg/ml, concentrazione di soluzione ricostituita)

Aspirare dal flaconcino la quantità di soluzione necessaria e aggiungerla in una sacca per infusione di polivinilcloruro, di polietilene o di polipropilene contenente 250 ml di soluzione di cloruro di sodio 0,9%. Non usare soluzioni contenenti glucosio. La sacca deve essere capovolta con cautela per miscelare la soluzione al fine di evitare la formazione di schiuma. Le soluzioni per somministrazione parenterale devono essere ispezionate a vista per la presenza di eventuali particelle o alterazione della colorazione prima di essere somministrate. Una volta preparata, l'infusione deve essere somministrata immediatamente. Se diluita secondo i metodi di asepsi, può essere conservata per 24 ore (conservare a temperatura non superiore ai 30°C).

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Agenzia Italiana del Farmaco

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per trastuzumab, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) sono le seguenti:

Sebbene il numero di casi identificati da una ricerca del database di sicurezza e in grado di soddisfare i criteri di diagnosi del Cairo-Bishop sia basso, si ritiene che non sia possibile escludere un effetto di trastuzumab sullo sviluppo della sindrome da lisi tumorale (TLS). Sebbene ci siano alcune limitazioni nell'utilizzo dei criteri di Cairo-Bishop per la diagnosi, che portano a sottostimare il numero di casi, l'aggiornamento delle Informazioni sul prodotto per includere TLS con una frequenza non nota è approvato, poiché trastuzumab è un potente mediatore della citotossicità anticorpo dipendente cellulo-mediata (ADCC). Pertanto, dal meccanismo d'azione c'è evidenza che trastuzumab può causare la sindrome da lisi tumorale. Un caso di sindrome da lisi tumorale con la somministrazione di trastuzumab in monoterapia fornisce ulteriore sostegno.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su trastuzumab il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente trastuzumab sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.