

BILAG I
PRODUKTRESUME

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zercepac 150 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Den rekonstituerede opløsning indeholder 21 mg/ml trastuzumab.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Hvidt til svagt gult frysetørret pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Brystkræft

Metastatisk brystkræft

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

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

Tidlig brystkræft

Zercepac er indiceret til behandling af voksne patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft.

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

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

Metastatisk ventrikelkræft

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

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

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

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

Zercepac intravenøs formulering er ikke beregnet til subkutan administration og må kun administreres ved intravenøs infusion.

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

Dosering

Metastatisk brystkræft

3-ugers doseringsregime

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

Ugentligt doseringsregime

Den anbefalede initiale støddosis af Zercepac er 4 mg/kg legemsvægt. Den anbefalede ugentlige vedligeholdelsesdosis af Zercepac er 2 mg/kg legemsvægt og påbegyndes én uge efter støddosis.

Administration i kombination med paclitaxel eller docetaxel

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

Administration i kombination med en aromatasehæmmer

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

Tidlig brystkræft

3-ugers og ugentligt doseringsregime

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

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

Se pkt. 5.1 for dosering ved kombinationskemoterapi.

Metastatisk ventrikelkræft

3-ugers doseringsregime

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

Brystkræft og ventrikelkræft

Behandlingsvarighed

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

Dosisreduktion

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

Hvis venstre ventrikel ejektionsfraktions (LVEF)-procent falder ≥ 10 point fra *baseline* OG til under 50 %, skal behandlingen afbrydes, og LVEF-vurdering gentages inden for ca. 3 uger. Hvis LVEF ikke er forbedret eller er faldet yderligere, eller hvis der er udviklet symptomatisk kongestiv hjerteinsufficiens, bør seponering af Zercepac kraftigt overvejes, medmindre behandlingsfordelene for den enkelte patient vurderes at opveje risici. Sådanne patienter bør henvises til en kardiolog med henblik på vurdering og opfølgning.

Manglende doser

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

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

Specielle populationer

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

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at bruge Zercepac i den pædiatriske population.

Administration

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarhed af biologiske lægemidler bør handelsnavnet og batchnummeret af det administrerede præparat tydeligt registreres.

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

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

Kardiel dysfunktion

Generelle overvejelser

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

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

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

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

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

Symptomatisk hjerteinsufficiens opstået under behandling med Zercepac bør behandles med standardbehandling af kongestiv hjerteinsufficiens. De fleste patienter, som udviklede kongestiv hjerteinsufficiens eller asymptomatisk kardiel dysfunktion i de pivotale studier, opnåede en bedring med standardbehandling af kongestiv hjerteinsufficiens bestående af en ACE-hæmmer eller angiotensin II receptor-antagonist og en betablokker. Størstedelen af patienterne med kardielle symptomer og evidens på en klinisk fordel af trastuzumab-behandling fortsatte behandlingen uden yderligere kliniske kardielle hændelser.

Metastatisk brystkræft

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

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

Tidlig brystkræft

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

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

Adjuverende behandling

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

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

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

Neoadjuverende-adjuverende behandling

Hos patienter med tidlig brystkræft, som er egnede til neoadjuverende-adjuverende behandling, bør Zercepac kun bruges samtidig med antracykliner hos kemoterapi-naive patienter og kun i regimer med lave antracyklindoser dvs. maksimale kumulative doser af doxorubicin 180 mg/m² eller epirubicin 360 mg/m².

Hvis patienterne er blevet behandlet samtidigt med et fuldt forløb af lavdosis-antracykliner og Zercepac i et neoadjuverende behandlingsregime, bør yderligere cytotoxisk kemoterapi ikke gives

efter operation. I andre situationer baseres beslutningen om behov for yderligere cytotoxisk kemoterapi på individuelle faktorer.

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

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

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

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

Den kliniske erfaring er begrænset hos patienter over 65 år.

Infusionsrelaterede reaktioner og overfølsomhed

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

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

Pulmonale hændelser

Efter markedsføringen er der rapporteret om alvorlige pulmonale bivirkninger ved anvendelse af trastuzumab (se pkt. 4.8). Disse bivirkninger har nogle gange haft letal udgang. Desuden er der rapporteret om tilfælde af interstitiel lungesygdom inklusive lungeinfiltrater, akut respiratorisk distress syndrom, pneumoni, pleuraeffusion, åndedrætsbesvær, akut lungeødem og respirationsinsufficiens. Risikofaktorer for interstitiel lungesygdom omfatter tidligere eller samtidig behandling med andre anti-neoplastiske stoffer, som er kendt for at være forbundet med interstitiel lungesygdom, såsom taxaner, gemcitabin og vinorelbin, og strålebehandling. Disse hændelser kan optræde som en del af en infusionsrelateret reaktion eller med forsinket frembrud. Patienter, som oplever hviledyspnø på grund af komplikationer fra avanceret malignitet og co-morbiditet, har muligvis forhøjet risiko for pulmonale hændelser. Disse patienter bør derfor ikke behandles med Zercepac (se pkt. 4.3). Der skal udvises forsigtighed ved pneumonitis specielt hos patienter, der samtidig bliver behandlet med taxaner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

Trastuzumabs påvirkning af andre antineoplastiske stoffers farmakokinetik

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

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

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

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

Antineoplastiske stoffers påvirkning af trastuzumabs farmakokinetik

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

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

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

Samtidig administration af anastrozol synes ikke at påvirke trastuzumabs farmakokinetik.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

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

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Zercepac påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8). Patienter, som oplever infusionsrelaterede symptomer (se pkt. 4.4), skal rådes til ikke at køre bil og betjene maskiner, før symptomerne er aftaget.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

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

Tabel over bivirkninger

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

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

Alle inkluderede termer er baseret på den højeste procent set i de pivotale kliniske studier. Termer rapporteret efter markedsføringen er ligeledes inkluderet i tabel 1.

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

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

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
• Nervesystemet	• ¹ Tremor	• Meget almindelig
	• Svimmelhed	• Meget almindelig
	• Hovedpine	• Meget almindelig
	• Paræstesi	• Meget almindelig
	• Smagsforstyrrelser	• Meget almindelig
	• Perifer neuropati	• Almindelig
	• Hypertoni	• Almindelig
	• Døsighed	• Almindelig
	• Ataksi	• Almindelig
	• Pareser	• Sjælden
	• Hjerneødem	• Ikke kendt
• Øjne	• Konjunktivitis	• Meget almindelig
	• Øget tåreflåd	• Meget almindelig
	• Tørre øjne	• Almindelig
	• Papilødem	• Ikke kendt
	• Retinal blødning	• Ikke kendt
• Øre og labyrint	• Døvhed	• Ikke almindelig
• Hjerter	• ¹ Formindsket blodtryk	• Meget almindelig
	• ¹ Forhøjet blodtryk	• Meget almindelig
	• ¹ Uregelmæssig hjerteslag	• Meget almindelig
	• ¹ Hjertebanken	• Meget almindelig
	• ¹ Hjerteflagren	• Meget almindelig
	• Nedsat ejektionsfraktion*	• Meget almindelig
	• ⁺ Hjerteinsufficiens (kongestiv)	• Almindelig (2 %)
	• ⁺¹ Supraventrikulær takyarytmi	• Almindelig
	• Kardiomyopati	• Almindelig
	• Perikardial effusion	• Ikke almindelig
	• Kardiogent shock	• Ikke kendt
	• Pericarditis	• Ikke kendt
	• Bradykardi	• Ikke kendt
	• Galloperende rytme til stede	• Ikke kendt
• Vaskulære sygdomme	• Hedeture	• Meget almindelig
	• ⁺¹ Hypotension	• Almindelig
	• Vasodilatation	• Almindelig

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed	
<ul style="list-style-type: none"> • Luftveje, thorax og mediastinum 	<ul style="list-style-type: none"> • ⁺¹Hvæsende vejrtrækning 	<ul style="list-style-type: none"> • Meget almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> • ⁺Dyspnø 	<ul style="list-style-type: none"> • Meget almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Hoste 	<ul style="list-style-type: none"> • Meget almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Epistaxis 	<ul style="list-style-type: none"> • Meget almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Rinoré 	<ul style="list-style-type: none"> • Meget almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> • ⁺Pneumoni 	<ul style="list-style-type: none"> • Almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Astma 	<ul style="list-style-type: none"> • Almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Lungesygdomme 	<ul style="list-style-type: none"> • Almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> • ⁺Pleuraeffusion 	<ul style="list-style-type: none"> • Almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Sjælden 	
	<ul style="list-style-type: none"> • ⁺Pulmonal fibrose 	<ul style="list-style-type: none"> • Ikke kendt 	
	<ul style="list-style-type: none"> • ⁺Åndedrætsbesvær 	<ul style="list-style-type: none"> • Ikke kendt 	
	<ul style="list-style-type: none"> • ⁺Respirationsinsufficiens 	<ul style="list-style-type: none"> • Ikke kendt 	
	<ul style="list-style-type: none"> • ⁺Lungeinfiltrater 	<ul style="list-style-type: none"> • Ikke kendt 	
	<ul style="list-style-type: none"> • ⁺Akut lungeødem 	<ul style="list-style-type: none"> • Ikke kendt 	
	<ul style="list-style-type: none"> • ⁺Akut respiratorisk distress syndrom 	<ul style="list-style-type: none"> • Ikke kendt 	
	<ul style="list-style-type: none"> • ⁺Bronkospasmer 	<ul style="list-style-type: none"> • Ikke kendt 	
	<ul style="list-style-type: none"> • ⁺Hypoksi 	<ul style="list-style-type: none"> • Ikke kendt 	
	<ul style="list-style-type: none"> • ⁺Nedsat iltmætning 	<ul style="list-style-type: none"> • Ikke kendt 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Mave-tarm-kanalen 	<ul style="list-style-type: none"> • Laryngeal ødem 	<ul style="list-style-type: none"> • Ikke kendt
		<ul style="list-style-type: none"> • Ortopnø 	<ul style="list-style-type: none"> • Ikke kendt
<ul style="list-style-type: none"> • Lungeødem 		<ul style="list-style-type: none"> • Ikke kendt 	
<ul style="list-style-type: none"> • Interstitiel lungesygdom 		<ul style="list-style-type: none"> • Ikke kendt 	
<ul style="list-style-type: none"> • Diarré 		<ul style="list-style-type: none"> • Meget almindelig 	
<ul style="list-style-type: none"> • Opkastning 		<ul style="list-style-type: none"> • Meget almindelig 	
<ul style="list-style-type: none"> • Kvalme 		<ul style="list-style-type: none"> • Meget almindelig 	
<ul style="list-style-type: none"> • ¹Opsvulmede læber 		<ul style="list-style-type: none"> • Meget almindelig 	
<ul style="list-style-type: none"> • Abdominale smerter 		<ul style="list-style-type: none"> • Meget almindelig 	
<ul style="list-style-type: none"> • Dyspepsi 		<ul style="list-style-type: none"> • Meget almindelig 	
<ul style="list-style-type: none"> • Forstoppelse 		<ul style="list-style-type: none"> • Meget almindelig 	
<ul style="list-style-type: none"> • Lever og galdeveje 	<ul style="list-style-type: none"> • Stomatitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Meget almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Hæmorrider 	<ul style="list-style-type: none"> • Almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Mundtørhed 	<ul style="list-style-type: none"> • Almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatocellulær skade 	<ul style="list-style-type: none"> • Almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Ømhed i leveren 	<ul style="list-style-type: none"> • Almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Gulsot 	<ul style="list-style-type: none"> • Sjælden 	

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed	
	<ul style="list-style-type: none"> Leverinsufficiens 	<ul style="list-style-type: none"> Ikke kendt 	
<ul style="list-style-type: none"> Hud og subkutane væv 	<ul style="list-style-type: none"> Erytem 	<ul style="list-style-type: none"> Meget almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> Udslæt 	<ul style="list-style-type: none"> Meget almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> ¹Opsvulmet ansigt 	<ul style="list-style-type: none"> Meget almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> Alopeci 	<ul style="list-style-type: none"> Meget almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> Neglesygdomme 	<ul style="list-style-type: none"> Meget almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> Palmoplantar erythrodysestesi-syndrom 	<ul style="list-style-type: none"> Meget almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> Acne 	<ul style="list-style-type: none"> Almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> Tør hud 	<ul style="list-style-type: none"> Almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> Ekkymose 	<ul style="list-style-type: none"> Almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> Hyperhidrose 	<ul style="list-style-type: none"> Almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> Makulopapuløst udslæt 	<ul style="list-style-type: none"> Almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> Kløe 	<ul style="list-style-type: none"> Almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> Skøre negle 	<ul style="list-style-type: none"> Almindelig 	
		<ul style="list-style-type: none"> Dermatitis 	<ul style="list-style-type: none"> Almindelig
		<ul style="list-style-type: none"> Urticaria 	<ul style="list-style-type: none"> Ikke almindelig
		<ul style="list-style-type: none"> Angioødem 	<ul style="list-style-type: none"> Ikke kendt
<ul style="list-style-type: none"> Knogler, led, muskler og bindevæv 	<ul style="list-style-type: none"> Artralgi 	<ul style="list-style-type: none"> Meget almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> ¹Muskelstivhed 	<ul style="list-style-type: none"> Meget almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> Myalgi 	<ul style="list-style-type: none"> Meget almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> Artrit 	<ul style="list-style-type: none"> Almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> Rygsmærter 	<ul style="list-style-type: none"> Almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> Knoglesmerter 	<ul style="list-style-type: none"> Almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> Muskelkramper 	<ul style="list-style-type: none"> Almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> Nakkesmerter 	<ul style="list-style-type: none"> Almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> Ekstremitetersmerter 	<ul style="list-style-type: none"> Almindelig 	
<ul style="list-style-type: none"> Nyrer og urinveje 	<ul style="list-style-type: none"> Nyresygdomme 	<ul style="list-style-type: none"> Almindelig 	
	<ul style="list-style-type: none"> Membranøs glomerulonephritis 	<ul style="list-style-type: none"> Ikke kendt 	
	<ul style="list-style-type: none"> Glomerulonefropati 	<ul style="list-style-type: none"> Ikke kendt 	
	<ul style="list-style-type: none"> Nyreinsufficiens 	<ul style="list-style-type: none"> Ikke kendt 	
<ul style="list-style-type: none"> Graviditet, puerperium og den perinatale periode 	<ul style="list-style-type: none"> Oligohydramnios 	<ul style="list-style-type: none"> Ikke kendt 	
	<ul style="list-style-type: none"> Renal hypoplasi 	<ul style="list-style-type: none"> Ikke kendt 	
	<ul style="list-style-type: none"> Pulmonal hypoplasi 	<ul style="list-style-type: none"> Ikke kendt 	
<ul style="list-style-type: none"> Det reproduktive system og mammae 	<ul style="list-style-type: none"> Brystinflammation/mastitis 	<ul style="list-style-type: none"> Almindelig 	

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
<ul style="list-style-type: none"> • Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet 	<ul style="list-style-type: none"> • Asteni 	<ul style="list-style-type: none"> • Meget almindelig
	<ul style="list-style-type: none"> • Brystsmerter 	<ul style="list-style-type: none"> • Meget almindelig
	<ul style="list-style-type: none"> • Kulderystelser 	<ul style="list-style-type: none"> • Meget almindelig
	<ul style="list-style-type: none"> • Træthed 	<ul style="list-style-type: none"> • Meget almindelig
	<ul style="list-style-type: none"> • Influenzalignende symptomer 	<ul style="list-style-type: none"> • Meget almindelig
	<ul style="list-style-type: none"> • Infusionsrelateret reaktion 	<ul style="list-style-type: none"> • Meget almindelig
	<ul style="list-style-type: none"> • Smerter 	<ul style="list-style-type: none"> • Meget almindelig
	<ul style="list-style-type: none"> • Pyreksi 	<ul style="list-style-type: none"> • Meget almindelig
	<ul style="list-style-type: none"> • Slimhindeinflammation 	<ul style="list-style-type: none"> • Meget almindelig
	<ul style="list-style-type: none"> • Perifere ødemer 	<ul style="list-style-type: none"> • Meget almindelig
	<ul style="list-style-type: none"> • Utilpashed 	<ul style="list-style-type: none"> • Almindelig
	<ul style="list-style-type: none"> • Ødemer 	<ul style="list-style-type: none"> • Almindelig
<ul style="list-style-type: none"> • Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer 	<ul style="list-style-type: none"> • Kontusion 	<ul style="list-style-type: none"> • Almindelig

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

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

* Observeret ved kombinationsbehandling efter antracykliner og kombineret med taxaner.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Kardiel dysfunktion

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

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

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

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

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

Infusionsreaktioner, allergilignende reaktioner og overfølsomhed

Det estimeres, at ca. 40 % af patienterne, som bliver behandlet med trastuzumab, vil opleve infusionsrelaterede reaktioner i en eller anden form. Størstedelen af infusionsrelaterede reaktioner er dog milde til moderate i styrke (NCI-CTC klassificeringssystem) og plejer at opstå tidligt i behandlingen, det vil sige under infusion nummer et, to og tre og formindskes i hyppighed ved efterfølgende infusioner. Reaktionerne inkluderer, kulderystelser, feber, dyspnø, hypotension, hvæsende vejrtrækning, bronkospasmer, takykardi, nedsat iltmætning, åndedrætsbesvær, udslæt, kvalme, opkastning og hovedpine (se pkt. 4.4). Hyppigheden af infusionsrelaterede reaktioner af alle grader varierede mellem studierne afhængigt af indikation og metode til dataindsamling og afhængigt af, om trastuzumab blev givet samtidig med kemoterapi eller som monoterapi.

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

Der er observeret anafylaktoide reaktioner i isolerede tilfælde.

Hæmatotoksicitet

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

Pulmonale bivirkninger

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

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

Immunogenicitet

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

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

Der er ikke tilgængelige immunogenicitetsdata for trastuzumab ved ventrikelkræft.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering i humane kliniske studier. I de kliniske studier er der ikke givet enkelt-doser over 10 mg/kg af Zercepac alene. I et klinisk studie med patienter der havde metastatisk ventrikelkræft blev en vedligeholdelsesdosis på 10 mg/kg i 3-ugers intervaller efter en støddosis på 8 mg/kg undersøgt. Doser op til dette niveau var veltolereret.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Zercepac er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagentur's hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

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

Virkningsmekanisme

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

Detektion af overekspression af HER2 eller genamplifikation af HER2

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

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

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

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

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

Score	Farvningsmønstre	Vurdering af HER2-overekspression
0	Der ses ingen farvning eller membranfarvning ses i < 10 % af tumorcellerne.	Negativ
1+	Svag/lige akkurat synlig membranfarvning detekteres i > 10 % af tumorcellerne. Cellerne farves kun i dele af membranen.	Negativ
2+	En svag til moderat fuldstændig membranfarvning detekteres i > 10 % af tumorcellerne.	Tvetydig
3+	Stærk, fuldstændig membranfarvning detekteres i > 10 % af tumorcellerne.	Positiv

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Score	Kirurgisk prøve – farvningsmønstre	Biopsi prøve - farvningsmønstre	Vurdering af HER2-overekspression
0	Ingen reaktivitet eller membranøs reaktivitet i < 10 % af tumorcellerne	Ingen reaktivitet eller membranøs reaktivitet i nogen tumorcelle	Negative
1+	En svag/lige akkurat synlig membranøs reaktivitet i \geq 10 % af tumorcellerne; cellerne er kun reaktive i dele af deres membran	Tumorcellegruppe med en svag/lige akkurat synlig membranøs reaktivitet uden hensyntagen til procentdelen af farvede tumorceller	Negativ
2+	En svag til moderat komplet, basolateral eller lateral membranøs reaktivitet i \geq 10 % af tumorcellerne	Tumorcellegruppe med en svag til moderat komplet, basolateral eller lateral membranøs reaktivitet uden hensyntagen til procentdelen af farvede tumorceller	Tvetydig
3+	Stærk komplet, basolateral eller lateral membranøs reaktivitet i \geq 10 % af tumorcellerne	Tumorcellegruppe med stærk komplet, basolateral eller lateral membranøs reaktivitet uden hensyntagen til procentdelen af farvede tumorceller	Positiv

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Metastatisk brystkræft

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

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

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

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

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

Ugentligt doseringsregime ved metastatisk brystkræft

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

Tabel 4. Effektresultater fra studier med monoterapi og kombinationsterapi

Parameter	Monoterapi	Kombinationsterapi			
	Trastuzumab ¹ N=172	Trastuzumab plus paclitaxel ² N=68	Paclitaxel ² N=77	Trastuzumab plus docetaxel ³ N=92	Docetaxel ³ N=94
Responstrate (95 % konfidensinterval)	18 % (13-25)	49 % (36-61)	17 % (9-27)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Median responsvarighed (måneder) (95 % konfidensinterval)	9,1 (5,6-10,3)	8,3 (7,3-8,8)	4,6 (3,7-7,4)	11,7 (9,3-15,0)	5,7 (4,6-7,6)
Median TTP (måneder) (95 % konfidensinterval)	3,2 (2,6-3,5)	7,1 (6,2-12,0)	3,0 (2,0-4,4)	11,7 (9,2-13,5)	6,1 (5,4-7,2)
Median overlevelse (måneder) (95 % konfidensinterval)	16,4 (12,3-ne)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	31,2 (27,3-40,8)	22,74 (19,1-30,8)

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

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

Kombinationsbehandling med trastuzumab og anastrozol

Trastuzumab er blevet undersøgt i kombination med anastrozol ved 1. linjebehandling af metastatisk brystkræft hos HER2-positive, hormon-receptor-positive (dvs. østrogen-receptor og/eller progesteron-receptor) postmenopausale patienter. Den progressionsfri overlevelse blev fordoblet i armen med

trastuzumab plus anastrozol sammenlignet med anastrozol (4,8 måneder *versus* 2,4 måneder). For de øvrige parametre blev der med kombinationsbehandlingen set følgende forbedringer: Samlet respons (16,5 % *versus* 6,7 %), klinisk benefit ratio (42,7 % *versus* 27,9 %), tid til progression (4,8 måneder *versus* 2,4 måneder). Der blev ikke registreret forskel mellem de to behandlingsarme med hensyn til tid til respons og responsvarighed. Den mediane samlede overlevelse blev forlænget med 4,6 måneder for patienter i armen med kombinationsbehandlingen. Forskellen var ikke statistisk signifikant, men mere end halvdelen af patienterne i armen med anastrozol alene skiftede til et regime indeholdende trastuzumab efter sygdomsprogression.

3-ugers doseringsregime ved metastatisk brystkræft

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

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

Parameter	Monoterapi		Kombinationsterapi	
	Trastuzumab ¹ N=105	Trastuzumab ² N=72	Trastuzumab plus paclitaxel ³ N=32	Trastuzumab plus docetaxel ⁴ N=110
Responstrate (95 % konfidensinterval)	24 % (15-35)	27 % (14-43)	59 % (41-76)	73 % (63-81)
Median responsvarighed (måneder) (interval)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
Median TTP (måneder) (95 % konfidensinterval)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11-16)
Median overlevelse (måneder) (95 % konfidensinterval)	ne	ne	ne	47,3 (32-ne)

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

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

Steder for progression

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

Tidlig brystkræft

Tidlig brystkræft er defineret som et ikke-metastatisk, primær, invasiv karcinom i brystet.

Trastuzumab blev undersøgt som adjuverende behandling i 4 store multicenter, randomiserede studier:

- Studie BO16348 var designet til at sammenligne 1 og 2-års trastuzumab-behandling hver 3. uge *versus* observation hos patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft efter operation, standardkemoterapi og strålebehandling (hvis indiceret). Derudover blev en sammenligning af 2-års trastuzumab-behandling *versus* 1-års trastuzumab-behandling udført. Patienterne, der blev tildelt trastuzumab-behandling, fik en initial støddosis på 8 mg/kg efterfulgt af 6 mg/kg hver 3. uge i enten et eller to år.

- NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne, som udgør den samlede analyse, var designet til at undersøge den kliniske anvendelighed af at kombinere trastuzumab-behandling med paclitaxel efter AC-kemoterapi. Endvidere undersøgte NCCTG N9831-studiet også tilføjelse af trastuzumab sekventielt til AC→P-kemoterapi hos patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft efter operation.
- BCIRG 006-studiet var designet til at undersøge kombinationen af trastuzumab-behandling med docetaxel efter AC-kemoterapi eller i kombination med docetaxel og carboplatin hos patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft efter operation.

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

I den samlede analyse af NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne var tidlig brystkræft begrænset til kvinder med operabel brystkræft med høj risiko, defineret som HER2-positiv og med positive lymfeknuder i aksillen eller HER2-positiv og med negative lymfeknuder i aksillen med høje risikofaktorer (tumorstørrelse > 1 cm og ER-negativ eller tumorstørrelse > 2 cm, uanset hormonstatus).

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

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

Tabel 6. Effektresultater fra studie BO16348

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

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

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

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

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

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

I denne endelige analyse viste forlængelse af trastuzumab-behandling til en varighed af 2 år ikke yderligere fordel over behandling i 1 år [Sygdomsfri overlevelse *hazard* ratio i *intent-to-treat*- (ITT)

populationen 2 år *versus* 1 år=0,99 (95 % konfidensinterval: 0,87-1,13), p-værdi=0,90 og samlet overlevelse *hazard* ratio=0,98 (0,83-1,15); p-værdi=0,78]. Hyppigheden af asymptomatisk kardiell dysfunktion var forøget i 2-års-behandlingsarmen (8,1 % *versus* 4,6 % i 1-års-behandlingsarmen). Flere patienter oplevede mindst en grad 3 eller 4 bivirkning i 2-års-behandlingsarmen (20,4 %) sammenlignet med 1-års-behandlingsarmen (16,3 %).

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

Doxorubicin og cyclophosphamid blev administreret samtidig som følger:

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

Paclitaxel i kombination med trastuzumab blev administreret som følger:

- intravenøs paclitaxel – 80 mg/m² som kontinuerlig intravenøs-infusion, administreret hver uge i 12 uger.
- eller
- intravenøs paclitaxel – 175 mg/m² som kontinuerlig intravenøs-infusion, administreret hver 3. uge i 4 serier (dag 1 i hver serie).

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

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

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

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

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

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

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

På tidspunktet for en sikkerhedsopdatering efter en median opfølgningstid på 3,5-3,8 år genbekræfter en analyse af sygdomsfri overlevelse størrelsen af den gavnlige effekt vist i den endelige analyse af

sygdomsfri overlevelse. På trods af overkrydsning til trastuzumab i kontrolarmen resulterede tilføjelse af trastuzumab til paclitaxel-kemoterapi i en 52 % nedsættelse af risikoen for sygdomstilbagefald. Tilføjelse af trastuzumab til paclitaxel-kemoterapi resulterede også i en 37 % nedsættelse af risikoen for død.

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

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

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

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

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

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

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

Docetaxel blev administreret som følger:

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

eller

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

som blev efterfulgt af:

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

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

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

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

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

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

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

Parameter	AC→D (n=1.073)	DCarbH (n=1.074)	<i>Hazard ratio versus</i> AC→D (95 % konfidens- interval) p-værdi
Sygdomsfri overlevelse - Antal patienter med en hændelse	195	145	0,67 (0,54-0,83) p = 0,0003
Distant tilbagefald - Antal patienter med en hændelse	144	103	0,65 (0,50-0,84) p = 0,0008
Død (OS hændelse) - Antal patienter med en hændelse	80	56	0,66 (0,47-0,93) p = 0,0182

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

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

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

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

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

	AC→PH (versus AC→P) (NSABP B31 og NCCTG N9831)*	AC→DH (versus AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (versus AC→D) (BCIRG 006)
Primær effektanalyse Sygdomsfri overlevelse <i>hazard ratio</i> 95 % konfidensinterval p-værdi	0,48 (0,39-0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49-0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54-0,83) p = 0,0003
Effektanalyse af længerevarende opfølgning** Sygdomsfri overlevelse <i>hazard ratio</i> 95 % konfidensinterval p-værdi	0,61 (0,54-0,69) p<0,0001	0,72 (0,61-0,85) p<0,0001	0,77 (0,65-0,90) p=0,0011
Post-hoc eksplorativ analyse med sygdomsfri overlevelse og symptomatiske kardielle hændelser længerevarende opfølgning** <i>hazard ratio</i> 95 % konfidensinterval	0,67 (0,60-0,75)	0,77 (0,66-0,90)	0,77 (0,66-0,90)

A: doxorubicin; C: cyclophosphamid; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatin; H: trastuzumab

* På tidspunktet for den endelige analyse af sygdomsfri overlevelse. Median opfølgningstid var 1,8 år i AC→P-armen og 2,0 år i AC→PH-armen.

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

Tidlig brystkræft (neoadjuverende-adjuverende behandling)

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

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

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

på følgende måde:

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

som blev efterfulgt af:

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

som blev efterfulgt af:

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

som efter operation blev efterfulgt af:

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

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

Tabel 12. Effektresultater fra MO16432

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

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

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

Metastatisk ventrikelkræft

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

Kemoterapien blev administreret som følger:

- capecitabin – 1.000 mg/m² oralt 2 gange dagligt i 14 dage hver 3. uge i 6 serier (aften på dag 1 til morgen på dag 15 i hver serie)

eller

- intravenøs 5-fluoruracil – 800 mg/m²/dag som en kontinuerlig intravenøs-infusion over 5 dage, administreret hver 3. uge i 6 serier (dag 1 til 5 af hver serie)

Begge blev administreret med:

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

Effektresultaterne fra studie BO18255 er sammenfattet i tabel 13:

Tabel 13. Effektresultater fra BO18225

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

FP+H: Fluoropyrimidin/cisplatin + trastuzumab

FP: Fluoropyrimidin/cisplatin

a Sandsynlighedsratio

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

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

En eksploratorisk subgruppeanalyse udført i ToGA (BO18255) studiet viste, at der ikke var tydelig fordel for den samlede overlevelse ved at tilføje trastuzumab hos patienter med ECOG PS 2 ved *baseline* [*hazard ratio* 0,96 (95 % konfidensinterval 0,51-1,79)], med ikke målbar sygdom [*hazard ratio* 1,78 (95 % konfidensinterval 0,87-3,66)] eller lokalt fremskreden sygdom [*hazard ratio* 1,20 (95 % konfidensinterval 0,29-4,97)].

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Trastuzumabs farmakokinetik blev evalueret i en populationsfarmakokinetisk model-analyse ved brug af puljede data fra 1.582 forsøgspersoner, som fik intravenøst trastuzumab, inkluderende patienter med HER2-positiv metastatisk brystkræft, tidlig brystkræft, fremskreden ventrikelkræft eller andre tumortyper, og raske forsøgspersoner, i 18 fase I-, II- og III-studier. En to-kompartiment model med

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

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

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

Doseringsregime	Primær tumortype	N	C_{min} (mikrogram/ml)	C_{max} (mikrogram/ml)	AUC _{0-21 dage} (mikrogram.dag/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg 3- ugers doseringsregime	Metastatisk brystkræft	805	28,7 (2,9-46,3)	182 (134-280)	1.376 (728-1998)
	Tidlig brystkræft	39 0	30,9 (18,7- 45,5)	176 (127-227)	1.390 (1039-1895)
	Fremskreden ventrikelkræft	274	23,1 (6,1-50,3)	132 (84,2-225)	1.109 (588-1.938)
4 mg/kg + 2 mg/kg ugentlig doseringsregime	Metastatisk brystkræft	805	37,4 (8,7-58,9)	76,5 (49,4-114)	1.073 (597-1.584)
	Tidlig brystkræft	390	38,9 (25,3-58,8)	76,0 (54,7-104)	1.074 (783-1.502)

Tabel 15: Populationsforudsagte *steady-state* farmakokinetiske eksponeringsværdier (med 5-95 percentiler) for intravenøse trastuzumab-doseringsregimer hos patienter med metastatisk brystkræft, tidlig brystkræft og fremskreden ventrikelkræft.

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

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

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

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

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

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

Trastuzumab udvaskning

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

Cirkulerende shed HER2 ekstracellulære domæne

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

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

Der er ikke foretaget langtidsstudier på dyr for at fastslå Zercepacs carcinogene potentiale eller bestemme dets virkning på fertilitet hos hanner.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

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

6.2 Uforlideligheder

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

Må ikke fortyndes med glukoseopløsninger da disse kan forårsage aggregation af proteinet.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

4 år

Efter rekonstituering og fortynding:

Efter aseptisk rekonstituering med sterilt vand til injektionsvæsker er fysisk og kemisk stabilitet af den rekonstituerede opløsning blevet påvist i 48 timer ved 2°C-8°C.

Efter aseptisk fortynding i polypropylenposer, som indeholder natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, er fysisk og kemisk stabilitet af Zercepac blevet påvist i op til 7 dage ved 2-8°C og efterfølgende i 24 timer ved 30°C.

Set fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede opløsning og infusionsvæsken med Zercepac anvendes med det samme. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiderne og opbevaringsbetingelserne inden ibrugtagning brugerens ansvar medmindre rekonstituering har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

Den rekonstituerede opløsning må ikke fryses.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevaringsbetingelser for det rekonstituerede og fortyndede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Et 20 ml klart type I hætteglas med bromobutyl gummiprop, som indeholder 150 mg trastuzumab.

Hvert karton indeholder ét hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Zercepac leveres i sterile, konserveringsfrie, ikke-pyrogene hætteglas til engangsbrug.

Da lægemidlet ikke indeholder antimikrobielt konserveringsmiddel eller bakteriostatisk midler, skal der anvendes passende aseptisk teknik til rekonstituering og fortynding. Der skal udvises forsigtighed for at sikre steriliteten af den klargjorte opløsning.

Aseptisk klargørelse, håndtering og opbevaring:

Infusionen skal:

- udføres af trænet personale i henhold til god klinisk praksis, især i forhold til aseptisk klargørelse af parenterale produkter.
- udføres i et laminært flow eller biologisk sikkerhedsskab ved brug af standard forholdsregler til sikker håndtering af intravenøse midler.
- efterfølges af tilstrækkelig opbevaring af den klargjorte intravenøse infusionsvæske, opløsning, for at sikre vedligeholdelse af de aseptiske betingelser.

Instruktioner for aseptisk rekonstituering:

1) Anvend en steril sprøjte og injicer langsomt 7,2 ml vand til injektionsvæsker i hætteglasset, som indeholder det frysetørrede Zercepac, idet strålen rettes mod det frysetørrede kompakte pulver. Brug af andre rekonstitueringsopløsninger bør undgås.

2) Sving hætteglasset forsigtigt for at understøtte rekonstitueringen. **HÆTTEGLASSET MÅ IKKE OMRYSTES!**

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

Resultatet er en 7,5 ml opløsning til enkelt dosisbrug, som indeholder ca. 21 mg/ml trastuzumab med en pH på ca. 6,0. Et volumenoverskud på 5 % sikrer, at den angivne dosis på 150 mg kan trækkes op af hvert hætteglas.

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

Den rekonstituerede opløsning må ikke fryses.

Instruktioner for aseptisk fortynding af den rekonstituerede opløsning:

Beregn det nødvendige volumen af opløsningen:

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

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

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

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

Træk den beregnede volumenmængde af opløsningen ud af hætteglasset og tilsæt den til en infusionspose indeholdende 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning. Der må ikke anvendes glukoseopløsninger (se pkt. 6.2). Vend forsigtigt posen op og ned for at blande opløsningen og for at undgå skumdannelse.

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

Der er ikke set uforligneligheder mellem Zercepac og polypropylenposer.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6^a planta
08039 Barcelona
Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/20/1456/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27. juli 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

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

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

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

Charles River Laboratories
358 Technology Drive
Malvern, PA 19355
USA

WuXi AppTec, Inc.
4751 League Island Blvd.
Philadelphia, PA 19112
USA

Fisher BioServices
1001 Aldridge Road
Vacaville, CA 95688
USA

WuXi Biologics (Suzhou) Co., Ltd
1336 Wuzhong Avenue, Xinzhiyuan Building B
Wuzhong District
Suzhou, Jiangsu
Kina

Shanghai Henlius Biopharmaceutical Co., Ltd.
Building D, 1289 Yishan Road
Shanghai
Kina

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o
ul Lutomiarska 50, 95-200 Pabianice
Polen

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
Harrow HA1 4HF
Storbritannien

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

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv

2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zercepac 150 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

trastuzumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 150 mg trastuzumab. Efter rekonstituering indeholder 1 ml koncentrat 21 mg trastuzumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også L-histidinhydrochlorid monohydrat, L-histidin, polysorbat 20, α,α -trehalosedihydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Kun til intravenøs anvendelse efter rekonstituering og fortynding
Læs indlægssedlen inden brug

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6^a planta
08039 Barcelona
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1456/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget for krav om blindskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER**

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

Zercepac 150 mg pulver til koncentrat
trastuzumab
IV-brug efter rekonstituering og fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

Accord

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Zercepac 150 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

trastuzumab

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

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får medicinen, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Zercepac
3. Sådan får du Zercepac
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

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

Din læge kan ordinere Zercepac til behandling af bryst- og mavekræft, hvis:

- Du har tidlig brystkræft med høje koncentrationer af et protein, som kaldes HER2.
- Du har metastatisk brystkræft (brystkræft, som har spredt sig ud over den oprindelige tumor) med høje koncentrationer af HER2. Zercepac kan ordineres i kombination med kemoterapi-lægemidlerne paclitaxel og docetaxel som første behandling for metastatisk brystkræft, eller det kan ordineres alene, hvis andre behandlinger har vist sig ikke at virke. Det anvendes også i kombination med medicin, som kaldes aromatasehæmmere til patienter med høje koncentrationer af HER2 samt hormonreceptor-positiv metastatisk brystkræft (brystkræft der er følsom over for tilstedeværelsen af kvindelige kønshormoner).
- Du har metastatisk mavekræft med høje koncentrationer af HER2, når det er i kombination med de andre kræftlægemidler, capecitabin eller 5-fluoruracil og cisplatin.

2. Det skal du vide, før du får Zercepac

Du må ikke få Zercepac, hvis:

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Din læge vil nøje overvåge din behandling.

Kontrol af hjertet

Behandling med Zercepac alene eller sammen med et taxan kan påvirke hjertet, især hvis du tidligere har fået antracykliner (taxaner og antracykliner er to andre slags lægemidler, der anvendes til at behandle kræft). Påvirkningerne kan være moderate til svære og kan forårsage død. Derfor skal din hjertefunktion kontrolleres før, under (hver tredje måned) og efter behandlingen med Zercepac (op til til fem år). Hvis du udvikler tegn på hjertesvigt (dårlig pumpefunktion af hjertet), kan din hjertefunktion blive undersøgt oftere (hver 6. til 8. uge). Det kan være nødvendigt at du får behandling for hjertesvigt, eller at du stopper behandlingen med Zercepac.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du får Zercepac, hvis:

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

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

Brug til børn og unge

Zercepac anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Zercepac

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

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

Graviditet

- Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet til råds, før du får dette lægemiddel.
- Du skal bruge effektiv prævention under behandlingen med Zercepac og i mindst 7 måneder efter, at behandlingen er stoppet.
- Lægen vil rådgive dig om risiko og fordele ved at tage Zercepac under graviditet. I sjældne tilfælde er der hos gravide kvinder, der får Zercepac, blevet observeret en nedsat mængde fostervand (den væske, der omgiver barnet i livmoderen). Denne tilstand kan

være skadelig for dit foster og er blevet forbundet med ufuldstændig udvikling af lungerne, hvilket kan resultere i fosterdød.

Amning

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

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

Zercepac kan påvirke din evne til at køre bil, motorcykel, cykle eller betjene maskiner. Hvis du under behandlingen får symptomer såsom kulderystelser eller feber, må du ikke køre bil, motorcykel, cykle eller betjene maskiner før, symptomerne er forsvundet.

3. Sådan får du Zercepac

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

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

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

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

Hvis du holder op med at få Zercepac

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

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

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

4. Bivirkninger

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

Alvorlige bivirkninger

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

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

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

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

Andre alvorlige bivirkninger kan indtræffe på ethvert tidspunkt under behandlingen med Zercepac, og som ikke kun er relateret til en infusion. **Fortæl øjeblikkeligt din læge eller sygeplejerske, hvis du oplever en af følgende bivirkninger:**

- Hjerteproblemer kan nogle gange forekomme under behandlingen og lejlighedsvis efter, at behandlingen er stoppet, og kan være alvorlige. De inkluderer svækkelse af hjertemusklen, der muligvis kan føre til hjertesvigt, betændelse (opsvulmet, rødt, varmt, og smertefuldt) i hinden omkring hjertet og forstyrrelser i hjerterytmen. Dette kan medføre symptomer som åndenød (herunder åndenød om natten), hoste, væskeretention (hævelser) i ben eller arme, og hjerterbanken (hjertereflagren eller uregelmæssig hjerterytme) (se afsnit 2 ”Kontrol af hjertet”).

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

- Tumorlyse syndrom (en gruppe af metaboliske komplikationer, der sker efter behandling mod kræft, som er karakteriseret ved høje blodværdier af kalium og fosfat og lave blodværdier af kalcium). Symptomerne kan være nyreproblemer (svaghed, åndenød, træthed og forvirring), hjerteproblemer (hjertereflagren eller en hurtigere eller langsommere hjerterytme), krampeanfald, opkast eller diarré, og prikkende fornemmelse i munden, på hænderne eller fødderne.

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

Øvrige bivirkninger

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

- infektioner
- diarré
- forstoppelse
- halsbrand (dyspepsi)
- træthed
- hududslæt,
- brystsmerter,
- mavesmerter,
- ledsmerter,

- lavt antal røde blodceller og hvide blodceller (som hjælper med at bekæmpe infektion) nogle gange med feber
- muskelsmerter
- øjenbetændelse
- øjnene løber i vand
- næseblod
- løbende næse
- hårtab
- rysten
- hedeture
- svimmelhed
- sygdom i neglene
- væggtab
- appetitløshed
- søvnløshed
- smagsforstyrrelser
- lavt antal blodplader
- blå mærker
- følelseløshed eller stikken og prikken i fingre og tær
- rødme, hævelse eller sår i munden og/eller halsen
- smerter, hævelse, rødme eller snurren i hænder og/eller fødder
- åndenød
- hovedpine
- hoste
- opkastning
- kvalme

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

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

- nakkesmerter
- knoglesmerter
- acne
- kramper i benene

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

- døvhed
- ujævnt udslæt
- infektion i blodet

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

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

Bivirkninger med ukendt hyppighed: hyppighed kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data

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

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

Tal med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Zercepac vil blive opbevaret af sundhedspersonale på hospitalet eller i klinikken.

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på den ydre pakning og på etiketten på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Det uåbnede hætteglas skal opbevares i køleskab (2°C-8°C).
- Den rekonstituerede opløsning må ikke fryses.
- Infusionsopløsninger skal anvendes umiddelbart efter fortynding. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiderne og opbevaringsbetingelserne inden ibrugtagning brugerens ansvar.
- Brug ikke Zercepac hvis du bemærker nogle partikler eller misfarvning inden brug.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zercepac indeholder:

- Aktivt stof: trastuzumab. Hvert hætteglas indeholder 150 mg trastuzumab, som skal opløses i 7,2 ml vand til injektionsvæsker. 1 ml af denne opløsning indeholder ca. 21 mg trastuzumab.
- Øvrige indholdsstoffer: L-histidinhydrochlorid monohydrat, L-histidin, α,α -trehalosedihydrat og polysorbat 20.

Udseende og pakningsstørrelser

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

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6^a planta
08039 Barcelona
Spanien

Fremstiller

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o
ul Lutomiarska 50, 95-200 Pabianice
Polen

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
Harrow HA1 4HF
Storbritannien

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Denne indlægsseddel er tilgængelig på alle EU/EEA sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er til sundhedspersoner

Zercepac i.v. leveres i sterile, konserveringsfrie, ikke-pyrogene hætteglas til engangsbrug.

Opbevar altid dette lægemiddel i den lukkede originalpakning i køleskab ved 2 °C – 8 °C.

Da lægemidlet ikke indeholder antimikrobielt konserveringsmiddel eller bakteriestatiske midler, skal der anvendes passende aseptisk teknik til rekonstituering og fortynding. Der skal udvises forsigtighed for at sikre steriliteten af den klargjorte opløsning.

Et hætteglas Zercepac aseptisk rekonstitueret med vand til injektionsvæsker (følger ikke med) er kemisk og fysisk stabilt i 48 timer efter rekonstitueringen ved 2 °C – 8 °C, og det må ikke nedfryses.

Efter aseptisk fortynding i polypropylenposer, som indeholder natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, er fysisk og kemisk stabilitet af Zercepac blevet påvist i op til 7 dage ved 2°C - 8°C og efterfølgende i 24 timer ved 30°C.

Set fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede opløsning og infusionsvæsken med Zercepac anvendes med det samme. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiderne og opbevaringsbetingelserne inden ibrugtagningen brugerens ansvar, medmindre rekonstituering og fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

Aseptisk klargørelse, håndtering og opbevaring:

Infusionen skal:

- udføres under aseptiske betingelser af trænet personale i henhold til god klinisk praksis, især i forhold til aseptisk klargørelse af parenterale produkter.
- udføres i et laminært flow eller biologisk sikkerhedsskab ved brug af standard forholdsregler til sikker håndtering af intravenøse midler.
- efterfølges af tilstrækkelig opbevaring af den klargjorte intravenøse infusionsvæske, opløsning, for at sikre vedligeholdelse af de aseptiske betingelser.

Instruktioner for aseptisk rekonstituering:

1) Anvend en steril sprøjte og injicer langsomt 7,2 ml vand til injektionsvæsker (medfølger ikke) i hætteglasset, som indeholder det frysetørrede Zercepac, idet strålen rettes mod det frysetørrede kompakte pulver. Brug af andre rekonstitueringsopløsninger bør undgås.

2) Sving hætteglasset forsigtigt for at understøtte rekonstitueringen. **HÆTTEGLASSET MÅ IKKE OMRYSTES!**

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

Resultatet er 7,5 ml opløsning til enkeltdosisbrug, som indeholder ca. 21 mg/ml trastuzumab. Et volumenoverskud på 5 % sikrer, at den angivne dosis på 150 mg kan trækkes op af hvert hætteglas.

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

Instruktioner for aseptisk fortynding af den rekonstituerede opløsning:

Beregn det nødvendige volumen af opløsningen:

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

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

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

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

Træk den beregnede volumenmængde af opløsningen ud af hætteglasset og tilsæt den til en polypropylen-infusionspose indeholdende 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning. Der må ikke anvendes glucoseopløsninger. Vend forsigtigt posen op og ned for at blande opløsningen og for at undgå skumdannelse. Parenterale opløsninger bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administrationen.