

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ontruzant 150 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Ontruzant 420 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ontruzant 150 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller 150 mg trastuzumab, en humaniserad IgG1 monoklonal antikropp producerad av en mammal (ovarium från kinesisk hamster) cellsuspensionskultur och renad med flera kromatografisteg inklusive specifika virala inaktiverings- och reningsprocedurer.

Ontruzant 420 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller 420 mg trastuzumab, en humaniserad IgG1 monoklonal antikropp producerad av en mammal (ovarium från kinesisk hamster) cellsuspensionskultur och renad med flera kromatografisteg inklusive specifika virala inaktiverings- och reningsprocedurer.

Beredd Ontruzantlösning innehåller 21 mg/ml trastuzumab.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vit- till svagt guldfärgat frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bröstcancer

Metastaserad bröstcancer

Ontruzant är indicerat för behandling av vuxna patienter med HER2-positiv metastaserad bröstcancer (MBC):

- som monoterapi för behandling av de patienter som har fått åtminstone två kemoterapiregimer mot metastaserad sjukdom. Tidigare kemoterapi måste ha inkluderat åtminstone ett antracyklin- och ett taxanpreparat såvida inte sådana behandlingar är olämpliga för dessa patienter. Hormonreceptorpositiva patienter måste också ha sviktat på hormonterapi, såvida inte sådan behandling är olämplig för dessa patienter.
- i kombination med paklitaxel för behandling av de patienter som inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom och för vilka ett antracyklinpreparat ej är lämpligt.
- i kombination med docetaxel för behandling av de patienter som inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom.

- i kombination med en aromatashämmare för behandling av post-menopausala patienter med hormonreceptorpositiv metastaserad bröstcancer som inte tidigare behandlats med trastuzumab.

Tidig bröstcancer

Ontruzant är indicerat för behandling av vuxna patienter med HER2-positiv tidig bröstcancer (EBC).

- efter kirurgi, kemoterapi (neoadjuvant eller adjuvant) och strålbehandling (om tillämpligt) (se avsnitt 5.1).
- efter adjuvant kemoterapi med doxorubicin och cyklofosfamid, i kombination med paklitaxel eller docetaxel.
- i kombination med adjuvant kemoterapi som utgörs av docetaxel och karboplatin.
- i kombination med neoadjuvant kemoterapi följt av adjuvant behandling med Ontruzant, för lokalt avancerad (inklusive inflammatorisk) sjukdom eller för tumörer > 2 cm i diameter (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Ontruzant bör endast användas till patienter med metastaserad eller tidig bröstcancer vilkas tumörer antingen överuttrycker HER2 eller har HER2-genamplifiering påvisad med en tillförlitlig och validerad metod (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Metastaserad ventrikelcancer

Ontruzant i kombination med capecitabin eller 5-fluorouracil och cisplatin är indicerat för behandling av vuxna patienter med metastaserat HER 2-positivt adenokarcinom i ventrikeln eller cardia (övre magmunnen) som inte tidigare fått behandling för sin metastaserade sjukdom.

Ontruzant ska endast användas till patienter med metastaserad ventrikelcancer vilkas tumörer överuttrycker HER2 definierat som IHC2+ och ett konfirmerande positivt SISH- eller FISH-resultat, eller definierat som IHC3+. Tillförlitliga och validerade metoder ska användas (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

HER2-testning är obligatoriskt innan behandling påbörjas (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Ontruzantbehandling bör bara initieras av läkare med erfarenhet av administration av cytotoxisk kemoterapi (se avsnitt 4.4) och endast administreras av sjukvårdspersonal.

Ontruzant intravenös beredning är inte avsedd för subkutan administrering och ska enbart administreras via intravenös infusion.

För att förhindra medicineringsfel är det viktigt att kontrollera injektionsflaskans märkning för att säkerställa att läkemedlet som bereds och administreras är Ontruzant (trastuzumab) och inte någon annan produkt som innehåller trastuzumab (t ex trastuzumab emtansin eller trastuzumab deruxtecan).

Dosering

Metastaserad bröstcancer

Tre-veckors doseringsschema

Den rekommenderade startdosen är 8 mg/kg kroppsvikt. Den rekommenderade underhållsdosen vid tre-veckors dosintervall är 6 mg/kg kroppsvikt, med början tre veckor efter startdosen.

Veckovis doseringsschema

Den rekommenderade startdosen av Ontruzant är 4 mg/kg kroppsvikt. Den rekommenderade veckovisa underhållsdosen av Ontruzant är 2 mg/kg kroppsvikt med början en vecka efter startdosen.

Administrering i kombination med paklitaxel eller docetaxel

I de pivotala studierna (H0648g, M77001) gavs paklitaxel eller docetaxel dagen efter den första dosen av trastuzumab (för dosering se produktresumén för paklitaxel eller docetaxel) och omedelbart efter påföljande trastuzumabdoser om föregående trastuzumabdos tolererades väl.

Administrering i kombination med en aromatashämmare

I den pivotala studien (BO16216) administrerades trastuzumab och anastrozol från dag 1. Det fanns inga restriktioner avseende tidpunkt för administrering av trastuzumab och anastrozol (för dosering se produktresumén för anastrozol eller annan aromatashämmare).

Tidig bröstcancer

Tre-veckors och veckovis doseringsschema

Vid tre-veckorsregim är den rekommenderade startdosen för Ontruzant 8 mg/kg kroppsvikt. Den rekommenderade underhållsdosen av Ontruzant vid tre-veckors dosintervall är 6 mg/kg kroppsvikt, med början tre veckor efter startdosen.

Vid veckovis regim är den rekommenderade startdosen 4 mg/kg följt av 2 mg/kg varje vecka tillsammans med paklitaxel efter kemoterapi med doxorubicin och cyklofosamid.

Se avsnitt 5.1 för dosering av kemoterapikombinationen.

Metastaserad ventrikelcancer

Tre-veckors doseringsschema

Den rekommenderade startdosen är 8 mg/kg kroppsvikt. Den rekommenderade underhållsdosen vid tre-veckors dosintervall är 6 mg/kg kroppsvikt, med början tre veckor efter startdosen.

Bröstcancer samt ventrikelcancer

Behandlingsduration

Patienter med metastaserad bröstcancer eller metastaserad ventrikelcancer ska behandlas med Ontruzant till sjukdomsprogress. Patienter med tidig bröstcancer ska behandlas med Ontruzant under 1 år eller till sjukdomsrecidiv, beroende på vilket som inträffar först. Att förlänga behandlingen vid tidig bröstcancer utöver ett år rekommenderas inte (se avsnitt 5.1).

Dosreduktion

Inga dosreduceringar av trastuzumab gjordes under kliniska prövningar. Patienter kan fortsätta behandling under perioder av reversibel, kemoterapiinducerad myelosuppression, men de ska övervakas noggrant under denna tid med avseende på komplikationer i form av neutropeni. Se produktresumén för paklitaxel, docetaxel eller aromatashämmare för information om dosreduktion eller fördröjd administrering.

Om procentsatsen för vänsterkammar-ejektionsfraktion (LVEF) faller med ≥ 10 enheter från värdet vid behandlingsstart OCH till under 50 %, ska behandling inte ges och en förnyad mätning av LVEF utföras inom ca 3 veckor. Om LVEF inte har förbättrats, eller om det har fallit ytterligare, eller om symtomatisk hjärtsvikt har utvecklats, ska utsättning av Ontruzant starkt övervägas såvida inte fördelarna för den enskilda patienten bedöms överväga riskerna. Alla sådana patienter ska remitteras för undersökning hos en kardiolog och följas upp.

Missade doser

Om en patient har missat en Ontruzantdos med en vecka eller mindre, bör den normala underhållsdosen (veckovis dosering: 2 mg/kg; tre-veckors doseringsschema: 6 mg/kg) administreras så

snart som möjligt. Vänta inte till nästa planerade behandlingscykel. Påföljande underhållsdoser bör administreras 7 dagar eller 21 dagar senare enligt respektive doseringsschema, dvs. veckovis (en gång per vecka) eller tre-veckors doseringsschema (var tredje vecka).

Om en patient har missat en Ontruzantdos med mer än en vecka, bör så snart som möjligt en ny startdos av Ontruzant administreras under ca 90 minuter (veckovis dosering: 4 mg/kg; tre-veckors doseringsschema: 8 mg/kg). Påföljande underhållsdoser av Ontruzant (veckovis dosering: 2 mg/kg; tre-veckors doseringsschema: 6 mg/kg) bör administreras 7 dagar eller 21 dagar senare enligt veckovis respektive tre-veckors doseringsschema.

Speciella populationer

Specifika farmakokinetiska studier hos äldre och hos de med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte utförts. I en populationsfarmakokinetisk analys visades att varken ålder eller nedsatt njurfunktion påverkade distributionen av trastuzumab.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Ontruzant för en pediatrisk population.

Administreringsätt

Ontruzant är för intravenös användning. Startdosen ges som en intravenös infusion under 90 minuter. Får inte administreras som en intravenös stötdos eller bolus. Ontruzant som intravenös infusion ska ges av sjukvårdspersonal med beredskap att hantera anafylaxi och utrustning för ett akut omhändertagande måste finnas tillgänglig. Patienterna bör övervakas i minst sex timmar efter start av den första infusionen och under två timmar efter start av efterföljande infusioner med avseende på symtom som feber och frossa eller andra infusionsrelaterade symtom (se avsnitt 4.4 och 4.8). Avbrytande av infusionen eller långsammare infusionshastighet kan hjälpa till att kontrollera sådana symtom. Infusionen kan återupptas när symtomen avklingar.

Om startdosen tolereras väl kan påföljande doser ges som en infusion under 30 minuter.

Anvisningar om spädning av Ontruzant intravenös beredning före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot trastuzumab, murina proteiner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår dyspné i vila p.g.a. komplikationer av avancerad malignitet eller patienter som är i behov av understödande syrgasbehandling.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Bestämning av HER2 skall genomföras i ett specialiserat laboratorium som kan säkerställa adekvat validering av testmetoderna (se avsnitt 5.1).

För tillfället finns inga data från kliniska prövningar tillgängliga avseende återbehandling för patienter som tidigare fått adjuvant behandling med trastuzumab.

Hjärt dysfunktion

Allmänna överväganden

Patienter behandlade med trastuzumab har en förhöjd risk för att utveckla hjärtsvikt (New York Heart Association [NYHA] klass II–IV) eller asymtomatisk hjärt dysfunktion. Dessa händelser har observerats hos patienter som behandlats med enbart trastuzumab eller i kombination med paklitaxel eller docetaxel, speciellt efter antracyklininnehållande (doxorubicin eller epirubicin) kemoterapi. Dessa kan vara måttliga till allvarliga och har varit förenade med dödsfall (se avsnitt 4.8). Försiktighet ska även iakttas för patienter med ökad risk för hjärtpåverkan, såsom hypertoni, tidigare dokumenterad kranskärslsjukdom, hjärtsvikt, LVEF på <55 % och hög ålder.

Alla patienter som bedöms lämpliga för trastuzumabbehandling, men särskilt de som tidigare behandlats med antracykliner och cyklofosamid, ska genomgå initial hjärt undersökning som omfattar anamnes och klinisk undersökning, elektrokardiogram (EKG), ekokardiogram och/eller radioventrikulogram (MUGA = multigated acquisition) eller magnetisk resonanstomografi. Dessa undersökningar kan underlätta identifiering av patienter som kan utveckla hjärt dysfunktion. Hjärt undersökningen ska, såsom före behandling, upprepas var tredje månad under behandling samt var sjätte månad efter avslutad behandling fram tills 24 månader efter att trastuzumabbehandlingen avslutats. En noggrann nytta–risk–bedömning bör ske innan beslut tas om trastuzumabbehandling.

Trastuzumab kan finnas kvar i cirkulationen i upp till 7 månader efter trastuzumabbehandlingen avslutats baserat på populationsfarmakokinetiska analyser av alla tillgängliga data (se avsnitt 5.2). Patienter som får antracykliner efter att trastuzumab avslutats kan möjligen ha en ökad risk för hjärt dysfunktion. Om möjligt bör läkarna undvika antracyklinbaserad behandling i upp till 7 månader efter trastuzumabbehandlingen avslutats. Om antracykliner används ska patientens hjärt funktion noggrant övervakas.

Kardiologisk utredning bör övervägas hos de patienter för vilka det finns tecken på kardiovaskulära riskfaktorer efter screeningen innan behandlingsstart. Hjärt funktionen bör kontrolleras ytterligare under behandling (t.ex. var 12:e vecka). Dessa undersökningar kan underlätta identifiering av patienter som kan utveckla hjärt dysfunktion. Patienter som utvecklar asymtomatisk kardiell dysfunktion kan ha nytta av mera frekventa kontroller (t.ex. var 6–8 vecka). Om patienter uppvisar en kontinuerlig minskning av vänsterkammarfunktion, men förblir asymtomatiska, bör läkaren överväga att avbryta behandlingen om ingen klinisk nytta av behandlingen med trastuzumab setts.

Säkerhetsaspekten av att fortsätta eller återuppta behandlingen med trastuzumab hos patienter som upplevt hjärt dysfunktion har ej studerats prospektivt. Om procentsatsen för LVEF faller med ≥ 10 enheter från värdet vid behandlingsstart OCH till under 50 %, ska behandling inte ges och en förnyad mätning av LVEF utföras inom ca 3 veckor. Om LVEF inte har förbättrats, eller om det har fallit ytterligare, eller symtomatisk hjärtsvikt utvecklats, ska utsättning av trastuzumab starkt övervägas såvida inte fördelarna för den enskilda patienten bedöms överväga riskerna. Alla sådana patienter ska remitteras för undersökning hos en kardiolog och följas upp.

Om symtomatisk hjärtsvikt uppträder vid trastuzumabbehandling ska den behandlas med sedvanliga läkemedel mot hjärtsvikt. De flesta patienter som utvecklade hjärtsvikt eller asymtomatisk hjärt dysfunktion i de pivotala studierna förbättrades med sedvanlig medicinsk hjärtsviktsbehandling, innehållande en ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare samt en betablockerare. Majoriteten av patienterna med hjärtsymtom och tecken på klinisk effekt av trastuzumabbehandling fortsatte behandling utan ytterligare kliniska hjärt komplikationer.

Metastaserad bröstcancer

Trastuzumab och antracykliner ska inte ges samtidigt i kombination vid metastaserad bröstcancer.

Patienter med metastaserad bröstcancer som tidigare fått antracykliner löper också risk för hjärtdysfunktion vid behandling med trastuzumab, även om risken är lägre än vid samtidig användning av trastuzumab och antracykliner.

Tidig bröstcancer

För patienter med tidig bröstcancer bör den hjärtfunktionskontroll som gjordes innan behandlingsstart upprepas var tredje månad under behandling och var sjätte månad efter avslutad behandling fram till 24 månader efter sista administreringen av trastuzumab. Hos patienter som får antracyklininnehållande kemoterapi rekommenderas ytterligare övervakning, och ska ske varje år upp till 5 år efter den sista administreringen av trastuzumab, eller längre om en kontinuerlig minskning i LVEF observeras.

Patienter som i anamnesen haft hjärtinfarkt, kärlkramp som kräver läkemedelsbehandling, tidigare eller befintlig hjärtsvikt (NYHA klass II–IV), LVEF på $<55\%$, annan kardiomyopati, hjärtarytmi som kräver läkemedelsbehandling, kliniskt signifikant kardiell klaffsjukdom, otillräckligt kontrollerad hypertoni (hypertoni som behandlas med lämplig standardbehandling) samt perikardiell utgjutning med hemodynamisk påverkan exkluderades ur de pivotala adjuvanta och neoadjuvanta trastuzumabstudierna för tidig bröstcancer. Behandling med trastuzumab hos denna patientgrupp kan därmed inte rekommenderas.

Adjuvant behandling

Trastuzumab och antracykliner ska inte ges samtidigt i kombination vid adjuvant behandling.

För patienter med tidig bröstcancer observerades en ökning av incidensen av symtomatiska och asymtomatiska hjärthändelser då trastuzumab gavs efter antracyklininnehållande kemoterapi jämfört med icke antracyklininnehållande kemoterapi (docetaxel och karboplatin), och var mer uttalade då trastuzumab gavs samtidigt med taxaner än då det gavs sekventiellt till taxaner. Oavsett vilken behandling som användes inträffade de flesta symtomatiska hjärthändelser inom de första 18 månaderna. I en av de 3 pivotala studierna som utförts med en median uppföljningstid på 5,5 år (BCIRG006) observerades en kontinuerlig ökning i den kumulativa frekvensen av symtomatiska hjärt- eller LVEF-händelser hos patienter som gavs trastuzumab samtidigt med taxaner efter antracyklininnehållande behandling upp till 2,37 % jämfört med ungefär 1 % i de två jämförelsegrupperna (antracyklin plus cyklofosamid följt av taxan respektive taxan, karboplatin och trastuzumab).

De riskfaktorer som identifierats för hjärt-kärlhändelser i fyra stora adjuvanta studier omfattar hög ålder (>50 år), låg LVEF ($<55\%$) innan behandlingen inleds, före eller efter insättande av paklitaxelbehandling, minskning av LVEF med 10–15 enheter, samt tidigare eller samtidig behandling med anti-hypertensiva läkemedel. För de patienter som fick trastuzumab efter avslutad adjuvant kemoterapibehandling var risken för hjärtdysfunktion kopplad till en högre kumulativ dos av antracyklin som givits före insättning av trastuzumab samt med ett Body Mass Index (BMI) >25 kg/m².

Neoadjuvant-adjuvant behandling

Hos patienter med tidig bröstcancer, för vilka neoadjuvant-adjuvant behandling anses lämplig, ska trastuzumab användas samtidigt med antracykliner enbart hos kemoterapi-naiva patienter och endast med lågdos antracyklinregimer, dvs. maximala kumulativa doser av doxorubicin 180 mg/m² eller epirubicin 360 mg/m².

Om patienter har behandlats neoadjuvant med en full kur lågdos antracykliner och trastuzumab samtidigt bör ingen ytterligare cytotoxisk kemoterapi ges efter kirurgi. I övriga fall ska behovet av ytterligare cytotoxisk kemoterapi beslutas baserat på individuella faktorer.

För närvarande är erfarenheten av samtidig behandling med trastuzumab och lågdos antracyklinregimer begränsad till studien MO16432.

I den pivotala studien MO16432 gavs trastuzumab samtidigt med neoadjuvant kemoterapi innefattande tre cykler av doxorubicin (kumulativ dos 180 mg/m²).

Incidensen av symtomatisk kardiell dysfunktion var 1,7 % i trastuzumabgruppen.

Den kliniska erfarenheten gällande patienter äldre än 65 år är begränsad.

Infusionsrelaterade reaktioner och överkänslighetsreaktioner

Allvarliga infusionsrelaterade reaktioner vid infusioner med trastuzumab innefattande dyspné, hypotoni, rosslingar/pipande andning, hypertoni, bronkospasm, supraventrikulär takyarytmi, minskad syremättnad, anafylaxi, andnöd, urtikaria och angioödem har rapporterats (se avsnitt 4.8). Premedicinering kan användas för att minska risken för uppkomst av administrationsrelaterade reaktioner. De flesta av dessa händelser inträffar under eller inom 2,5 timmar efter starten av den första infusionen. Om en infusionsreaktion inträffar ska infusionen avbrytas eller infusionshastigheten sänkas och patienten övervakas tills varje symtom gått tillbaka (se avsnitt 4.2). Behandling av dessa symtom kan ske med analgetika/antipyretika såsom meperidin eller paracetamol, eller ett antihistamin såsom difenhydramin. För majoriteten av patienterna försvann symtomen och dessa erhöll sedan ytterligare infusioner av trastuzumab. Allvarliga reaktioner har behandlats framgångsrikt med understödjande behandling som t.ex. syrgas, beta-agonister och kortikosteroider. I sällsynta fall har dessa reaktioner förknippats med ett kliniskt förlopp med dödlig utgång. Hos patienter som har dyspné i vila p.g.a. komplikationer av avancerad malignitet och andra sjukdomar kan det föreligga en större risk för infusionsrelaterade reaktioner med dödlig utgång. Dessa patienter ska därför inte behandlas med trastuzumab (se avsnitt 4.3).

Initial förbättring följt av klinisk försämring och försenade reaktioner med snabb klinisk försämring har också rapporterats. Dödsfall har inträffat inom timmar och upp till en vecka efter infusionen. Vid mycket sällsynta tillfällen har patienter fått symtom på infusionsrelaterade reaktioner och pulmonella symtom mer än sex timmar efter att trastuzumabinfusionen påbörjats. Patienterna ska varnas för risken för sådana sena reaktioner och ska instrueras att kontakta sin läkare om dessa symtom inträffar.

Pulmonella komplikationer

Allvarliga pulmonella händelser har rapporterats i samband med trastuzumabbehandling efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.8). Dessa fall har vid enstaka tillfällen haft en dödlig utgång. Utöver detta har fall av interstitiell lungsjukdom inklusive lunginfiltrat, akut svår andningsinsufficiens (ARDS), lunginflammation, pneumonit, pleurautgjutning, andnöd, akut lungödem samt andningsinsufficiens rapporterats. Riskfaktorer associerade med interstitiell lungsjukdom inkluderar tidigare eller samtidig behandling med andra anti-neoplastiska terapier kända för att vara associerade med det såsom taxaner, gemcitabin, vinorelbin och strålbehandling. Dessa händelser kan uppstå som en del av en infusionsrelaterad reaktion eller med ett fördröjt insättande. Hos patienter som har dyspné i vila p.g.a. komplikationer av avancerad malignitet och andra sjukdomar kan det föreligga en ökad risk för pulmonella händelser. Dessa patienter ska därför inte behandlas med trastuzumab (se avsnitt 4.3). Försiktighet ska iakttas vid pneumonit, särskilt hos patienter som samtidigt behandlas med taxaner.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella interaktionsstudier har utförts. Kliniskt signifikanta interaktioner mellan trastuzumab och samtida läkemedel som använts i kliniska studier har inte observerats.

Trastuzumabs effekt på farmakokinetiken av andra antineoplastiska medel

Farmakokinetiska data från studierna BO15935 och M77004 hos kvinnor med HER2-positiv metastaserad bröstcancer tyder på att exponeringen av paklitaxel och doxorubicin (och deras huvudmetaboliter 6- α hydroxyl-paklitaxel, POH, och doxorubicinol, DOL) inte förändrades vid närvaro av trastuzumab (8 mg/kg eller 4 mg/kg startdos som en intravenös infusion följt av en infusion på 6 mg/kg var tredje vecka respektive 2 mg/kg varje vecka). Däremot kan trastuzumab höja den totala exponeringen av en doxorubicinmetabolit (7-deoxi-13 dihydro-doxorubicinon, D7D). Den biologiska aktiviteten av D7D och den kliniska betydelsen av ökad exponering av denna metabolit var oklar.

Data från studie JP16003, en enarmad studie med trastuzumab (4 mg/kg startdos som en intravenös infusion och 2 mg/kg infusion varje vecka) och docetaxel (60 mg/m² intravenös infusion) med japanska kvinnor med HER2-positiv metastaserad bröstcancer, tyder på att samtidig administrering av trastuzumab inte hade någon farmakokinetisk effekt på docetaxel givet som engångsdos. Studie JP19959 var en substudie till BO18255 (ToGA) med manliga och kvinnliga japanska patienter med avancerad ventrikeltcancer där farmakokinetiken för capecitabin och cisplatin studerades vid användning med eller utan trastuzumab. Resultaten från denna substudie tyder på att exponeringen av capecitabins biologiskt aktiva metaboliter (t.ex. 5-FU) inte påverkades av samtidig användning av cisplatin eller av samtidig användning av cisplatin plus trastuzumab. Däremot uppvisade moderssubstanten capecitabin högre koncentrationer och längre halveringstid då det kombinerades med trastuzumab. Data tyder också på att farmakokinetiken för cisplatin inte påverkades av samtidig användning av capecitabin eller av samtidig användning av capecitabin plus trastuzumab.

Farmakokinetiska data från studie H4613g/GO01305 hos patienter med metastaserad eller lokalt avancerad inoperabel HER2-positiv cancer tyder på att trastuzumab inte hade någon inverkan på farmakokinetiken för karboplatin.

Antineoplastiska medels effekt på trastuzumabs farmakokinetik

Vid jämförelse av simulerade serumkoncentrationer av trastuzumab efter trastuzumab som monoterapi (4 mg/kg startdos/2 mg/kg intravenös infusion en gång i veckan) och observerade serumkoncentrationer hos japanska kvinnor med HER2-positiv metastaserad bröstcancer (studie JP16003) sågs inga tecken på någon farmakokinetisk effekt på trastuzumab vid samtidig administrering av docetaxel.

Jämförelse av farmakokinetiska resultat från två fas II-studier (BO15935 och M77004) och en fas III-studie (H0648g) i vilka patienterna behandlades med trastuzumab och paklitaxel samtidigt samt två fas II-studier i vilka trastuzumab administrerades som monoterapi (W016229 och MO16982), hos kvinnor med HER2-positiv metastaserad bröstcancer tyder på att individuella värden och medelvärden för trastuzumabs dalkoncentrationer i serum varierade inom och mellan studierna men det fanns ingen tydlig effekt på farmakokinetiken för trastuzumab vid samtidig administrering av paklitaxel. Jämförelse av farmakokinetiska data för trastuzumab från studie M77004, i vilken kvinnor med HER2-positiv metastaserad bröstcancer behandlades samtidigt med trastuzumab, paklitaxel och doxorubicin, med farmakokinetiska data för trastuzumab från studier med trastuzumab som monoterapi (H0649g) eller i kombination med antracyklin plus cyklofosfamid eller paklitaxel (H0648g) tyder på att doxorubicin och paklitaxel inte har någon effekt på farmakokinetiken för trastuzumab.

Farmakokinetiska data från studie H4613g/GO01305 tyder på att karboplatin inte hade någon inverkan på farmakokinetiken för trastuzumab.

Samtidig behandling med anastrozol förefaller inte påverka farmakokinetiken för trastuzumab.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/Preventivmedel

Kvinnor i fertil ålder ska rekommenderas att använda effektiva preventivmetoder under behandling med trastuzumab och i 7 månader efter att behandlingen avslutats (se avsnitt 5.2).

Graviditet

Reproduktionsstudier på Cynomolgusapor med doser upp till 25 gånger den veckovisa humana underhållsdosen på 2 mg/kg trastuzumab intravenös beredning har inte visat belägg för minskad fertilitet eller fosterskada. Överföring av trastuzumab via placentan har observerats under tidig (dag 20–50 av dräktigheten) och sen (dag 120–150 av dräktigheten) fosterutvecklingsperiod. Det är inte känt om trastuzumab kan påverka reproduktionsförmågan. Eftersom reproduktionsstudier på djur inte alltid är prediktiva för människa ska trastuzumab inte användas under graviditet såvida inte de potentiella fördelarna för modern överväger de potentiella riskerna för fostret.

Efter marknadsintroduktionen har fall av nedsatt tillväxt och/eller funktion av njurarna hos foster i samband med oligohydramnios, i vissa fall förknippade med fatal pulmonell hypoplasi hos fostret, rapporterats hos gravida kvinnor som behandlats med trastuzumab. Kvinnor som blir gravida ska informeras om risken för fosterskador. Om en gravid kvinna behandlas med trastuzumab, eller om en patient blir gravid medan hon får trastuzumab eller inom 7 månader efter den senaste trastuzumabdosen, är noggrann övervakning av ett multidisciplinärt sjukvårdsteam önskvärt.

Amning

En studie utförd på Cynomolgusapor med doser upp till 25 gånger den veckovisa humana underhållsdosen på 2 mg/kg trastuzumab intravenös beredning från dag 120 till 150 av dräktigheten visade att trastuzumab utsöndras i bröstmjolk efter födseln. Exponeringen av trastuzumab i uterus och förekomsten av trastuzumab i serum hos apungar var inte förenad med några bieffekter på deras tillväxt eller utveckling från födelsen till 1 månads ålder. Det är inte känt om trastuzumab utsöndras i human bröstmjolk. Eftersom humant IgG1 utsöndras i bröstmjolk och potentialen för skada på spädbarnet är okänd ska kvinnor ej amma under behandling med trastuzumab och inom 7 månader efter sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga fertilitetsdata tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ontruzant har mindre påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8). Yrsel och somnolens kan uppträda under behandling med Ontruzant (se avsnitt 4.8). Patienter som utvecklar infusionsrelaterade symtom (se avsnitt 4.4) bör dock avrådas från att köra bil och använda maskiner tills symtomen avklingar.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest allvarliga och/eller vanligaste biverkningarna som rapporterats hittills vid användning av Ontruzant är hjärtdysfunktion, infusionsrelaterade reaktioner, hematotoxicitet (särskilt neutropeni), infektioner och pulmonella biverkningar.

Tabell över biverkningar

I detta avsnitt har följande frekvenskategorier använts: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad.

I tabell 1 är biverkningar presenterade som rapporterats i samband med användning av intravenöst trastuzumab enbart eller i kombination med kemoterapi i de pivotala kliniska studierna samt efter marknadsintroduktionen.

Alla inkluderade termer baseras på den högsta procenten som setts i pivotala kliniska prövningar. Dessutom är termer som rapporterades efter marknadsintroduktionen inkluderade i tabell 1.

Tabell 1 Biverkningar rapporterade med intravenöst trastuzumab i monoterapi eller i kombination med kemoterapi i pivotala kliniska prövningar (N = 8386) och efter marknadsintroduktion

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Infektion	Mycket vanliga
	Nasofaryngit	Mycket vanliga
	Neutropen sepsis	Vanliga
	Cystit	Vanliga
	Influensa	Vanliga
	Sinuit	Vanliga
	Hudinfektion	Vanliga
	Rinit	Vanliga
	Övre luftvägsinfektion	Vanliga
	Urinvägsinfektion	Vanliga
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Faryngit	Vanliga
	Malign neoplasmpgression	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Neoplasmpgression	Ingen känd frekvens
	Febril neutropeni	Mycket vanliga
	Anemi	Mycket vanliga
	Neutropeni	Mycket vanliga
	Minskat antal vita blodkroppar/leukopeni	Mycket vanliga
	Trombocytopeni	Mycket vanliga
	Hypoprotrombinemi	Ingen känd frekvens
	Immun trombocytopeni	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet	Vanliga
	+ Anafylaktisk reaktion	Ingen känd frekvens
	+ Anafylaktisk chock	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	Viktminskning	Mycket vanliga
	Anorexi	Mycket vanliga
	Tumörlyssyndrom	Sällsynt
	Hyperkalemi	Sällsynt
Psykiska störningar	Insomni	Mycket vanliga
	Ängest	Vanliga
	Depression	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	¹ Tremor	Mycket vanliga
	Yrsel	Mycket vanliga
	Huvudvärk	Mycket vanliga
	Parestesi	Mycket vanliga
	Dysgeusi	Mycket vanliga
	Perifer neuropati	Vanliga
	Hypertoni	Vanliga

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Ögon	Somnolens	Vanliga
	Konjunktivit	Mycket vanliga
	Ökad lakrimation	Mycket vanliga
	Torra ögon	Vanliga
	Papillödem	Ingen känd frekvens
	Retinal blödning	Ingen känd frekvens
Öron och balansorgan	Dövhet	Mindre vanliga
Hjärtat	¹ Sänkt blodtryck	Mycket vanliga
	¹ Förhöjt blodtryck	Mycket vanliga
	¹ Oregelbunden hjärtrytm	Mycket vanliga
	¹ Hjärtfladder	Mycket vanliga
	Minskad ejektionsfraktion*	Mycket vanliga
	⁺ Kronisk hjärtvikt	Vanliga
	⁺ ¹ Supraventrikulär takyarytmi	Vanliga
	Kardiomyopati	Vanliga
	¹ Hjärtklappning	Vanliga
	Perikardiell utgjutning	Mindre vanliga
	Kardiogen chock	Ingen känd frekvens
	Takykardi (galopperande hjärtrytm)	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Värmevallning	Mycket vanliga
	⁺ ¹ Hypotoni	Vanliga
	Vasodilatation	Vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	⁺ Dyspné	Mycket vanliga
	Hosta	Mycket vanliga
	Epistaxis	Mycket vanliga
	Rinorré	Mycket vanliga
	⁺ Pneumoni	Vanliga
	Astma	Vanliga
	Lungsjukdom	Vanliga
	⁺ Pleuraavgjutning	Vanliga
	⁺ ¹ Rosslände/pipande andning	Mindre vanlig
	Pneumonit	Mindre vanlig
	⁺ Lungfibros	Ingen känd frekvens
	⁺ Andnöd	Ingen känd frekvens
	⁺ Andningssvikt	Ingen känd frekvens
	⁺ Lunginfiltration	Ingen känd frekvens
	⁺ Akut lungödem	Ingen känd frekvens
	⁺ Akut svår andningsinsufficiens (ARDS)	Ingen känd frekvens
	⁺ Bronkospasm	Ingen känd frekvens
	⁺ Hypoxi	Ingen känd frekvens
	⁺ Minskad syremättnad	Ingen känd frekvens
	Laryngealödem	Ingen känd frekvens
	Ortopné	Ingen känd frekvens
	Lungödem	Ingen känd frekvens
	Interstitiell lungsjukdom	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Diarré	Mycket vanliga
	Kräkningar	Mycket vanliga
	Illamående	Mycket vanliga
	¹ Svullna läppar	Mycket vanliga
	Buksmärta	Mycket vanliga
	Dyspepsi	Mycket vanliga
	Förstopning	Mycket vanliga
	Stomatit	Mycket vanliga
	Hemorroider	Vanliga

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Lever och gallvägar	Muntorrhet	Vanliga
	Hepatocellulär skada	Vanliga
	Hepatit	Vanliga
	Leverömhet	Vanliga
	Gulsot	Sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Erytem	Mycket vanliga
	Hudutslag	Mycket vanliga
	¹ Ansiktssvullnad	Mycket vanliga
	Alopeci	Mycket vanliga
	Nagelförändringar	Mycket vanliga
	Hand-fot-syndromet (Palmar-plantar erytrodysestesi)	Mycket vanliga
	Akne	Vanliga
	Torr hud	Vanliga
	Ekkymos	Vanliga
	Hyperhydros	Vanliga
	Makulopapulösa utslag	Vanliga
	Pruritus	Vanliga
	Onykoklas	Vanliga
	Dermatit	Vanliga
	Urtikaria	Mindre vanliga
	Angioödem	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Mycket vanliga
	¹ Muskelkramper	Mycket vanliga
	Myalgi	Mycket vanliga
	Artrit	Vanliga
	Ryggsmärta	Vanliga
	Bensmärta	Vanliga
	Muskelspasmer	Vanliga
	Nacksmärta	Vanliga
	Smärta i extremiteter	Vanliga
Njurar och urinvägar	Nedsatt njurfunktion	Vanliga
	Membranös glomerulonefrit	Ingen känd frekvens
	Glomerulonefropati	Ingen känd frekvens
	Njursvikt	Ingen känd frekvens
Graviditet, puerperium och perinatalperiod	Oligohydramnios	Ingen känd frekvens
	Renal hypoplasi	Ingen känd frekvens
	Pulmonell hypoplasi	Ingen känd frekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Bröstinflammation/mastit	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni	Mycket vanliga
	Bröstsmärta	Mycket vanliga
	Frossa	Mycket vanliga
	Trötthet	Mycket vanliga
	Influensaliknande symtom	Mycket vanliga
	Infusionsrelaterade reaktioner	Mycket vanliga
	Smärta	Mycket vanliga
	Pyrexia	Mycket vanliga
	Slemhinneinflammation	Mycket vanliga
	Perifera ödem	Mycket vanliga
	Sjukdomskänsla	Vanliga
	Ödem	Vanliga
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Kontusion (blåmärke)	Vanliga

⁺ Markerar biverkningar som har rapporterats ha ett samband med fatal utgång.

¹ Markerar biverkningar som huvudsakligen har rapporterats i samband med infusionsrelaterade reaktioner. Specifika procenttal för dessa finns inte tillgängliga.

* Observerad vid kombinationsbehandling med taxaner efter antracyklinnehållande behandling.

Beskrivning av vissa biverkningar

Hjärt-dysfunktion

Hjärtsvikt (CHF) (NYHA klass II–IV) är en vanlig biverkan för trastuzumab. Fatal utgång har förekommit (se avsnitt 4.4). Tecken och symtom på hjärt-dysfunktion såsom dyspné, ortopné, ökad hosta, lungödem, tredjetons galopp eller minskad ventrikulär ejektionsfraktion har observerats hos trastuzumabbehandlade patienter (se avsnitt 4.4).

I tre pivotala, adjuvanta kliniska studier med trastuzumab i kombination med kemoterapi var incidensen av hjärt-funktionsnedsättning av grad 3/4 (framförallt symtomatisk kronisk hjärtsvikt) likartad hos patienter som fick enbart kemoterapi (d.v.s. inte fick trastuzumab) och hos patienter som fick trastuzumab sekventiellt efter en taxan (0,3–0,4 %). Frekvensen var högst hos patienter som fick trastuzumab samtidigt med en taxan (2,0 %). Vid neoadjuvant behandling är erfarenheten begränsad avseende samtidig administrering av trastuzumab och antracykliner i låg dos (se avsnitt 4.4).

När trastuzumab administrerades efter fullföljd adjuvant kemoterapi observerades hjärtsvikt NYHA klass III–IV hos 0,6 % av patienterna i den ettåriga gruppen efter en medianuppföljningstid på 12 månader. I studien BO16348, efter en medianuppföljningstid på 8 år, var incidensen av allvarlig kronisk hjärtsvikt (NYHA klass III och IV) i gruppen där trastuzumab gavs under 1 år 0,8 % och graden av mild symtomatisk och asymtomatisk vänsterkammardysfunktion var 4,6 %.

Reversibiliteten av allvarlig kronisk hjärtsvikt (definierat som en sekvens av minst två på varandra följande LVEF-värden ≥ 50 % efter händelsen) var tydlig för 71,4 % av patienterna behandlade med trastuzumab. Reversibilitet för mild symtomatisk och asymtomatisk vänsterkammardysfunktion påvisades för 79,5 % av patienterna. Ungefär 17 % av de hjärt-dysfunktionsrelaterade biverkningarna inträffade efter avslutad trastuzumabbehandling.

I de pivotala studierna för metastaserad sjukdom med trastuzumab intravenös beredning varierade incidensen av hjärt-dysfunktion mellan 9 % och 12 % då det gavs tillsammans med paklitaxel, jämfört med 1 %–4 % med enbart paklitaxel. Vid monoterapibehandling var frekvensen 6 %–9 %. Högsta frekvensen av hjärt-dysfunktion sågs hos patienter som behandlades samtidigt med trastuzumab och antracyklin/cyklofosfamid (27 %), och var signifikant högre än för enbart antracyklin/cyklofosfamid (7 %–10 %). I en påföljande studie med prospektiv uppföljning av hjärtfunktion var incidensen av symtomatisk hjärtsvikt 2,2 % hos patienter som fick trastuzumab och docetaxel, jämfört med 0 % hos patienter som fick enbart docetaxel. De flesta patienter (79 %) som utvecklade hjärt-dysfunktion i dessa studier upplevde en förbättring efter medicinsk standardbehandling mot hjärtsvikt.

Infusionsreaktioner, allergiliknande reaktioner och överkänslighet

Det uppskattas att ungefär 40 % av patienterna som behandlas med trastuzumab får någon form av infusionsrelaterad reaktion. Majoriteten av de infusionsrelaterade reaktionerna är dock milda till måttliga i intensitet (enligt NCI-CTC graderingssystem) och tenderar att inträffa tidigt i behandlingen, alltså under infusion ett, två och tre och med en lägre frekvens vid efterföljande infusioner. Reaktionerna innefattar frossa, feber, dyspné, hypotoni, rosslingar/pipande andning, bronkospasm, takykardi, minskad syremättnad, andnöd, hudutslag, illamående, kräkningar och huvudvärk (se avsnitt 4.4). Frekvensen av infusionsrelaterade reaktioner av samtliga grader varierade mellan studierna beroende på indikation, metodologi för datainsamling samt huruvida trastuzumab gavs samtidigt med kemoterapi eller som monoterapi.

Allvarliga anafylaktiska reaktioner som kräver omedelbar ytterligare intervention kan vanligen inträffa under antingen den första eller andra infusionen av trastuzumab (se avsnitt 4.4) och har förknippats med dödlig utgång.

Anafylaktoida reaktioner har observerats vid enstaka tillfällen.

Hematologisk toxicitet

Febril neutropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni och neutropeni var mycket vanliga biverkningar. Frekvensen för hypoprotrombinemi är inte känd. Risken för neutropeni kan vara något förhöjd då trastuzumab ges med docetaxel efter antracyklinnehållande behandling.

Pulmonella biverkningar

Allvarliga pulmonella biverkningar har rapporterats i samband med trastuzumabbehandling och har förknippats med fatal utgång. Dessa innefattar bland annat lunginfiltrat, akut svår andningsinsufficiens (ARDS), lunginflammation, pneumonit, pleurautgjutning, andnöd, akut lungödem samt andningsinsufficiens (se avsnitt 4.4).

Detaljer om riskminimeringsåtgärder i enlighet med EU:s riskhanteringsplan presenteras i (avsnitt 4.4) Varningar och försiktighet.

Immunogenicitet

I den neoadjuvant-adjuvanta studien (BO22227) vid tidig bröstcancer, med en medianuppföljning på mer än 70 månader, utvecklade 10,1 % (30/296) av patienterna som fick trastuzumab intravenöst antikroppar mot trastuzumab. Neutraliserande anti-trastuzumab-antikroppar sågs i prover efter behandlingsstart hos 2 av 30 patienter i gruppen som fått trastuzumab intravenöst.

Den kliniska relevansen av dessa antikroppar är inte känd. Närvaro av anti-trastuzumab-antikroppar har ingen påverkan på farmakokinetiken, effekten (bestämd som patologisk komplett respons [pCR] och händelsefri överlevnad [EFS, event free survival]) samt säkerheten, bestämd som förekomsten av administreringsrelaterade reaktioner (ARR), av trastuzumab intravenöst.

Det finns inga immunogenicitetsdata tillgängliga för trastuzumab vid ventrikelcancer.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Erfarenhet av överdosering från kliniska studier på människa saknas. Engångsdoser med enbart trastuzumab större än 10 mg/kg har inte givits i kliniska studier. En underhållsdos på 10 mg/kg var tredje vecka efter en startdos på 8 mg/kg har studerats i en klinisk studie hos patienter med metastaserad ventrikelcancer. Doser upp till denna nivå tolererades väl.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar och antikroppskonjugatsläkemedel, ATC-kod: L01FD01

Ontruzant är ett biosimilarläkemedel. Information om detta läkemedel finns tillgängligt på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Trastuzumab är en rekombinant humaniserad IgG1 monoklonal antikropp mot den humana epidermala tillväxtfaktorreceptorn 2 (HER2). Överuttryck av HER2 ses hos 20 %–30 % av

patienterna med primär bröstcancer. Studier av frekvensen av HER2-positivitet vid ventrikeltcancer genom användning av immunhistokemi (IHC) och fluorescerande *in situ*-hybridisering (FISH) eller kromogen *in situ*-hybridisering (CISH) har visat att det finns en stor variation av HER2-positivitet i intervallet 6,8 % till 34,0 % för IHC och 7,1 % till 42,6 % för FISH. Studier visar att patienter med bröstcancer vars tumörer överuttrycker HER2 har en kortare sjukdomsfri överlevnad jämfört med patienter vilkas tumörer inte överuttrycker HER2. Den extracellulära domänen hos receptorn (ECD, p105) kan utsöndras i blodet och mätas i serumprov.

Verkningsmekanism

Trastuzumab binds med hög affinitet och specificitet till sub-domän IV, en juxta-membranregion på HER2:s extracellulära domän. Bindning av trastuzumab till HER2 hämmar ligand-oberoende HER2-signaleringsmekanism och förhindrar den proteolytiska klyvningen av dess extracellulära domän, en aktiveringsmekanism av HER2. Som resultat har trastuzumab både vid *in vitro*- och djurförsök visat sig hämma proliferationen av humana tumörceller som överuttrycker HER2. Dessutom är trastuzumab en potent mediator för antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet (ADCC). *In vitro* har trastuzumab-medierad ADCC främst påvisats hos cancerceller som överuttrycker HER2 jämfört med cancerceller som inte överuttrycker HER2.

Påvisande av HER2-överuttryck eller HER2-genamplifiering

Påvisande av HER2-överuttryck eller HER2-genamplifiering vid bröstcancer

Trastuzumab bör endast användas av patienter vars tumörer har HER2-överuttryck eller HER2-genamplifiering påvisad med en tillförlitlig och validerad metod. HER2-överuttryck ska påvisas med en immunhistokemiskt (IHC) baserad teknik på fixerad tumörvävnad (se avsnitt 4.4). HER2-genamplifiering ska påvisas med fluorescerande *in situ*-hybridisering (FISH) eller kromogen *in situ*-hybridisering (CISH) på fixerad tumörvävnad. Lämpliga patienter för trastuzumabbehandling är de som uppvisar ett starkt HER2-överuttryck klassificerat som 3+ med IHC eller ett positivt FISH- eller CISH-resultat.

För att säkerställa noggranna och reproducerbara resultat ska testerna genomföras i ett specialiserat laboratorium, som kan garantera validering av testmetoderna.

Den rekommenderade klassificeringen för utvärdering av IHC-baserat färgningsmönster framgår av tabell 2:

Tabell 2 Rekommenderat klassificeringssystem för att utvärdera IHC-baserat färgningsmönster vid bröstcancer

Gradering	Färgningsmönster	Värdering av HER2-överuttryck
0	Ingen färgning eller membranfärgning observeras hos <10 % av tumörcellerna	Negativt
1+	En svag, knappt märkbar membranfärgning påvisas hos >10 % av tumörcellerna. Cellerna är endast delvis färgade på membran.	Negativt
2+	En svag till måttlig, komplett membranfärgning ses hos >10 % av tumörcellerna.	Tvetydigt
3+	Stark, komplett membranfärgning ses hos >10 % av tumörcellerna.	Positivt

I allmänhet bedöms FISH vara positivt om kvoten mellan antal genkopior av HER2 per tumörcell och antal kopior av kromosom 17 är större än eller lika med 2, eller om det finns fler än 4 kopior av HER2-genen per tumörcell då ingen kromosom 17-kontroll används.

I allmänhet bedöms CISH vara positivt om det finns fler än 5 kopior av HER2-genen per cellkärna i mer än 50 % av tumörcellerna.

För att erhålla kompletta instruktioner för hur testerna utförs och tolkas hänvisas till de instruktioner som medföljer validerade FISH- och CISH-metoder. Officiella rekommendationer för HER2-testning kan också vara tillämpliga.

Vid användning av någon annan metod för bestämning av HER2-protein eller genuttryck bör analyserna endast utföras av laboratorier som kan tillhandahålla adekvata och validerade analysmetoder i enlighet med aktuell teknisk nivå. Sådana metoder bör naturligtvis vara tillräckligt noggranna och tillförlitliga för att påvisa överuttryck av HER2 och måste kunna särskilja mellan måttligt (överensstämmande med 2+) och starkt (överensstämmande med 3+) överuttryck av HER2.

Påvisande av HER2-överuttryck eller HER2-genamplifiering vid ventrikelcancer

Enbart en tillförlitlig och validerad metod ska användas för att påvisa HER2-överuttryck eller HER2-genamplifiering. Immunhistokemisk (IHC) teknik rekommenderas som den inledande testmetoden och vid fall då även HER2-genamplifieringsstatus krävs måste antingen en silverförstärkt *in situ*-hybridisering (SISH) eller FISH-teknik användas. SISH-teknik rekommenderas dock för att möjliggöra en parallell utvärdering av tumörhistologi och morfologi. För att säkerställa validering av testmetoderna och framtagande av noggranna och reproducerbara resultat ska HER2-testerna genomföras i ett laboratorium med erfaren personal. Fullständiga instruktioner om analysutförande och tolkning av resultaten ska tas från produktinformationen som tillhandahålls med de HER2-analysmetoder som används.

I ToGA-studien (BO18255) definierades patienter vars tumörer antingen var IHC3+ eller FISH-positiva som HER2-positiva och inkluderades därmed i studien. Baserat på kliniska studieresultat var effekten begränsad till patienter med starkt HER2-proteinöveruttryck, klassificerat som 3+ med IHC eller 2+ med IHC och ett positivt FISH-resultat.

I en studie som jämförde metoder (studie D008548) observerades en hög grad av samstämmighet (>95 %) för SISH- och FISH-teknik för att detektera HER2-genamplifiering hos patienter med ventrikelcancer.

HER2-överuttryck ska påvisas med en immunhistokemiskt (IHC) baserad teknik på fixerad tumörvävnad. HER2-genamplifiering ska påvisas med *in situ*-hybridisering genom att använda antingen SISH eller FISH på fixerad tumörvävnad.

Den rekommenderade klassificeringen för utvärdering av IHC-baserat färgningsmönster sammanfattas i tabell 3:

Tabell 3 Rekommenderat klassificeringssystem för att utvärdera IHC-baserat färgningsmönster vid ventrikelcancer

Gradering	Tumörmaterial; färgningsmönster	Biopsimaterial; färgningsmönster	Värdering av HER2-överuttryck
0	Ingen reaktivitet eller membranfärgning (-reaktivitet) hos <10 % av tumörcellerna	Ingen reaktivitet eller membranfärgning (-reaktivitet) hos några tumörceller	Negativt
1+	Knappt märkbar membranfärgning (-reaktivitet) hos ≥10 % av tumörcellerna; cellerna är bara delvis infärgade (reaktiva) på membranet	Tumörcellskluster med knappt märkbar membranfärgning (-reaktivitet) oavsett andelen tumörceller som färgats	Negativt
2+	Svag till måttlig, komplett basolateral eller lateral membranfärgning (-reaktivitet) hos ≥10 % av tumörcellerna	Tumörcellskluster med en svag till måttlig, komplett basolateral eller lateral membranfärgning (-reaktivitet) oavsett andelen tumörceller som färgats	Tvetydigt
3+	Stark, komplett basolateral eller lateral membranfärgning (-reaktivitet) hos ≥10 % av tumörcellerna	Tumörcellskluster med en stark, komplett basolateral eller lateral membranfärgning (-reaktivitet) oavsett andelen tumörceller som färgats	Positivt

I allmänhet bedöms SISH eller FISH vara positivt om kvoten mellan antal genkopior av HER2 per tumörcell och antal kopior av kromosom 17 är större än eller lika med 2.

Klinisk effekt och säkerhet

Metastaserad bröstcancer

Trastuzumab har använts i kliniska prövningar som monoterapi hos patienter med metastaserad bröstcancer som har tumörer som överuttrycker HER2 och som sviktat på en eller flera kemoterapier mot sin metastaserade sjukdom (trastuzumab enbart).

Trastuzumab har också använts i kombination med paklitaxel eller docetaxel för behandling av patienter som ej erhållit kemoterapi mot sin metastaserade sjukdom. Patienter som tidigare behandlats med antracyklinbaserad adjuvant kemoterapi fick paklitaxel (175 mg/m² infunderat under 3 timmar) med eller utan trastuzumab. I den pivotala studien med docetaxel (100 mg/m² infunderat under 1 timme) med eller utan trastuzumab hade 60 % av patienterna erhållit tidigare antracyklinbaserad adjuvant kemoterapi. Patienterna behandlades med trastuzumab till sjukdomsprogress.

Effekten av trastuzumab i kombination med paklitaxel hos patienter som ej tidigare erhållit adjuvant antracyklinbehandling har inte studerats. Trastuzumab plus docetaxel var dock effektivt hos patienterna vare sig de hade erhållit adjuvant antracyklinbehandling eller ej.

Den testmetod för HER2-överuttryck som användes för att bestämma lämpliga patienter i de pivotala kliniska prövningarna med trastuzumab som monoterapi och trastuzumab plus paklitaxel var immunhistokemisk färgning av HER2 på fixerat material från brösttumörer med användning av de murina monoklonala antikropparna CB11 och 4D5. Dessa vävnader fixerades i formalin eller i Bouins fixeringsmedel. Denna experimentella undersökningsmetod som genomfördes på ett centralt laboratorium använde en skala från 0 till 3+. Patienter som klassificerades vid färgning som 2+ eller 3+ inkluderades, medan de vars färgning var 0 eller 1+ exkluderades. Mer än 70 % av patienterna som inkluderades hade 3+ överuttryck. Data tyder på att nyttan av behandlingen var större bland de patienter som hade högre nivå av överuttryck av HER2 (3+).

I den pivotala studien med docetaxel, med eller utan trastuzumab, var den huvudsakliga testmetoden för att bestämma HER2-positivitet immunhistokemi. En minoritet av patienterna testades med fluorescerande *in situ*-hybridisering (FISH). I den här studien hade 87 % av de inkluderade patienterna en sjukdom som var IHC3+ och 95 % av de inkluderade patienterna en sjukdom som var IHC3+ och/eller FISH-positiv.

Veckovis dosering vid metastaserad bröstcancer

Effektresultaten av monoterapi- respektive kombinationsterapistudierna sammanfattas i tabell 4:

Tabell 4 Effektresultat från monoterapi- och kombinationsterapistudier

Parameter	Monoterapi	Kombinationsbehandling			
	Trastuzumab ¹ N=172	Trastuzumab plus paklitaxel ² N=68	Paklitaxel ² N=77	Trastuzumab plus docetaxel ³ N=92	Docetaxel ³ N=94
Respons (95 % KI)	18 % (13–25)	49 % (36–61)	17 % (9–27)	61 % (50–71)	34 % (25–45)
Medianvaraktighet av respons (månader) (95 % KI)	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 (månader) (95 % KI)	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)
Medianöverlevnad (månader) (95 % KI)	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 till progression; "ne" indikerar att ett värde ej kunnat beräknas eller uppnås.

1. Studie H0649g: Delgrupp av patienter med IHC3+
2. Studie H0648g: Delgrupp av patienter med IHC3+
3. Studie M77001: Komplet analysset (intent-to-treat), 24 månaders resultat

Kombinationsbehandling med trastuzumab och anastrozol

Trastuzumab har studerats i kombination med anastrozol som första linjens behandling av metastaserad bröstcancer hos HER2-överuttryckande, hormonreceptor- (dvs. östrogenreceptor [ER] och/eller progesteronreceptor [PR]) positiva post-menopausala patienter. Progressionsfri överlevnad fördubblades i behandlingsgruppen som fick trastuzumab plus anastrozol jämfört med anastrozol (4,8 månader jämfört med 2,4 månader). För de andra parametrarna sågs förbättringar med kombinationsbehandlingen för total respons (16,5 % jämfört med 6,7 %); klinisk nytta (42,7 % jämfört med 27,9 %); tid till progression (4,8 månader jämfört med 2,4 månader). Ingen skillnad mellan de båda behandlingsgrupperna kunde registreras för tid till respons och responsduration. Den totala medianöverlevnaden förlängdes med 4,6 månader för patienter i kombinationsbehandlingsgruppen. Skillnaden var inte statistiskt signifikant, men mer än hälften av patienterna i behandlingsgruppen med enbart anastrozol gick vid sjukdomsprogress över till den trastuzumabinnehållande behandlingsregimen.

Tre-veckors dosering vid metastaserad bröstcancer

Effektresultaten från de non-komparativa monoterapi- respektive kombinationsstudierna sammanfattas i tabell 5:

Tabell 5 Effektresultat från icke jämförande monoterapi- och kombinationsterapistudier

Parameter	Monoterapi		Kombinationsbehandling	
	Trastuzumab ¹ N=105	Trastuzumab ² N=72	Trastuzumab plus paklitaxel ³ N=32	Trastuzumab plus docetaxel ⁴ N=110
Respons (95 % KI)	24 % (15–35)	27 % (14–43)	59 % (41–76)	73 % (63–81)

Parameter	Monoterapi		Kombinationsbehandling	
	Trastuzumab ¹ N=105	Trastuzumab ² N=72	Trastuzumab plus paklitaxel ³ N=32	Trastuzumab plus docetaxel ⁴ N=110
Medianvaraktighet av respons (månader) (variationensvidd)	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 (månader) (95 % KI)	3,4 (2,8–4,1)	7,7 (4,2–8,3)	12,2 (6,2–ne)	13,6 (11–16)
Medianöverlevnad (månader) (95 % KI)	ne	ne	ne	47,3 (32–ne)

TTP = tid till progression; "ne" indikerar att ett värde ej kunnat beräknas eller uppnås.

1. Studie WO16229: startdos 8 mg/kg, följt av 6 mg/kg i 3-veckors doseringsschema
2. Studie MO16982: startdos 6 mg/kg varje vecka upprepat 3 gånger, följt av 6 mg/kg i 3-veckors doseringsschema
3. Studie BO15935
4. Studie MO16419

Lokalisationer för progress

Frekvensen för progression i levern var signifikant minskad hos patienter som behandlades med kombinationen trastuzumab och paklitaxel, jämfört med enbart paklitaxel (21,8 % jämfört med 45,7 %; $p=0,004$). Fler patienter som behandlades med trastuzumab och paklitaxel progredierade i centrala nervsystemet, jämfört med dem som enbart behandlades med paklitaxel (12,6 % jämfört med 6,5 %; $p=0,377$).

Tidig bröstcancer (adjuvant behandling)

Tidig bröstcancer definieras som icke-metastaserad primär invasiv bröstcancer.

Trastuzumab vid adjuvant behandling studerades i fyra stora, randomiserade multicenterstudier:

- Studien BO16348 var utformad för att hos patienter med HER2-positiv tidig bröstcancer efter kirurgi, etablerad kemoterapi eller strålbehandling (om tillämpligt) jämföra ett och två års behandling med trastuzumab var tredje vecka med enbart observation. Dessutom jämfördes två års trastuzumabbehandling med ett års trastuzumabbehandling. Patienter som randomiserades till behandling med trastuzumab fick en initial startdos av 8 mg/kg, som följdes av 6 mg/kg var tredje vecka under antingen ett eller två år.
- Sammanvägda analyser gjordes av studierna NSABP B-31 och NCCTG N9831 som utformades för att undersöka den kliniska nyttan av att kombinera trastuzumabbehandling med paklitaxel efter antracyklinbaserad (AC) kemoterapi. Dessutom undersöktes i studie NCCTG N9831 också tillägg av trastuzumab sekventiellt till antracyklinbaserad kemoterapi följt av paklitaxel (AC→P) hos patienter med HER2-positiv tidig bröstcancer efter kirurgi.
- BCIRG 006-studien utformades för att hos patienter med HER2-positiv tidig bröstcancer efter kirurgi undersöka kombination av trastuzumabbehandling med docetaxel antingen efter antracyklinbaserad kemoterapi eller i kombination med docetaxel och karboplatin.

Tidig bröstcancer i HERA-studien begränsades till operabla, primära, invasiva adenokarcinom i bröstet, med positiva axillärknoder eller negativa axillärknoder om tumörer var minst 1 cm i diameter.

I den sammanvägda analysen av studierna NSABP B-31 och NCCTG N9831 begränsades tidig bröstcancer till kvinnor med operabel bröstcancer med hög risk, definierad som HER2-positiv och axillär lymfkörtelpositiv eller HER2-positiv och lymfkörtelnegativ med högriskfaktorer (tumörstorlek >1 cm och ER-negativ eller tumörstorlek >2 cm, oavsett hormonstatus).

I studien BCIRG 006 begränsades HER2-positiv tidig bröstcancer till antingen lymfkörtelpositiva eller högrisk körtelnegativa patienter definierat som lymfkörtelnegativ (pN0), och minst 1 av följande faktorer: tumörstorlek större än 2 cm, östrogenreceptor- och progesteronreceptornegativa, histologisk och/eller nukleär grad 2–3 eller ålder <35 år.

Effektresultaten från BO16348-studien efter 12 månader* och 8 års** medianuppföljning sammanfattas i tabell 6:

Tabell 6 Effektresultat från BO16348-studien

Parameter	Medianuppföljningstid 12 månader*		Medianuppföljningstid 8 år**	
	Observation N=1 693	Trastuzumab 1 år N=1 693	Observation N=1 697***	Trastuzumab 1 år N=1 702***
Sjukdomsfri överlevnad				
- antal patienter med händelse	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- antal patienter utan händelse	1 474 (87,1 %)	1 566 (92,5 %)	1 127 (66,4 %)	1 231 (72,3 %)
P-värde versus observation	<0,0001		<0,0001	
Riskkvot versus observation	0,54		0,76	
Återfallsfri överlevnad				
- antal patienter med händelse	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- antal patienter utan händelse	1 485 (87,7 %)	1 580 (93,3 %)	1 191 (70,2 %)	1 303 (76,6 %)
P-värde versus observation	<0,0001		<0,0001	
Riskkvot versus observation	0,51		0,73	
Fjärrmetastasfri överlevnad				
- antal patienter med händelse	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- antal patienter utan händelse	1 508 (89,1 %)	1 594 (94,6 %)	1 209 (71,2 %)	1 303 (76,6 %)
P-värde versus observation	<0,0001		<0,0001	
Riskkvot versus observation	0,50		0,76	
Total överlevnad (död)				
- antal patienter med händelse	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- antal patienter utan händelse	1 653 (97,6 %)	1 662 (98,2 %)	1 347 (79,4 %)	1 424 (83,7 %)
P-värde versus observation	0,24		0,0005	
Riskkvot versus observation	0,75		0,76	

*Co-primär effektvariabel av sjukdomsfri överlevnad på 1 år versus observation uppnådde den fördefinierade statistiska gränsen

**Final analys (inkluderande crossover av 52 % av patienterna från observationsarmen till trastuzumab)

***Det finns en diskrepans i den totala urvalsstorleken på grund av ett litet antal patienter som randomiserades efter brytpunkten för analysen av 12 månaders medianuppföljning

Effektresultaten från interimsanalysen korsade den i protokollet fördefinierade statistiska gränsen för jämförelsen av 1 års trastuzumabbehandling med observationsarmen. Efter en medianuppföljningstid på 12 månader var riskkvot (HR) för sjukdomsfri överlevnad 0,54 (95 % KI: 0,44; 0,67), vilket översatt till absoluta tal uttryckt som sjukdomsfri överlevnadsfrekvens vid 2 år var 7,6 procentenheter (85,8 % jämfört med 78,2 %) till fördel för behandlingsgruppen med trastuzumab.

En final analys genomfördes efter en medianuppföljningstid på 8 år, vilken visade att 1 års behandling med trastuzumab är associerat med en 24-procentig riskreduktion jämfört med enbart observation (HR = 0,76, 95 % KI: 0,67; 0,86). Detta översatt till absoluta tal uttryckt som sjukdomsfri överlevnad vid 8 år var 6,4 procentenheter till fördel för gruppen som behandlats med trastuzumab i 1 år.

I denna finala analys visade trastuzumabbehandling förlängd till 2 år ingen ytterligare fördel gentemot behandling i 1 år (sjukdomsfri överlevnad HR i intent-to-treat-populationen [ITT] för 2 år mot 1 år = 0,99 [95 % KI: 0,87; 1,13], p-värde = 0,90 och HR för total överlevnad = 0,98 [0,83; 1,15], p-värde = 0,78). Frekvensen av asymtomatisk hjärt dysfunktion ökade i den 2-åriga behandlingsarmen

(8,1 % mot 4,6 % i den 1-åriga behandlingsarmen). Fler patienter upplevde åtminstone en biverkan av grad 3 eller 4 i den 2-åriga behandlingsarmen (20,4 %) jämfört med den 1-åriga armen (16,3 %).

I studierna NSABP B-31 och NCCTG N9831 gavs trastuzumab i kombination med paklitaxel, efter antracyklinbaserad kemoterapi.

Doxorubicin och cyklofosfamid administrerades samtidigt på följande sätt:

- intravenös bolusdos av doxorubicin, med dosen 60 mg/m², givet var tredje vecka i 4 behandlingscykler.
- intravenöst cyklofosfamid, med dosen 600 mg/m² under 30 minuter, givet var tredje vecka i 4 behandlingscykler.

Paklitaxel, i kombination med trastuzumab, administrerades på följande sätt:

- intravenöst paklitaxel – 80 mg/m² som en kontinuerlig intravenös infusion, givet varje vecka i 12 veckor,
- eller
- intravenöst paklitaxel – 175 mg/m² som en kontinuerlig intravenös infusion, givet var tredje vecka i 4 behandlingscykler (dag 1 i varje cykel).

Effektresultaten från den sammanvägda analysen av studierna NSABP B-31 och NCCTG N9831 vid tiden för definitiv analys av sjukdomsfri överlevnad (DFS)* sammanfattas i tabell 7. Medianduration för uppföljning var 1,8 år för patienterna i AC→P-gruppen och 2,0 år för patienterna i AC→PH-gruppen.

Tabell 7 Sammanfattning av effektresultaten från den sammanvägda analysen av studierna NSABP B-31 och NCCTG N9831 vid tiden för definitiv analys av sjukdomsfri överlevnad (DFS)*

Parameter	AC→P (n=1 679)	AC→PH (n=1 672)	Riskkvot vs AC→P (95 % KI) p-värde
Sjukdomsfri överlevnad Antal patienter med händelse (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p<0,0001
Fjärrecidiv Antal patienter med händelse	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p<0,0001
Dödsfall (total överlevnad): Antal patienter med händelse	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p=0,014**

A: doxorubicin; C: cyklofosfamid; P: paklitaxel; H: trastuzumab

*Vid medianduration för uppföljning på 1,8 år för patienterna i AC→P-gruppen och 2,0 år för patienterna i AC→PH-gruppen.

**p-värdet för total överlevnad korsade inte den fördefinierade statistiska gränsen för jämförelsen av AC→PH med AC→P.

För den primära effektvariabeln sjukdomsfri överlevnad (DFS) resulterade tillägg av trastuzumab till paklitaxel i en 52-procentig minskning i risken för sjukdomsåterfall. Riskkvot översatt till absoluta tal uttryckt som sjukdomsfri överlevnadsfrekvens vid 3 år var 11,8 procentenheter (87,2 % jämfört med 75,4 %) till fördel för behandlingsgruppen med AC→PH (trastuzumab).

Vid säkerhetsuppdateringen efter en mediantid av 3,5 till 3,8 års uppföljning bekräftade analysen av sjukdomsfri överlevnad magnituden av nyttan visad i den definitiva analysen av sjukdomsfri överlevnad. Trots övergång (cross-over) till trastuzumab i kontrollgruppen resulterade tillägg av trastuzumab till kemoterapi med paklitaxel i en 52-procentig minskning i risken för sjukdomsåterfall.

Tillägg av trastuzumab till kemoterapi med paklitaxel resulterade också i en 37-procentig minskad risk för dödsfall.

Den förplanerade finala analysen av total överlevnad från den sammanvägda analysen av studierna NSABP B-31 och NCCTG N9831 genomfördes då 707 dödsfall hade inträffat (medianuppföljning 8,3 år i AC→PH-gruppen). Behandling med AC→PH resulterade i en statistiskt signifikant förbättrad total överlevnad jämfört med AC→P (stratifierad HR=0,64; 95 % KI [0,55; 0,74]; log-rank p-värde <0,0001). Vid 8 år var överlevnadsfrekvensen uppskattad till 86,9 % i AC→PH-gruppen och 79,4 % i AC→P-gruppen, en absolut nytta på 7,4 % (95 % KI 4,9 %; 10,0 %). Finala resultat avseende total överlevnad från den sammanvägda analysen av studierna NSABP B-31 och NCCTG N9831 sammanfattas i tabell 8 nedan:

Tabell 8 Finala resultat avseende total överlevnad från den sammanvägda analysen av studierna NSABP B-31 och NCCTG N9831

Parameter	AC→P (N=2 032)	AC→PH (N=2 031)	p-värde versus AC→P	Risikkvot versus AC→P (95 % KI)
Dödsfall (total överlevnad): Antal patienter med händelse (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	<0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

A: doxorubicin; C: cyklofosamid; P: paklitaxel; H: trastuzumab

Analys av sjukdomsfri överlevnad gjordes också vid den finala analysen av total överlevnad från den sammanvägda analysen av studierna NSABP B-31 och NCCTG N9831. De uppdaterade resultaten av sjukdomsfri överlevnad (stratifierad HR=0,61; 95 % KI [0,54; 0,69]) visade en liknande nytta i sjukdomsfri överlevnad jämfört med den definitiva primära analysen av sjukdomsfri överlevnad, trots att 24,8 % av patienterna i AC→P-gruppen bytte behandlingsgrupp för att få trastuzumab. Efter 8 år var frekvensen för sjukdomsfri överlevnad uppskattad till 77,2 % (95 % KI: 75,4; 79,1) i AC→PH-gruppen, vilket är en absolut nytta på 11,8 % jämfört med AC→P-gruppen.

I studien BCIRG 006 administrerades trastuzumab antingen i kombination med docetaxel, efter antracyklinbaserad kemoterapi (AC→DH) eller i kombination med docetaxel och karboplatin (DKarbH).

Docetaxel administrerades enligt följande:

- intravenöst docetaxel – 100 mg/m² som en intravenös infusion under 1 timme, givet var tredje vecka i 4 behandlingscykler (dag 2 på första docetaxelcykeln, sedan dag 1 för varje efterföljande cykel)

eller

- intravenöst docetaxel – 75 mg/m² som en intravenös infusion under 1 timme, givet var tredje vecka i 6 behandlingscykler (dag 2 på första docetaxelcykeln, sedan dag 1 för varje efterföljande cykel)

vilket följdes av:

- karboplatin – vid mål-AUC = 6 mg/ml/min administrerat via intravenös infusion under 30–60 minuter upprepat var 3:e vecka under totalt sex cykler.

Trastuzumab administrerades varje vecka med kemoterapi och var tredje vecka därefter i totalt 52 veckor.

Effektresultaten från BCIRG 006 sammanfattas i tabell 9 och 10. Medianduration för uppföljning var 2,9 år för patienterna i AC→D-gruppen och 3,0 år vardera för patienterna i AC→DH-gruppen och DKarbH-gruppen.

Tabell 9 Översikt av effektanalyser BCIRG 006 AC→D versus AC→DH

Parameter	AC→D (n=1 073)	AC→DH (n=1 074)	Riskkvot vs AC→D (95 % KI) p-värde
Sjukdomsfri överlevnad Antal patienter med händelse	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p<0,0001
Fjärrecidiv Antal patienter med händelse	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p<0,0001
Dödsfall (total överlevnad) Antal patienter med händelse	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p=0,0024

AC→D = doxorubicin plus cyklofosfamid, följt av docetaxel; AC→DH = doxorubicin plus cyklofosfamid, följt av docetaxel plus trastuzumab; KI = konfidensintervall

Tabell 10 Översikt av effektanalyser BCIRG 006 AC→D versus DKarbH

Parameter	AC→D (n=1 073)	DKarbH (n=1 074)	Riskkvot vs AC→D (95 % KI)
Sjukdomsfri överlevnad Antal patienter med händelse	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p=0,0003
Fjärrecidiv Antal patienter med händelse	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p=0,0008
Dödsfall (total överlevnad) Antal patienter med händelse	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p=0,0182

AC→D = doxorubicin plus cyklofosfamid, följt av docetaxel; DKarbH = docetaxel, karboplatin och trastuzumab; KI = konfidensintervall

I studien BCIRG 006 var riskkvot för den primära effektvariabeln, sjukdomsfri överlevnad, översatt till absoluta tal uttryckt som sjukdomsfri överlevnadsfrekvens vid 3 år 5,8 procentenheter (86,7 % jämfört med 80,9 %) till fördel för behandlingsgruppen med AC→DH (trastuzumab) och 4,6 procentenheter (85,5 % jämfört med 80,9 %) till fördel för behandlingsgruppen med DKarbH (trastuzumab) jämfört med AC→D.

I studie BCIRG 006 hade 213/1 075 patienter i DKarbH (TCH)-gruppen, 221/1 074 patienter i AC→DH (AC→TH)-gruppen och 217/1 073 i AC→D (AC→T)-gruppen en "Karnofsky performance status" ≤90 (antingen 80 eller 90). Ingen fördel i sjukdomsfri överlevnad (DFS) sågs i denna subgrupp av patienter (riskkvot = 1,16, 95 % KI [0,73; 1,83] för DKarbH (TCH) jämfört med AC→D (AC→T); riskkvot 0,97, 95 % KI [0,60; 1,55] för AC→DH (AC→TH) jämfört med AC→D).

Dessutom gjordes en exploratorisk "post-hoc"-analys på data från sammanvägd analys (joint analys, JA) från de kliniska studierna NSABP B-31/NCCTG N9831* och BCIRG006 som kombinerade händelser av sjukdomsfri överlevnad (DFS) och symtomatiska hjärthändelser. Resultaten från denna analys sammanfattas i tabell 11:

Tabell 11 Explorativ ”post-hoc”-analys av data från den sammanvägda analysen (joint analysis, JA) från de kliniska studierna NSABP B-31/NCCTG N9831* och BCIRG006 som kombinerade händelser av sjukdomsfri överlevnad (DFS) och symtomatiska hjärthändelser.

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 och NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DKarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Primär effektanalys DFS riskkvot (95 % KI) p-värde	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
Långtidsuppföljande effektanalys** DFS riskkvot (95 % KI) p-värde	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
Exploratorisk post-hoc-analys med DFS och symtomatiska hjärthändelser Långtidsuppföljning** riskkvot (95 % KI)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: doxorubicin; C: cyklofosfamid; P: paklitaxel; D: docetaxel; Karb: karboplatin; H: trastuzumab

KI = konfidensintervall

*Vid tiden för definitiv analys av sjukdomsfri överlevnad (DFS). Medianduration för uppföljning var 1,8 år för patienterna i AC→P-gruppen och 2,0 år för patienterna i AC→PH-gruppen.

**Medianduration för långtidsuppföljning i de kliniska studierna med den sammanvägda analysen (joint analysis) var 8,3 år (från 0,1 till 12,1 år) för patienterna i AC→PH-gruppen och 7,9 år (från 0,0 till 12,2 år) för patienterna i AC→P-gruppen. Medianduration för långtidsuppföljning i den kliniska studien BCIRG006 var 10,3 år för patienterna i både AC→D-gruppen (från 0,0 till 12,6 år) och i DKarbH-gruppen (från 0,0 till 13,1 år) och 10,4 år (från 0,0 till 12,7 år) för patienterna i AC→DH-gruppen.

Tidig bröstcancer (neoadjuvant-adjuvant behandling)

För närvarande finns inga resultat tillgängliga som jämför effekten av trastuzumab administrerat med kemoterapi vid adjuvant behandling med effekten som erhålls vid neoadjuvant-adjuvant behandling.

I samband med neoadjuvant-adjuvant behandling utformades den randomiserade multicenterstudien MO16432 för att undersöka den kliniska effekten av samtidig administrering av trastuzumab med neoadjuvant kemoterapi inkluderande både en antracyclin och en taxan, följt av adjuvant trastuzumabbehandling i upp till ett år. Studien rekryterade patienter med nyligen diagnostiserad lokalt avancerad (stadium III) eller inflammatorisk, tidig bröstcancer. Patienter med HER2-positiva tumörer randomiserades till att antingen få neoadjuvant kemoterapi tillsammans med neoadjuvant-adjuvant trastuzumab eller till enbart neoadjuvant kemoterapi. I studie MO16432 administrerades trastuzumab (8 mg/kg som startdos, följt av 6 mg/kg som underhållsdos var tredje vecka) samtidigt med 10 behandlingscykler med neoadjuvant kemoterapi.

enligt följande:

- Doxorubicin 60 mg/m² och paklitaxel 150 mg/m², administrerat var tredje vecka under 3 behandlingscykler, vilket följdes av
 - Paklitaxel 175 mg/m², administrerat var tredje vecka under 4 behandlingscykler,

vilket följdes av

- CMF på dag 1 och 8 var fjärde vecka under 3 behandlingscykler

vilket efter kirurgi följdes av

- ytterligare cykler av adjuvant trastuzumab (till totalt 1 års behandling).

Effektresultaten från studie MO16432 sammanfattas i tabell 12. Mediantiden för uppföljning av trastuzumabgruppen var 3,8 år.

Tabell 12 Effektresultat från MO16432

Parameter	Kemoterapi + trastuzumab (n=115)	Enbart kemoterapi (n=116)	
Händelsefri överlevnad			Riskkvot (95 % KI)
Antal patienter med händelse	46	59	0,65 (0,44; 0,96) p=0,0275
Patologisk komplett respons* (95 % KI)	40 % (31,0; 49,6)	20,7 % (13,7; 29,2)	p=0,0014
Total överlevnad			Riskkvot (95 % KI)
Antal patienter med händelse	22	33	0,59 (0,35; 1,02) p=0,0555

*definierat som frånvaro av invasiv cancer både i bröst och lymfknotor.

En absolut behandlingsvinst på 13 procentenheter till fördel för trastuzumabgruppen beräknades i form av 3 års händelsefri överlevnad (65 % jämfört med 52 %).

Metastaserad ventrikelcancer

Trastuzumab har studerats i en randomiserad, öppen fas-III-studie ToGA (BO18255) i kombination med kemoterapi jämfört med enbart kemoterapi.

Kemoterapi administrerades enligt följande:

- capecitabin – 1 000 mg/m² peroralt två gånger dagligen under 14 dagar var 3:e vecka i 6 cykler (på kvällen dag 1 till morgonen dag 15 i varje cykel)
- eller
- intravenöst 5-fluorouracil – 800 mg/m²/dag som en kontinuerlig intravenös infusion under 5 dagar, givet var 3:e vecka i 6 cykler (dag 1 till 5 i varje cykel)

Vardera av dessa administrerades med:

- cisplatin – 80 mg/m² var 3:e vecka i 6 cykler på dag 1 av varje cykel.

Effektresultaten från studie BO18225 sammanfattas i tabell 13:

Tabell 13 Effektresultat från BO18225

Parameter	FP N=290	FP+H N=294	HR (95 % KI)	p-värde
Total överlevnad, medianantal månader	11,1	13,8	0,74 (0,60–0,91)	0,0046
Progressionsfri överlevnad, medianantal månader	5,5	6,7	0,71 (0,59–0,85)	0,0002
Tid till sjukdomsprogress, medianantal månader	5,6	7,1	0,70 (0,58–0,85)	0,0003
Total responsfrekvens, %	34,5 %	47,3 %	1,70 ^a (1,22; 2,38)	0,0017
Varaktighet av respons, medianantal månader	4,8	6,9	0,54 (0,40–0,73)	<0,0001

FP + H: fluoropyrimidin/cisplatin + trastuzumab

FP: fluoropyrimidin/cisplatin

^a Oddsquot

Patienter som var tidigare obehandlade för HER2-positivt inoperabelt lokalt avancerat eller recidiverande och/eller metastaserat adenokarcinom i ventrikeln eller cardia som inte var mottaglig för kurativ behandling rekryterades till studien. Det primära effektmåttet var total överlevnad och definierades som tiden från randomiseringsdatumet till datum för dödsfall, oavsett orsak. Vid tidpunkten för analysen hade totalt 349 randomiserade patienter dött: 182 patienter (62,8 %) i kontrollgruppen och 167 patienter (56,8 %) i behandlingsgruppen. Majoriteten av dödsfallen orsakades av händelser som var relaterade till den underliggande cancersjukdomen.

”Post-hoc”-subgruppsanalyser indikerar att positiva behandlingseffekter begränsas till tumörer med starkt uttryck av HER2-protein (IHC2+/FISH+ eller IHC3+). Den totala medianöverlevnaden för gruppen med högt HER2-uttryck var 11,8 månader för FP jämfört med 16 månader för FP+H, HR 0,65 (95 % KI: 0,51–0,83) och mediantiden för progressionsfri överlevnad var 5,5 månader jämfört med 7,6 månader, HR 0,64 (95 % KI: 0,51–0,79). För total överlevnad var HR 0,75 (95 % KI: 0,51–1,11) i IHC2+/FISH+-gruppen respektive 0,58 (95 % KI: 0,41–0,81) i IHC3+/FISH+-gruppen.

I en explorativ subgruppsanalys som gjordes i ToGA-studien (BO18255) sågs ingen tydlig nytta avseende total överlevnad med tillägg av trastuzumab hos patienter med ECOG PS 2 före behandlingsstart (HR 0,96 [95 % KI: 0,51–1,79]), ej mätbar ([HR 1,78 (95 % KI: 0,87–3,66)]) och lokalt avancerad sjukdom (HR 1,20 [95 % KI: 0,29–4,97]).

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för trastuzumab för alla grupper av den pediatrika populationen för bröst- och ventrikeltumörer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för trastuzumab utvärderades i en populationsfarmakokinetisk analysmodell som använde sammanslagna data från 1 582 personer, inklusive patienter med HER2-positiv metastaserad bröstcancer (MBC), tidig bröstcancer (EBC), avancerad ventrikeltumör (AGC) eller andra tumörtyper samt friska försökspersoner, i 18 Fas I-, II- och III-studier som fick trastuzumab som intravenös infusion. En tvåkompartimentmodell med parallell linjär och icke-linjär elimination från centralt kompartiment beskriver trastuzumabs koncentrations-tidsprofil. P.g.a. icke-linjär elimination ökade totalt clearance med minskande koncentrationer. Med anledning av detta kan ingen konstant halveringstid för trastuzumab fastställas. Halveringstiden ($t_{1/2}$) minskar med minskade koncentrationer inom ett doseringsintervall (se tabell 16). Patienter med metastaserad bröstcancer och tidig bröstcancer hade likartade farmakokinetiska parametrar (t.ex. clearance [CL]), volym för centralt kompartiment (V_c) och populationspredikterade steady-state-exponeringar (C_{min} , C_{max} och AUC). Linjärt clearance var 0,136 l/dag för metastaserad bröstcancer, 0,112 l/dag för tidig bröstcancer och 0,176 l/dag för avancerad ventrikeltumör. De icke-linjära eliminationsparametrarnas värden var 8,81 mg/dag för den maximala eliminationshastigheten (V_{max}) och 8,92 µg/ml för Michaelis-Mentenkonstanten (K_m) för patienter med metastaserad bröstcancer, tidig bröstcancer och avancerad ventrikeltumör. Volymen för centralt kompartiment var 2,62 l för patienter med metastaserad bröstcancer och tidig bröstcancer samt 3,63 l för patienter med avancerad ventrikeltumör. I den finala populationsfarmakokinetiska modellen identifierades, i tillägg till primär tumörtyp, kroppsvikt, serum-aspartataminotransferas (ASAT) och albumin som statistiskt signifikanta kovariater som påverkade exponeringen av trastuzumab. Däremot var effektens magnitud för dessa kovariater på trastuzumabs exponering sådan att det tyder på att det är osannolikt att dessa kovariater har en kliniskt betydelsefull effekt på trastuzumabs koncentrationer.

Populationspredikterade farmakokinetiska exponeringsvärden (median med 5:e–95:e percentiler) och värden för farmakokinetiska parametrar vid kliniskt relevanta koncentrationer (C_{max} och C_{min}) för patienter med metastaserad bröstcancer, tidig bröstcancer och avancerad ventrikeltumör behandlade med godkända doseringsscheman veckovis (en gång per vecka)

eller tre-veckors doseringsschema (var tredje vecka) visas nedan i tabell 14 (första behandlingscykeln), tabell 15 (steady-state) och tabell 16 (farmakokinetiska parametrar).

Tabell 14 Populationspredikterade farmakokinetiska exponeringsvärden första behandlingscykeln (median med 5:e–95:e percentiler) för trastuzumab intravenöst doseringsschema för patienter med metastaserad bröstcancer (MBC), tidig bröstcancer (EBC) och avancerad ventrikelcancer (AGC)

Behandlings-regim	Primär tumörtyp	Antal (n)	C _{min} (µg/ml)	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0–21dagar} (µg.dag/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg var tredje vecka	MBC	805	28,7 (2,9–46,3)	182 (134–280)	1 376 (728–1 998)
	EBC	390	30,9 (18,7–45,5)	176 (127–227)	1 390 (1 039–1 895)
	AGC	274	23,1 (6,1–50,3)	132 (84,2–225)	1 109 (588–1 938)
4 mg/kg + 2 mg/kg varje vecka	MBC	805	37,4 (8,7–58,9)	76,5 (49,4–114)	1 073 (597–1 584)
	EBC	390	38,9 (25,3–58,8)	76,0 (54,7–104)	1 074 (783–1 502)

Tabell 15 Populationspredikterade farmakokinetiska exponeringsvärden vid steady state (median med 5:e–95:e percentiler) för trastuzumab intravenöst doseringsschema för patienter med metastaserad bröstcancer (MBC), tidig bröstcancer (EBC) och avancerad ventrikelcancer (AGC)

Behandlings-regim	Primär tumörtyp	Antal (n)	C _{min,ss} * (µg/ml)	C _{max,ss} ** (µg/ml)	AUC _{ss, 0–21 dagar} (µg.dag/ml)	Tid till steady-state*** (veckor)
8 mg/kg + 6 mg/kg var tredje vecka	MBC	805	44,2 (1,8–85,4)	179 (123–266)	1 736 (618–2 756)	12
	EBC	390	53,8 (28,7–85,8)	184 (134–247)	1 927 (1 332–2 771)	15
	AGC	274	32,9 (6,1–88,9)	131 (72,5–251)	1 338 (557–2 875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg varje vecka	MBC	805	63,1 (11,7–107)	107 (54,2–164)	1 710 (581–2 715)	12
	EBC	390	72,6 (46–109)	115 (82,6–160)	1 893 (1 309–2 734)	14

*C_{min,ss} – C_{min} vid steady state

**C_{max,ss} = C_{max} vid steady state

*** tid till 90 % av steady-state

Tabell 16 Populationspredikterade farmakokinetiska parametervärden vid steady state för trastuzumab intravenöst doseringsschema för patienter med metastaserad bröstcancer (MBC), tidig bröstcancer (EBC) och avancerad ventrikelcancer (AGC)

Behandlingsregim	Primär tumörtyp	Antal (n)	Totalt clearance-intervall från C _{max,ss} till C _{min,ss} (l/dag)	t _{1/2} intervall från C _{max,ss} till C _{min,ss} (dag)
8 mg/kg + 6 mg/kg var tredje vecka	MBC	805	0,183–0,302	15,1–23,3
	EBC	390	0,158–0,253	17,5–26,6
	AGC	274	0,189–0,337	12,6–20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg varje vecka	MBC	805	0,213–0,259	17,2–20,4
	EBC	390	0,184–0,221	19,7–23,2

Trastuzumabs washout-period

Trastuzumabs washout-period utvärderades med den populationsfarmakokinetiska modellen efter intravenös administrering varje vecka eller var tredje vecka. Resultaten från dessa simuleringar tyder

på att minst 95 % av patienterna kommer att uppnå koncentrationer som är <1 µg/ml (ungefär 3 % av populationen predikterade $C_{\min,ss}$, eller cirka 97 % washout) efter 7 månader.

Cirkulerande secernerat HER2-ECD

Exploratoriska analyser av kovariater med information hos bara en subgrupp av patienterna tyder på att patienter med högre nivå av secernerat HER2-ECD hade snabbare icke-linjärt clearance (lägre K_m) ($P<0,001$). Det fanns en korrelation mellan secernerat antigen och SGOT/ASAT-nivåer; en del av betydelsen av secernerat antigen på clearance kan ha berott på SGOT/ASAT-nivåer.

Nivåerna före behandling av secernerat HER2-ECD som observerades hos patienter med metastaserad ventrikels cancer var jämförbara med dem för metastaserad bröstcancer och tidig bröstcancer, och ingen märkbar påverkan på clearance för trastuzumab har observerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det fanns inga tecken på akut- eller flerdosrelaterad toxicitet i studier upp till 6 månader och inte heller några belegg för reproduktionstoxicitet vad gäller teratogenicitet, kvinnlig fertilitet eller sen graviditetstoxicitet/placentaöverföring. Trastuzumab är inte genotoxiskt. I en studie med trehalos, som är ett betydande hjälpämne i läkemedlet, visades ingen toxicitet.

Inga långtidsstudier på djur har utförts för att bestämma trastuzumabs potentiella carcinogenicitet eller för att bestämma dess påverkan på manlig fertilitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnena

L-histidinhydrokloridmonohydrat
L-histidin
 α,α -trehalosdihydrat
polysorbat 20

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas eller spädas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

Blanda inte med glukoslösningar eftersom dessa orsakar aggregation av proteinet.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade injektionsflaskor

4 år.

Efter beredning och utspädning

Efter aseptisk beredning med sterilt vatten för injektionsvätskor har den beredda lösningen visats vara kemiskt och fysikaliskt stabil i 7 dagar vid 2 °C–8 °C.

Efter aseptisk utspädning i polyvinylklorid-, polyetylen- eller polypropylenpåsar som innehåller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning har Ontruzant visats vara kemiskt och fysikaliskt stabil i upp till 30 dagar vid 2 °C–8 °C och 24 timmar i rumstemperatur vid högst 30 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska den utspädda lösningen och Ontruzant infusionslösning användas omedelbart. Om inte lösningen med Ontruzant används omedelbart är tillämplig förvaringstid och

förvaringsbetingelser före användning användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, om inte beredning och utspädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Den beredda lösningen får ej frysas.

Förvaringsanvisningar av berett och spätt läkemedel finns i avsnitt 6.3 och 6.6.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ontruzant 150 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

En 15 ml klar injektionsflaska av Typ I-glas med butylgummipropp (filmlaminerad med fluoro-resin) som innehåller 150 mg trastuzumab.

Varje kartong innehåller en injektionsflaska.

Ontruzant 420 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

En 40 ml klar injektionsflaska av Typ I-glas med butylgummipropp (filmlaminerad med fluoro-resin) som innehåller 420 mg trastuzumab.

Varje kartong innehåller en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ontruzant tillhandahålls i sterila, konserveringsmedelsfria, ickepyrogena injektionsflaskor för engångsanvändning.

Lämplig aseptisk teknik ska användas för beredning och utspädning. Noggrannhet måste iakttas för att säkerställa steriliteten på beredda lösningar. Eftersom läkemedlet inte innehåller några antimikrobiella konserveringsmedel eller bakteriostatiska medel måste aseptisk teknik användas.

Aseptisk beredning, hantering och förvaring

Aseptisk hantering måste garanteras vid beredning av infusionen. Beredningen ska vara:

- utförd under aseptiska förhållanden med tränad personal i enlighet med god beredningssed särskilt med avseende på aseptisk beredning av parenterala produkter.
- beredd i ett dragskåp eller biologiskt säkerhetsskåp med användande av gängse försiktighetsmått för säker hantering av intravenösa läkemedel.
- följt av adekvat förvaring av beredd lösning för intravenös infusion för att säkerställa att aseptiska förhållanden bibehålls

Ontruzant ska hanteras försiktigt under beredningen. Genom att orsaka stark skumbildning under beredningen eller genom att skaka den färdigberedda lösningen kan problem uppstå med den mängd Ontruzant som kan dras upp ur injektionsflaskan.

Den färdigberedda lösningen får ej frysas.

Ontruzant 150 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska med 150 mg Ontruzant ska spädas med 7,2 ml sterilt vatten för injektionsvätskor (vilket inte är bipackat). Användning av andra spädningsmedel ska undvikas.

Den erhållna lösningen på 7,4 ml är avsedd för engångsanvändning och innehåller ungefär 21 mg/ml trastuzumab med ungefärligt pH 6.0. En översätsning av volymen på 4 % säkerställer att den föreskrivna dosen på 150 mg kan dras ur varje injektionsflaska.

Ontruzant 420 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska med 420 mg Ontruzant ska spädas med 20 ml sterilt vatten för injektionsvätskor (vilket inte är bipackat). Användning av andra spädningsmedel ska undvikas. Den erhållna lösningen på 21 ml är avsedd för engångsanvändning och innehåller ungefär 21 mg/ml trastuzumab med ungefärligt pH 6.0. En översätsning av volymen på 5 % säkerställer att den föreskrivna dosen på 420 mg kan dras ur varje injektionsflaska.

Ontruzant injektionsflaska		Volym sterilt vatten för injektionsvätskor		Slutlig koncentration
150 mg injektionsflaska	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg injektionsflaska	+	20 ml	=	21 mg/ml

Aseptisk beredningsanvisning

- Använd en steril spruta och injicera långsamt korrekt volym (anges ovan) sterilt vatten för injektionsvätskor i injektionsflaskan som innehåller frystorkat Ontruzant. Rikta strålen mot den frystorkade kakan.
- Snurra injektionsflaskan försiktigt för att underlätta uppblandningen. SKAKA EJ!

Det är inte ovanligt att produkten skummar lätt i samband med beredningen. Låt injektionsflaskan stå ca 5 minuter. Den erhållna beredningen av Ontruzant är en färglös till svagt guldfärgad transparent lösning som ska vara väsentligen fri från synliga partiklar.

Instruktioner för aseptisk spädning av beredd lösning

Bestäm volymen av lösningen som behövs:

- för att få en startdos av 4 mg trastuzumab/kg kroppsvikt, eller efterföljande veckovisa dos på 2 mg trastuzumab/kg kroppsvikt:

$$\text{Volym (ml)} = \frac{\text{Kroppsvikt (kg)} \times \text{dos (4 mg/kg för startdos eller 2 mg/kg för underhållsdos)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentration hos utspädd lösning)}}$$

- för att få en startdos av 8 mg trastuzumab/kg kroppsvikt, eller efterföljande dos av 6 mg trastuzumab/kg kroppsvikt var tredje vecka:

$$\text{Volym (ml)} = \frac{\text{Kroppsvikt (kg)} \times \text{dos (8 mg/kg för startdos eller 6 mg/kg för underhållsdos)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentration hos utspädd lösning)}}$$

Erforderlig mängd av lösningen ska dras upp från injektionsflaskan med en steril kanyl och spruta och sättas till en infusionspåse som innehåller 250 ml 0,9 % natriumkloridlösning. Använd inte glukosinnehållande lösningar (se avsnitt 6.2). För att undvika skumbildning blandas lösningen genom att sakta vända påsen.

Parenterala läkemedelslösningar ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgningar före administrering.

Ingen inkompatibilitet har observerats mellan Ontruzant och polyvinylklorid-, polyetylen- eller polypropylenpåsar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1241/001
EU/1/17/1241/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 november 2017
Datum för den senaste förnyelsen: 19 juli 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
Hillerød, 3400
Danmark

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
Republiken Korea

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederländerna

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ontruzant 150 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
trastuzumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Injektionsflaskan innehåller 150 mg trastuzumab. 1 ml koncentrat innehåller efter spädning 21 mg trastuzumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnena:

L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-histidin, α,α -trehalosdihydrat, polysorbat 20.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för intravenös användning efter beredning och spädning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1241/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ontruzant 150 mg pulver till koncentrat
trastuzumab
Endast för intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Ontruzant 420 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
trastuzumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Injektionsflaskan innehåller 420 mg trastuzumab. 1 ml koncentrat innehåller efter spädning 21 mg trastuzumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnena:
L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-histidin, α,α -trehalosdihydrat, polysorbat 20.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för intravenös användning efter beredning och spädning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1241/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ontruzant 420 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
trastuzumab
Endast för intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Ontruzant 150 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Ontruzant 420 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
trastuzumab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ontruzant är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Ontruzant
3. Hur du använder Ontruzant
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ontruzant ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ontruzant är och vad det används för

Ontruzant innehåller det aktiva innehållsämnet trastuzumab, som är en monoklonal antikropp. Monoklonala antikroppar fästs vid specifika proteiner eller antigen. Trastuzumab är utformad för att binda selektivt till ett antigen som heter human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 (HER2). HER2 finns i stora mängder på ytan av vissa cancerceller och stimulerar då celltillväxten. När Ontruzant binds till HER2 stoppas tillväxten av cancercellerna och det leder till att de dör.

Din läkare kan förskriva Ontruzant för behandling av bröstcancer och magsäckscancer då:

- Du har tidig bröstcancer, med höga nivåer av proteinet HER2.
- Du har metastaserad bröstcancer (bröstcancer som spridits utanför den ursprungliga tumören) med höga nivåer av HER2. Ontruzant kan förskrivas i kombination med cellgifterna paklitaxel eller docetaxel som förstahandsbehandling vid metastaserad bröstcancer, eller så kan det förskrivas som enda behandling vid tillstånd då andra behandlingar inte visat effekt. Det används också i kombination med läkemedel som heter aromatashämmare för behandling av patienter med höga nivåer av HER2 och hormonreceptorpositiv metastaserad (spridd) bröstcancer (cancer som är känslig för närvaro av kvinnligt könshormon).
- Du har metastaserad magsäckscancer med höga nivåer av HER2, då det används i kombination med capecitabin eller 5-fluorouracil och cisplatin.

2. Vad du behöver veta innan du använder Ontruzant

Använd inte Ontruzant:

- om du är allergisk mot trastuzumab, murina (mus) proteiner eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har svåra andningsproblem i vila p.g.a. din cancer eller om du behöver syrgasbehandling.

Varningar och försiktighet

Din läkare kommer noggrant övervaka din behandling.

Kontroll av hjärtat

Behandling med Ontruzant (enbart eller med en taxan) kan påverka hjärtat, särskilt om du tidigare har behandlats med en antracyklin (taxaner och antracykliner är två andra typer av läkemedel som används för att behandla cancer).

Effekterna kan vara måttliga till allvarliga och några patienter har avlidit. Din hjärtfunktion kommer därför att kontrolleras före och under behandling (var tredje månad) och efter (upp till två till fem år) behandling med Ontruzant. Om du utvecklar tecken på hjärtsvikt (otillräcklig pumpning av blod från hjärtat), kan din hjärtfunktion komma att kontrolleras oftare (var sjätte till åttonde vecka). Du kan då få behandling för hjärtsvikt eller så kan du behöva avbryta behandlingen med Ontruzant.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får Ontruzant om:

- du har haft hjärtsvikt, kranskärslssjukdom, hjärtklaffssjukdom (blåsljud på hjärtat) eller högt blodtryck, om du har tagit eller nu tar läkemedel mot högt blodtryck.
- du tidigare har fått eller nu får ett läkemedel som kallas för doxorubicin eller epirubicin (läkemedel för behandling av cancer). Dessa läkemedel (eller andra antracykliner) kan skada hjärtmuskeln och öka risken för hjärtproblem med Ontruzant.
- du lider av andfåddhet, i synnerhet om du samtidigt behandlas med en taxan. Ontruzant kan orsaka andningssvårigheter, framförallt när det ges första gången. Detta kan vara mer allvarligt om du redan är andfådd. Patienter med allvarliga andningssvårigheter har i mycket sällsynta fall avlidit i samband med Ontruzantbehandling.
- du tidigare har fått någon annan behandling mot cancer.

Om du får Ontruzant tillsammans med andra läkemedel för behandling av cancer, såsom paklitaxel, docetaxel, en aromatashämmare, capecitabin, 5-fluorouracil eller cisplatin, bör du även noggrant läsa bipacksedlarna för dessa produkter.

Barn och ungdomar

Ontruzant rekommenderas inte till någon yngre än 18 år.

Andra läkemedel och Ontruzant

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det kan ta upp till 7 månader för Ontruzant att avlägsnas från kroppen. Du bör därför tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska att du har behandlats med Ontruzant om du påbörjar någon ny medicinering inom 7 månader efter avslutad behandling.

Graviditet

- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder detta läkemedel.
- Du bör använda effektivt preventivmedel under behandling med Ontruzant och i minst 7 månader efter att behandlingen avslutats.
- Din läkare kommer att ge dig råd om riskerna och fördelarna med att ta Ontruzant under graviditet. I sällsynta fall har man hos gravida kvinnor som behandlats med Ontruzant sett en minskning av mängden (foster-) vätska som omger det växande fostret i livmodern. Detta tillstånd kan vara skadligt för barnet i livmodern och har förknippats med att lungorna inte utvecklas fullt ut, vilket resulterat i fosterdöd.

Amning

Amma inte ditt barn under behandling med Ontruzant och inom 7 månader efter sista dosen eftersom Ontruzant kan passera över till ditt barn via bröstmjölken.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Ontruzant kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Om du under behandling får symtom som yrsel, sömnhet, frossbrytningar eller feber, bör du inte köra bil eller använda maskiner förrän dessa symtom försvunnit.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder Ontruzant

Innan behandlingen inleds kommer din läkare att bestämma om din tumör är HER2-positiv. Enbart patienter med HER2-positiv cancer (stora mängder av HER2) kommer att behandlas med Ontruzant. Ontruzant ska bara ges av en läkare eller sjuksköterska. Din läkare kommer att förskriva rätt dos och behandlingsregim för dig. Ontruzantdosen beror på din kroppsvikt.

Ontruzant ges som infusion i en ven (intravenös infusion, "dropp"). Denna intravenösa beredning är inte avsedd för subkutan användning och ska enbart ges via intravenös infusion.

Den första dosen ges under 90 minuter och du kommer att observeras av sjukvårdspersonal medan du får det ifall du skulle få några biverkningar (se avsnitt 2 under "Varningar och försiktighet"). Om den första dosen tolereras väl kan påföljande doser ges under 30 minuter. Antalet infusioner som du får beror på vilken effekt av behandlingen du har. Din läkare kommer att diskutera detta med dig.

För att förhindra medicineringsfel är det viktigt att kontrollera injektionsflaskans märkning för att säkerställa att läkemedlet som bereds och administreras är Ontruzant (trastuzumab) och inte någon annan produkt som innehåller trastuzumab (t ex trastuzumab emtansin eller trastuzumab deruxtecan).

Vid tidig bröstcancer, metastaserad bröstcancer och metastaserad magsäckscancer ges Ontruzant var tredje vecka. Ontruzant kan också ges en gång per vecka vid metastaserad bröstcancer.

Om du slutar att använda Ontruzant

Sluta inte att använda detta läkemedel utan att tala med din läkare först. Alla doser ska tas vid rätt tidpunkt varje vecka eller var tredje vecka (beroende på ditt doseringsintervall). Detta bidrar till att läkemedlet fungerar så bra som möjligt.

Det kan ta upp till 7 månader innan Ontruzant försvunnit från kroppen. Därför kan din läkare bestämma att fortsätta att kontrollera din hjärtfunktion även efter att behandlingen avslutats.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Ontruzant orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Några av dessa biverkningar kan vara allvarliga och kan innebära sjukhusinläggning.

Under en infusion med Ontruzant kan frossa, feber och andra influensaliknande symtom förekomma. Dessa biverkningar är mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 patienter). Andra symtom orsakade av infusionen är: illamående, kräkningar, smärta, ökad muskelspänning och skakningar, huvudvärk, yrsel, andningssvårigheter, högt eller lågt blodtryck, ändrad hjärtrytm (hjärtklappning, hjärtfladder eller oregelbundna hjärtslag), svullnad av ansiktet och läpparna, hudutslag och kraftlöshet. Vissa av dessa symtom kan vara allvarliga och några patienter har avlidit (se avsnitt 2 under "Varningar och försiktighet").

Dessa effekter inträffar huvudsakligen i samband med den första intravenösa infusionen ("droppet") och under de första timmarna efter starten av infusionen. De är vanligen tillfälliga. Du kommer att övervakas av sjukvårdspersonal under infusionen och under åtminstone sex timmar efter starten av den första infusionen och två timmar efter starten av de andra infusionerna. Om du utvecklar symtom kommer sjukvårdspersonalen att sakta ner eller avbryta infusionen och de kan ge dig behandling för att motverka biverkningarna. Efter förbättring av symtomen kan infusionen fortsätta.

Ibland kan symtom inträffa senare än sex timmar efter det att infusionen påbörjats. Om detta inträffar för dig ska du omedelbart kontakta din läkare. Ibland kan symtomen förbättras och senare försämrast.

Allvarliga biverkningar

Andra biverkningar kan förekomma när som helst vid behandling med Ontruzant och är inte förknippade med själva infusionen. **Tala omedelbart om för en läkare eller sjuksköterska om du märker någon av följande biverkningar:**

- Hjärtproblem kan ibland förekomma under behandlingen och ibland efter att behandlingen avslutats och kan vara allvarliga. De omfattar försvagning av hjärtmuskeln som eventuellt kan leda till hjärtsvikt, inflammation runt hjärtat och ändrad hjärtrytm. Detta kan leda till symtom såsom andfåddhet (även andfåddhet under natten), hosta, vätskeansamling (svullnad) i benen eller armarna, hjärtklappning (hjärtfladder eller oregelbundna hjärtslag) (se avsnitt 2, "Kontroll av hjärtat").

Din läkare kommer regelbundet att kontrollera ditt hjärta under och efter behandlingen, men du ska omedelbart tala om för din läkare om du upplever något av ovanstående symtom.

- Tumörlyssyndrom (grupp av metaboliska komplikationer som inträffar efter cancerbehandling och kännetecknas av höga nivåer av kalium och fosfat i blodet och låga nivåer av kalcium i blodet). Symtomen kan innefatta problem med njurarna (svaghet, andfåddhet, trötthet och förvirring), hjärtproblem (hjärtfladder med en snabbare eller långsammare hjärtrytm), kramper, kräkningar eller diarré samt stickningar i munnen, händerna eller fötterna.

Om du upplever något av ovan nämnda symtom efter att behandlingen med Ontruzant har avslutats, ska du rådgöra med din läkare och tala om för läkaren att du tidigare har behandlats med Ontruzant.

Biverkningarna i följande lista kan uppkomma när som helst under behandlingen med Ontruzant, inte bara relaterade till en infusion.

Mycket vanliga biverkningar av Ontruzant (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- infektioner
- diarré
- förstoppning
- halsbränna (dyspepsi)
- trötthet
- hudutslag
- bröstsmärta
- buksmärta
- ledsmärta
- låga nivåer av röda blodkroppar och vita blodkroppar (som hjälper till att bekämpa infektioner), ibland med feber
- muskelsmärta
- konjunktivit (bindhinneinflammation i ögat)
- vätskande ögon
- näsblod
- rinnsnuva
- håravfall
- diarré

- värmevallningar
- yrsel
- nagelförändringar
- viktninskning
- aptitlöshet
- sömnlöshet (insomni)
- smakförändringar
- minskat antal blodplättar
- blåmärken
- domningar eller stickningar i fingrarna och tårna, vilket ibland kan spridas till resten av armen respektive benet
- rodnad, svullnad eller sår i munnen och/eller halsen
- smärta, svullnad, rodnad eller pirningar i händer och/eller fötter
- andfåddhet
- huvudvärk
- hosta
- kräkningar
- illamående

Vanliga biverkningar av Ontruzant (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- | | |
|--|---|
| • allergiska reaktioner | • torr mun och hud |
| • halsinfektion | • torra ögon |
| • infektioner i urinblåsa och på hud | • svettning |
| • inflammation i bröstet | • känsla av svaghet och att inte må bra |
| • inflammation i levern | • oro |
| • njurpåverkan | • depression |
| • ökad muskeltonus eller spänning (hypertonus) | • astma |
| • smärtor i armar och/eller ben | • lunginfektion |
| • kliande hudutslag | • lungpåverkan |
| • sömnhet (sommolens) | • ryggvärk |
| • hemorrojder | • nacksmärta |
| • klåda | • skelettsmärta |
| • benkramper | • akne |

Mindre vanliga biverkningar av Ontruzant (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- dövhet
- knottriga utslag
- väsande/pipande andning
- inflammation eller ärrbildning i lungorna

Sällsynta biverkningar av Ontruzant (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- gulsot (gulaktig missfärgning av huden eller ögonen)
- anafylaktiska reaktioner

Andra biverkningar som rapporterats vid användning av Ontruzant (frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data):

- onormal eller försämrad blodkoagulation
- höga kaliumnivåer
- svullnad eller blödning bakom ögonen
- chock

- onormal hjärtrytm
- andnöd
- andningsproblem
- akut ansamling av vätska i lungorna
- akut trängre luftvägar
- onormalt låg syrehalt i blodet
- svårigheter att andas då man ligger raklång
- leverskada
- svullnad av ansikte, läppar och hals
- njursvikt

Under graviditet:

- onormalt lite fostervatten runt fostret i livmodern
- underutvecklade lungor hos fostret i livmodern
- onormal utveckling av njurarna hos fostret i livmodern

Vissa av de biverkningar som du upplever kan bero på din grundsjukdom cancer. Om du behandlas med Ontruzant tillsammans med cellgifter kan vissa av biverkningarna också bero på cellgifterna.

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ontruzant ska förvaras

Ontruzant ska förvaras av sjukvårdspersonal på sjukhuset eller kliniken.

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och på injektionsflaskans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Den öppnade injektionsflaskan ska förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
- Den beredda lösningen får ej frysas.
- Infusionslösningar ska användas omedelbart efter beredning. Om de inte används omedelbart är tillämplig förvaringstid och förvaringsbetingelser före användning användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C.
- Använd inte Ontruzant om du ser partiklar eller missfärgningar före administrering.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är trastuzumab. Varje injektionsflaska innehåller antingen:
 - 150 mg trastuzumab som ska lösas upp i 7,2 ml vatten för injektion, eller
 - 420 mg trastuzumab som ska lösas upp i 20 ml vatten för injektion.
- Den beredda lösningen innehåller ungefär 21 mg/ml trastuzumab.
- Övriga innehållsämnen är L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-histidin, α,α -trehalosdihydrat, polysorbat 20.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ontruzant är ett pulver till koncentrat till intravenös infusionsvätska, lösning som tillhandahålls i en injektionsflaska av glas med gummipropp och innehåller antingen 150 mg eller 420 mg trastuzumab. Pulvret är frystorkat och vitt- till svagt gulfärgat. Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska med pulver.

Innehavare av godkännande för försäljning

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederländerna

Tillverkare

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Organon Belgium
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

Lietuva

Organon Pharma B.V. Lithuania atstovybė
Tel.: + 370 52041693
dpoc.lithuania@organon.com

България

Органон (И.А.) Б.В. - клон България
Тел.: +359 2 806 3030
dpoc.bulgaria@organon.com

Luxembourg/Luxemburg

Organon Belgium
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

Česká republika

Organon Czech Republic s.r.o.
Tel.: +420 233 010 300
dpoc.czech@organon.com

Magyarország

Organon Hungary Kft.
Tel.: +36 1 766 1963
dpoc.hungary@organon.com

Danmark

Organon Denmark ApS
Tlf: + 45 44 84 68 00
info.denmark@organon.com

Malta

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Tel.: +356 22778116
dpoc.cyprus@organon.com

Deutschland

Organon Healthcare GmbH
Tel: 0800 3384 726 (+49 (0) 89 2040022 10)
dpoc.germany@organon.com

Nederland

N.V. Organon
Tel.: 00800 66550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

Eesti

Organon Pharma B.V. Estonian RO
Tel: +372 66 61 300
dpoc.estonia@organon.com

Norge

Organon Norway AS
Tlf: +47 24 14 56 60
info.norway@organon.com

Ελλάδα

BIANEΞ A.E
Τηλ: +30 210 80091 11
Mailbox@vianex.gr

España

Organon Salud, S.L.
Tel: +34 91 591 12 79

France

Organon France
Tél: + 33 (0) 1 57 77 32 00

Hrvatska

Organon Pharma d.o.o.
Tel: + 385 1 638 4530
dpoc.croatia@organon.com

Ireland

Organon Pharma (Ireland) Limited
Tel: +353 15828260
medinfo.ROI@organon.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

Organon Italia S.r.l.
Tel: +39 06 90259059
dpoc.italy@organon.com

Κύπρος

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Τηλ.: +357 22866730
dpoc.cyprus@organon.com

Latvija

Ārvalsts komersanta "Organon Pharma B.V."
pārstāvniecība
Tel: + 371 66968876
dpoc.latvia@organon.com

Österreich

Organon Healthcare GmbH
Tel: +49 (0) 89 2040022 10
dpoc.austria@organon.com

Polska

Organon Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 105 50 01
organonpolska@organon.com

Portugal

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: +351 218705500
geral_pt@organon.com

România

Organon Biosciences S.R.L.
Tel: + 40 21 527 29 90
dpoc.romania@organon.com

Slovenija

Organon Pharma B.V., Oss, podružnica Ljubljana
Tel: + 386 1 300 10 80
dpoc.slovenia@organon.com

Slovenská republika

Organon Slovakia s. r. o.
Tel: +421 2 44 88 98 88
dpoc.slovakia@organon.com

Suomi/Finland

Organon Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520
dpoc.finland@organon.com

Sverige

Organon Sweden AB
Tel: +46 8 502 597 00
dpoc.sweden@organon.com

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

Ontruzant tillhandahålls i sterila, konserveringsmedelsfria, ickepyrogena injektionsflaskor för engångsanvändning.

För att förhindra medicineringsfel är det viktigt att kontrollera injektionsflaskans märkning för att säkerställa att läkemedlet som bereds och administreras är Ontruzant (trastuzumab) och inte någon annan produkt som innehåller trastuzumab (t ex trastuzumab emtansin eller trastuzumab deruxtecan).

Ha alltid detta läkemedel i tillsluten originalförpackning och vid en temperatur av 2 °C–8 °C i kylskåp.

Lämplig aseptisk teknik ska användas för beredning och utspädning. Noggrannhet måste iaktas för att säkerställa steriliteten på beredda lösningar. Eftersom läkemedlet inte innehåller några antimikrobiella konserveringsmedel eller bakteriostatiska medel måste aseptisk teknik användas.

En injektionsflaska med Ontruzant som är aseptiskt spädd med sterilt vatten för injektionsvätskor (ej bipackat) är kemiskt och fysikaliskt stabil i 7 dagar vid 2 °C–8 °C efter utspädning och får ej frysas.

Efter aseptisk utspädning i polyvinylklorid-, polyetylen- eller polypropylenpåsar som innehåller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning har Ontruzant visats vara kemiskt och fysikaliskt stabil i upp till 30 dagar vid 2 °C–8 °C och 24 timmar i rumstemperatur vid högst 30 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska den utspädda lösningen och Ontruzant infusionslösning användas omedelbart. Om inte lösning med Ontruzant används omedelbart är tillämplig förvaringstid och förvaringsbetingelser före användning användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C–8 °C, om inte beredning och utspädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Aseptisk beredning, hantering och förvaring

Aseptisk hantering måste garanteras vid beredning av infusionen. Beredningen ska vara:

- utförd under aseptiska förhållanden med tränad personal i enlighet med god beredningssed särskilt med avseende på aseptisk beredning av parenterala produkter.
- beredd i ett dragskåp eller biologiskt säkerhetsskåp med användande av gängse försiktighetsmått för säker hantering av intravenösa läkemedel.
- följt av adekvat förvaring av beredd lösning för intravenös infusion för att säkerställa att aseptiska förhållanden bibehålls

Ontruzant 150 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska med 150 mg Ontruzant ska spädas med 7,2 ml vatten för injektionsvätskor (vilket inte är bipackat). Användning av andra spädningsmedel ska undvikas. Den erhållna lösningen på 7,4 ml är avsedd för engångsanvändning och innehåller ungefär 21 mg/ml trastuzumab. En översätsning av volymen på 4 % säkerställer att den föreskrivna dosen på 150 mg kan dras ur varje injektionsflaska.

Ontruzant 420 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska med 420 mg Ontruzant ska spädas med 20 ml vatten för injektionsvätskor (vilket inte är bipackat). Användning av andra spädningsmedel ska undvikas. Den erhållna lösningen på 21 ml är avsedd för engångsanvändning och innehåller ungefär 21 mg/ml trastuzumab. En översätsning av volymen på 5 % säkerställer att den föreskrivna dosen på 420 mg kan dras ur varje injektionsflaska.

Ontruzant injektionsflaska		Volym sterilt vatten för injektionsvätskor		Slutlig koncentration
150 mg injektionsflaska	+	7,2 ml	=	21 mg/ml

420 mg injektionsflaska	+	20 ml	=	21 mg/ml
-------------------------	---	-------	---	----------

Aseptisk beredningsanvisning

Ontruzant ska hanteras försiktigt under beredningen. Genom att orsaka stark skumbildning under beredningen eller genom att skaka den färdigberedda Ontruzantlösningen kan problem uppstå med den mängd Ontruzant som kan dras upp ur injektionsflaskan.

- Använd en steril spruta och injicera långsamt korrekt volym (anges ovan) vatten för injektionsvätskor i injektionsflaskan som innehåller frystorkat Ontruzant. Rikta strålen mot den frystorkade kakan.
- Snurra injektionsflaskan försiktigt för att underlätta uppblandningen. SKAKA EJ!

Det är inte ovanligt att produkten skummar lätt i samband med beredningen. Låt injektionsflaskan stå ca 5 minuter. Den erhållna beredningen av Ontruzant är en färglös till svagt guldfärgad transparent lösning som ska vara väsentligen fri från synliga partiklar.

Instruktioner för aseptisk spädning av beredd lösning

Bestäm volymen av lösningen som behövs:

- för att få en startdos av 4 mg trastuzumab/kg kroppsvikt, eller efterföljande veckovisa dos på 2 mg trastuzumab/kg kroppsvikt:

$$\text{Volym (ml)} = \frac{\text{Kroppsvikt (kg)} \times \text{dos (4 mg/kg för startdos eller 2 mg/kg för underhållsdos)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentration hos utspädd lösning)}}$$

- för att få en startdos av 8 mg trastuzumab/kg kroppsvikt, eller efterföljande dos av 6 mg trastuzumab/kg kroppsvikt var tredje vecka:

$$\text{Volym (ml)} = \frac{\text{Kroppsvikt (kg)} \times \text{dos (8 mg/kg för startdos eller 6 mg/kg för underhållsdos)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentration hos utspädd lösning)}}$$

Erforderlig mängd av lösningen ska dras upp från injektionsflaskan med en steril kanyl och spruta och sättas till en infusionspåse av polyvinylklorid, polyetylen eller polypropylen som innehåller 250 ml 0,9 % natriumkloridlösning. Använd inte glukosinnehållande lösningar. För att undvika skumbildning blandas lösningen genom att sakta vända påsen. Parenterala lösningar ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgningar före administrering.