

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Trazimera 150 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Trazimera 420 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Trazimera 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 kromatografi inklusive specifika virala inaktiverings- och reningsprocedurer.

Trazimera 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 kromatografi inklusive specifika virala inaktiverings- och reningsprocedurer.

Beredd Trazimera-lösning innehåller 21 mg/ml trastuzumab.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Vitt frystorkat pulver eller kaka.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bröstcancer

Metastaserad bröstcancer

Trazimera är indicerat för behandling av vuxna patienter med HER2-positiv metastaserad bröstcancer:

- 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

Trazimera är indicerat för behandling av vuxna patienter med HER2-positiv tidig bröstcancer:

- 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 trastuzumab, för lokalt avancerad (inklusive inflammatorisk) sjukdom eller för tumörer >2 cm i diameter (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Trazimera 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

Trazimera i kombination med capecitabin eller 5-fluorouracil och cisplatin är indicerat för behandling av vuxna patienter med metastaserat HER2-positivt adenokarcinom i ventrikeln eller cardia (övre magmunnen) som inte tidigare fått behandling för sin metastaserade sjukdom.

Trazimera 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 administreringssätt

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

Trazimerabehandling ska endast initieras av läkare med erfarenhet av administrering av cytostatika (se avsnitt 4.4) och endast administreras av sjukvårdspersonal.

Trazimera intravenös formulering 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 Trazimera (trastuzumab) och inte någon annan produkt som innehåller trastuzumab (t.ex. trastuzumab emtansin eller trastuzumab deruxtekan).

Dosering

Metastaserad bröstcancer

Treveckors-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 är 4 mg/kg kroppsvikt. Den rekommenderade veckovisa underhållsdosen 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 (se produktresumén för anastrozol eller annan aromatashämmare).

Tidig bröstcancer

Treveckors- och veckovis doseringsschema

Vid treveckors-regim är den rekommenderade startdosen för Trazimera 8 mg/kg kroppsvikt. Den rekommenderade underhållsdosen av Trazimera 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 cyklofosfamid.

Se avsnitt 5.1 för dosering av kemoterapikombinationen.

Metastaserad ventrikelcancer

Treveckors-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 Trazimera till sjukdomsprogression. Patienter med tidig bröstcancer ska behandlas med Trazimera 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. Patienterna kan fortsätta behandling under perioder av reversibel, kemoterapiinducerad myelosuppression, men de skall 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 uppskjuten 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 Trazimera starkt övervägas såvida inte fördelarna för den enskilda patienten bedöms överväga riskerna. Alla sådana patienter ska remitteras för undersökning hos kardiolog och följas upp.

Missade doser

Om en patient har missat en dos Trazimera med en vecka eller mindre, ska den normala underhållsdosen (veckovis dosering: 2 mg/kg; treveckors-doseringsschema: 6 mg/kg) administreras så snart som möjligt. Patienten ska inte vänta till nästa planerade behandlingscykel. Påföljande underhållsdoser ska administreras 7 dagar eller 21 dagar senare enligt veckovis eller treveckors-doseringsschemat.

Om en patient har missat en dos Trazimera med mer än en vecka, ska så snart som möjligt en ny startdos av Trazimera administreras under ca 90 minuter (veckovis dosering: 4 mg/kg; treveckorsdoseringsschema: 8 mg/kg). Påföljande underhållsdoser av Trazimera (veckovis dosering:

2 mg/kg; treveckors-doseringsschema: 6 mg/kg) ska administreras 7 dagar eller 21 dagar senare enligt veckovis eller treveckors-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.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Trazimera för en pediatrik population.

Administreringssätt

Trazimera är avsett för intravenös användning. Startdosen ska ges som en intravenös infusion under 90 minuter. Den ska inte administreras som en intravenös injektion eller bolusinfusion. Trazimera som intravenös infusion ska ges av sjukvårdspersonal med beredskap att hantera anafylaxi och utrustning för ett akut omhändertagande måste finnas tillgänglig. Patienterna ska övervakas i minst sex timmar efter start av den första infusionen och under två timmar efter start av efterföljande intravenösa 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 bidra till att kontrollera sådana symtom. Infusionen kan återupptas när symtomen avklingar.

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

Anvisningar om spädning av Trazimera intravenös formulering 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 pga komplikationer av avancerad malignitet, eller behov av understödjande syrgasbehandling.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att öka spårbarheten av biologiska läkemedel ska produktnamnet och batchnumret (Lot-/Satsnumret) på det administrerade läkemedlet tydligt noteras.

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

För tillfället finns inga data från kliniska prövningar avseende upprepad behandling av patienter som tidigare fått adjuvant behandling med trastuzumab.

Hjärt dysfunktion

Allmänna överväganden

Patienter behandlade med Trazimera har en förhöjd risk för att utveckla hjärtsvikt (New York Heart Association [NYHA] klass II-IV) eller asymtomatisk hjärtdysfunktion. 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 hypertension, tidigare dokumenterad kranskärlssjukdom, hjärtsvikt, LVEF på <55 %, hög ålder.

Alla patienter som bedöms lämpliga för behandling med Trazimera, men särskilt de som tidigare behandlats med antracykliner och cyklofosfamid, ska genomgå en hjärtundersökning vid baslinjen som omfattar anamnes och klinisk undersökning, elektrokardiogram (EKG), ekokardiogram och/eller MUGA-skanning (MUGA= multigated acquisition) eller magnetresonanstomografi. Dessa undersökningar kan underlätta identifiering av patienter som kan utveckla hjärtdysfunktion. Samma hjärtundersökningar som vid baslinjen ska upprepas var tredje månad under behandlingen samt var sjätte månad efter avslutad behandling tills det har gått 24 månader efter den sista administreringen av Trazimera. En noggrann nytta-riskbedömning ska göras innan beslut tas om Trazimerabehandling.

Trastuzumab kan finnas kvar i cirkulationen i upp till 7 månader efter avslutad behandling 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 hjärtdysfunktion. Om möjligt bör läkarna undvika antracyklinbaserad behandling i upp till 7 månader efter avslutad trastuzumabbehandling. Om antracykliner används ska patientens hjärtfunktion noggrant övervakas.

Kardiologisk utredning bör övervägas hos de patienter för vilka det finns tecken på kardiella riskfaktorer vid baslinjescreeningen. Hjärtfunktionen ska kontrolleras hos alla patienter under behandlingen (t.ex. var 12:e vecka). Dessa kontroller kan underlätta identifieringen av patienter som utvecklar kardiell dysfunktion. Patienter som utvecklar asymtomatisk kardiell dysfunktion kan ha nytta av mera frekventa kontroller (t.ex. var 6–8:e vecka). Om patienterna uppvisar en kontinuerlig minskning av vänsterkammarfunktionen men förblir asymtomatiska, ska läkaren överväga att avbryta behandlingen om ingen klinisk nytta av trastuzumabbehandlingen har observerats.

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

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

Metastaserad bröstcancer

Trazimera 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 Trazimera, även om risken är lägre än vid samtidig användning av Trazimera och antracykliner.

Tidig bröstcancer

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

Patienter som i anamnesen haft hjärtinfarkt, kärlkramp som kräver läkemedelsbehandling, som tidigare haft eller har hjärtsvikt (NYHA-klass II-IV), LVEF <55 %, annan kardiomyopati, hjärtarytmi som kräver läkemedelsbehandling, kliniskt signifikant hjärklaffsjukdom, otillräckligt kontrollerad hypertension (avser ej hypertension som behandlas med standardbehandling) samt perikardiell utgjutning med hemodynamisk påverkan exkluderades ur de pivotala adjuvanta och neoadjuvanta trastuzumabstudierna för tidig bröstcancer och behandling hos denna patientgrupp kan därmed inte rekommenderas.

Adjuvant behandling

Trazimera 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 fick trastuzumab samtidigt med ett taxanpreparat efter antracyklininnehållande behandling upp till 2,37 % jämfört med ungefär 1 % i de två jämförelsegrupperna (antracyklin plus cyklofosfamid 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 %) vid baslinjen, 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 Trazimera användas samtidigt med antracykliner enbart hos kemoterapi-naiva patienter och endast med lågdos-antracyklinregimer dvs. maximala kumulativa doser av doxorubicin på 180 mg/m² eller epirubicin 360 mg/m².

Om patienter har behandlats neoadjuvant med en full kur lågdos antracykliner och Trazimera samtidigt ska ingen ytterligare cytotoxisk kemoterapi ges efter kirurgi. I övriga fall skall beslutet om behov av ytterligare cytotoxisk kemoterapi baserat på individuella faktorer.

För närvarande är erfarenheten av samtidig behandling med trastuzumab och lågdos-antracyklinregimer begränsad till två studier (MO16432 och BO22227).

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.

I den pivotala studien BO22227 administrerades trastuzumab samtidigt med neoadjuvant kemoterapi som innefattade fyra cykler epirubicin (kumulativ dos 300 mg/m²); vid en medianuppföljning på mer än 70 månader var incidensen av hjärtsvikt 0,3 % i behandlingsgruppen med intravenöst trastuzumab.

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 (hypoxi), 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 understödande 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 pga komplikationer till 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 infusionssymtom 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 antineoplastiska 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 pga komplikationer till avancerad malignitet och andra sjukdomar kan det föreligga en ökad risk för pulmonella komplikationer. 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.

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 på kvinnor med HER2-positiv metastaserad bröstcancer tyder på att exponeringen för 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 intravenöst som startdos, följt av 6 mg/kg var tredje vecka eller 2 mg/kg varje vecka intravenöst). Däremot kan trastuzumab höja den totala exponeringen för en doxorubicinmetabolit, (7-deoxi-13 dihydro-doxorubicinon, D7D). Den biologiska aktiviteten hos D7D och den kliniska betydelsen av ökad exponering för denna metabolit var oklar.

Data från studie JP16003, en enarmad studie där trastuzumab (4 mg/kg intravenöst som startdos och 2 mg/kg intravenöst varje vecka) och docetaxel (60 mg/m² intravenöst) gavs till japanska kvinnor med HER2-positiv metastaserad bröstcancer, tyder på att samtidig administrering av trastuzumab inte hade

någon farmakokinetisk effekt på docetaxel givet som singeldos. Studie JP19959 var en substudie till BO18255 (ToGA) med manliga och kvinnliga japanska patienter med avancerad ventrikeltcancer där farmakokinetiken för kapecitabin och cisplatin studerades vid användning med eller utan trastuzumab. Resultaten från denna substudie tyder på att exponeringen för kapecitabins biologiskt aktiva metaboliter (t ex 5-FU) inte påverkades av samtidig användning av cisplatin eller av samtidig användning av cisplatin plus trastuzumab. Däremot uppvisade modersubstansen kapecitabin högre koncentrationer och längre halveringstid då den kombinerades med trastuzumab. Data tyder också på att farmakokinetiken för cisplatin inte påverkades av samtidig användning av kapecitabin eller av samtidig användning av kapecitabin plus trastuzumab.

Farmakokinetiska data från studie H4613g/GO01305 på 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 som startdos/2 mg/kg en gång i veckan intravenöst) 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), på 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 (studie 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 Trazimera 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 som 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 utveckling av och/eller funktion hos njurarna

observerats hos foster i samband med oligohydramnios, i vissa fall förknippade med fatal pulmonell hypoplasia 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 som intravenös beredning från dag 120 till 150 av dräktigheten visade att trastuzumab utsöndras i bröstmjolk efter födseln. Exponeringen av trastuzumab *in utero* och förekomsten av trastuzumab i serum hos apungar var inte förenad med några bieffekter på deras tillväxt eller utveckling från födseln till 1 månads ålder. Det är okänt om trastuzumab utsöndras i human bröstmjolk. Eftersom humant IgG utsöndras i bröstmjolk och risken för skador på spädbarnet är okänd ska kvinnor ej amma under behandling med Trazimera och under 7 månader efter sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga fertilitetsdata tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Trazimera har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8). Yrsel och somnolens kan uppträda under behandling med Trazimera (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 trastuzumab (intravenös och subkutan beredningsform) är hjärtdysfunktion, infusionsrelaterade reaktioner, hematotoxicitet (särskilt neutropeni) infektioner och pulmonella biverkningar.

Tabell över biverkningar

I detta avsnitt har följande frekvenser 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 minskade allvarlighetsgrad.

I tabell 1 presenteras de biverkningar 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 procentandel 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=8 386) och efter marknadsintroduktion

Organsystem	Biverkan	Frekvens
Infektioner och infestationer	Infektion	Mycket vanlig
	Nasofaryngit	Mycket vanlig
	Neutropen sepsis	Vanlig
	Cystit	Vanlig
	Influensa	Vanlig
	Sinuit	Vanlig
	Hudinfektion	Vanlig
	Rinit	Vanlig
	Övre luftvägsinfektion	Vanlig
	Urinvägsinfektion	Vanlig
	Faryngit	Vanlig
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)	Malign neoplasmpgression	Ingen känd frekvens
	Neoplasmpgression	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Febril neutropeni	Mycket vanlig
	Anemi	Mycket vanlig
	Neutropeni	Mycket vanlig
	Minskat antal vita blodkroppar/leukopeni	Mycket vanlig
	Trombocytopeni	Mycket vanlig
	Hypoprotrombinemi	Ingen känd frekvens
	Immun trombocytopeni	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet	Vanlig
	[†] Anafylaktisk reaktion	Sällsynt
	[†] Anafylaktisk chock	Sällsynt
Metabolism och nutrition	Viktninskning	Mycket vanlig
	Anorexi	Mycket vanlig
	Tumörlyssyndrom	Ingen känd frekvens
	Hyperkalemi	Ingen känd frekvens
Psykiatriska tillstånd	Insomnia	Mycket vanlig
	Ångest	Vanlig
	Depression	Vanlig
Centrala och perifera nervsystemet	[†] Tremor	Mycket vanlig
	Yrsel	Mycket vanlig
	Huvudvärk	Mycket vanlig
	Parestesi	Mycket vanlig
	Dysgeusi	Mycket vanlig
	Perifer neuropati	Vanlig
	Hypertoni	Vanlig
	Somnolens	Vanlig
Ögon	Konjunktivit	Mycket vanlig
	Ökad lakrimation	Mycket vanlig
	Torra ögon	Vanlig
	Papillödem	Ingen känd frekvens
	Retinal blödning	Ingen känd frekvens
Öron och balansorgan	Dövhet	Mindre vanlig
Hjärtat	[†] Sänkt blodtryck	Mycket vanlig
	[†] Förhöjt blodtryck	Mycket vanlig
	[†] Oregelbunden hjärtrytm	Mycket vanlig
	[†] Hjärtfladder	Mycket vanlig
	Minskad ejektionsfraktion*	Mycket vanlig

Organsystem	Biverkan	Frekvens
	⁺ Kronisk hjärtsvikt	Vanlig
	⁺ ¹ Supraventrikulär takyarytmi	Vanlig
	Kardiomyopati	Vanlig
	¹ Hjärtklappning	Vanlig
	Perikardiell effusion	Mindre vanlig
	Kardiogen chock	Ingen känd frekvens
	Takykardi (galopperande hjärtrytm)	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Värmevallning	Mycket vanlig
	⁺ ¹ Hypotoni	Vanlig
	Vasodilatation	Vanlig
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	⁺ Dyspné	Mycket vanlig
	Hosta	Mycket vanlig
	Epistaxis	Mycket vanlig
	Rinorré	Mycket vanlig
	⁺ Pneumoni	Vanlig
	Astma	Vanlig
	Lungsjukdom	Vanlig
	⁺ Pleuraugjutning	Vanlig
	⁺ 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
	Larynxödem	Ingen känd frekvens
	Ortopné	Ingen känd frekvens
	Lungödem	Ingen känd frekvens
	Interstitiell lungsjukdom	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Diarré	Mycket vanlig
	Kräkningar	Mycket vanlig
	Illamående	Mycket vanlig
	¹ Svullna läppar	Mycket vanlig
	Buksmärta	Mycket vanlig
	Dyspepsi	Mycket vanlig
	Förstoppning	Mycket vanlig
	Stomatit	Mycket vanlig
	Hemorroider	Vanlig
	Muntorrhet	Vanlig
Lever och gallvägar	Hepatocellulär skada	Vanlig
	Hepatit	Vanlig
	Leverömheter	Vanlig
	Gulsot	Sällsynt
Hud och subkutan vävnad	Erytem	Mycket vanlig
	Hudutslag	Mycket vanlig
	¹ Ansiktssvullnad	Mycket vanlig
	Alopeci	Mycket vanlig
	Nagelförändringar	Mycket vanlig

Organsystem	Biverkan	Frekvens
	Hand-fot-syndromet (palmar-plantar erytrodysestesi)	Mycket vanlig
	Akne	Vanlig
	Torr hud	Vanlig
	Ekkymos	Vanlig
	Hyperhydros	Vanlig
	Makulopapulösa utslag	Vanlig
	Pruritus	Vanlig
	Onykoklas	Vanlig
	Dermatit	Vanlig
	Urtikaria	Mindre vanlig
	Angioödem	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Mycket vanlig
	¹ Spända muskler	Mycket vanlig
	Myalgi	Mycket vanlig
	Artrit	Vanlig
	Ryggsmärta	Vanlig
	Bensmärta	Vanlig
	Muskelspasmer	Vanlig
	Nacksmärta	Vanlig
	Smärta i extremiteter	Vanlig
Njurar och urinvägar	Nedsatt njurfunktion	Vanlig
	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	Vanlig
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni	Mycket vanlig
	Bröstsmärta	Mycket vanlig
	Frossa	Mycket vanlig
	Trötthet	Mycket vanlig
	Influensaliknande symtom	Mycket vanlig
	Infusionsrelaterade reaktioner	Mycket vanlig
	Smärta	Mycket vanlig
	Pyrexia	Mycket vanlig
	Slemhinneinflammation	Mycket vanlig
	Perifera ödem	Mycket vanlig
	Sjukdomskänsla	Vanlig
	Ödem	Vanlig
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Kontusion (blåmärke)	Vanlig

⁺ 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 antracyklininnehållande behandling.

Beskrivning av vissa biverkningar

Hjärt-dysfunktion

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

I tre pivotala, kliniska studier av adjuvant trastuzumab i kombination med kemoterapi, var incidensen av hjärt-dysfunktion 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 & IV) i gruppen där trastuzumab gavs under 1 år 0,8 % och frekvensen av lindrig 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 lindrig 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 av metastaserad sjukdom med intravenöst trastuzumab 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 %. Högst frekvensen av hjärt-dysfunktion sågs hos patienter som behandlades samtidigt med trastuzumab och antracyklin/cyklofosfamid (27 %), vilket 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, allergi-liknande 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 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 (hypoxi), 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 antracyklininnehållande behandling.

Pulmonella biverkningar

Allvarliga pulmonella biverkningar har i enstaka fall rapporterats i samband med trastuzumabbehandling och fatal utgång har förekommit. 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 Risk Management Plan 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 godkännts. 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 saknas. Singeldoser 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, ATC-kod: L01FD01

Trazimera tillhör gruppen "biosimilars". Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://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 ventrikelcancer genom användning av immunohistokemi (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 HER-signalering 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 ska 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 immunhistokemisk (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 Trazimerabehandling 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 skall testerna genomföras i ett specialiserat laboratorium, som kan garantera validering av testmetoderna.

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

Tabell 2 Rekommenderat klassificeringssystem för att utvärdera IHC färgningsmönster vid bröstcancer

Gradering	Färgningsmönster	Värdering av HER2-överuttryck
0	Ingen färgning observeras eller membranfärgning observeras hos <10 % av tumörcellerna	Negativt
1+	En svag knappt märkbar membranfärgning kan upptäckas hos >10 % av tumörcellerna. Cellerna är endast delvis färgade på membranen	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 om analysprestanda och tolkning 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 rådande "state-of-the-art". Sådana metoder bör naturligtvis också 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 skall HER2-testerna genomföras i ett laboratorium med erfaren personal. Fullständiga instruktioner om analysprestanda och tolkning av resultaten ska hämtas 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 immunhistokemisk (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-färgningsmönster sammanfattas i tabell 3:

Tabell 3 Rekommenderat klassificeringssystem för att utvärdera IHC 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+	Svag/knappt märkbar membranfärgning (-reaktivitet) hos ≥10 % av tumörcellerna; cellerna är bara delvis infärgade (reaktiva) på membranet	Tumörcellskluster med svag/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	Dubbeltydigt
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 studier 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 som intravenös infusion i 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 sjukdomsprogression.

Effekten av trastuzumab i kombination med paklitaxel hos patienter som ej tidigare erhållit adjuvant antracyklinbehandling har inte studerats. Trastuzumab plus docetaxel var dock effektiv 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 studierna med trastuzumab som monoterapi och trastuzumab plus paklitaxel, var immunohistokemisk 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 immunohistokemi. En minoritet av patienterna testades med fluorescens *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

Resultaten av monoterapi- respektive kombinationsstudierna sammanfattas i tabell 4:

Tabell 4 Effektnresultat från monoterapi- och kombinationsterapistudier

Parameter	Monoterapi	Kombinationsterapi			
	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)
Median varaktighet 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)

Parameter	Monoterapi	Kombinationsterapi			
	Trastuzumab ¹ n=172	Trastuzumab plus paklitaxel ² n=68	Paklitaxel ² n=77	Trastuzumab plus docetaxel ³ n=92	Docetaxel ³ n=94
Median överlevnad (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 östrogen-receptor (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 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. 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 trastuzumab-innehållande behandlingsregimen.

Treveckors-dosering vid metastaserad bröstcancer

Effektresultaten från de non-komparativa studierna av monoterapi och kombinationsterapi vid treveckors-dosering sammanfattas i tabell 5:

Tabell 5 Effektresultat från icke jämförande monoterapi- och kombinationsterapistudier

Parameter	Monoterapi		Kombinationsterapi	
	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)
Median varaktighet av respons (månader) (variationsvidd)	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)
Median överlevnad (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 progression

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 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 axillärnoder eller negativa axillärnoder 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 riskfaktorer (tumörstorlek >1 cm och ER negativ eller tumörstorlek >2 cm, oavsett hormonstatus).

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

Effektresultaten från BO16348-studien efter 12 månaders* 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	
Hazard ratio versus observation	0,54		0,76	
Återfallsfri överlevnad				
- antal patienter med händelse	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8%)	399 (23,4%)

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***
- 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	
Hazard ratio versus observation	0,51		0,73	
Fjärrmetastasfri överlevnad 1				
- anta 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	
Hazard ratio versus observation	0,50		0,76	
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	
Hazard ratio 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 interimanalysen överskred den i protokollet fördefinierade statistiska gränsen för jämförelsen mellan 1 års trastuzumabbehandling och observationsarmen. Efter en medianuppföljningstid på 12 månader var hazard ratio (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, vilket 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 en förlängd trastuzumabbehandling med 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 överlevnad = 0,98 (0,83; 1,15), p-värde = 0,78]. Frekvensen av asymtomatisk hjärtdysfunktion 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=1679)	AC→PH (n=1672)	Hazard ratio 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: Antal patienter med händelse	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p=0,014**

A: doxorubicin; C: cyklofosamid; 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 överlevnad (OS) överskred inte den fördefinierade statistiska gränsen för jämförelsen mellan AC→PH och AC→P.

För den primära effektvariabeln sjukdomsfri överlevnad (DFS) resulterade tillägg av trastuzumab till paklitaxel i en 52-procentig minskning av sjukdomsåterfall. Hazard ratio 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 av risken för sjukdomsåterfall. Tillägg av trastuzumab till kemoterapi med paklitaxel resulterade också i en 37 % lägre risk för dödsfall.

Den förplanerade finala överlevnadsanalysen från den sammanvägda analysen av studierna NSABP B-31 och NCCTG N9831 genomfördes då 707 dödsfall hade inträffat (median uppföljning 8,3 år i AC→PH-gruppen). Behandling med AC→PH resulterade i en statistiskt signifikant förbättrad 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 överlevnadsresultat från den sammanvägda analysen av studierna NSABP B-31 och NCCTG N9831 sammanfattas i tabell 8 nedan:

Tabell 8 Finala överlevnadsresultat 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	Hazard ratio versus AC→P (95 % KI)
Dödsfall: Antal patienter med händelse (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	<0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

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

Analys av sjukdomsfri överlevnad gjordes också vid den finala överlevnadsanalysen 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 och fick 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=1073)	AC→DH (n=1074)	Hazard ratio 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: 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=1073)	DKarbh (n=1074)	Hazard ratio vs AC→D (95 % KI) ^a p-värde
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: 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 hazard ratio 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 217/1073 i AC→D (AC→T) gruppen funktionsstatus enligt Karnofsky på ≤90 (antingen 80 eller 90). Ingen fördel i sjukdomsfri överlevnad (DFS) sågs i denna subgrupp av patienter (hazard ratio=1,16, 95 % KI [0,73; 1,83] för DKarbh (TCH) jämfört med ACD (AC→T); hazard ratio 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) av de kliniska studierna NSABP B-31/NCCTG N9831* och BCIRG006 som kombinerande 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) av 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 Hazard ratio (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 Hazard ratio (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
Explorativ post-hoc analys med DFS och symtomatiska hjärthändelser Långtidsuppföljning**	0,67	0,77	0,77

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 och NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DKarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
(95 % KI)	(0,60, 0,75)	(0,66, 0,90)	(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 var 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.

Den randomiserade multicenterstudien MO16432 (NOAH) utformades för att undersöka den kliniska effekten av samtidig administrering av trastuzumab och neoadjuvant kemoterapi inkluderande både en antracyklin 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 (Cyklofosfamid + Metotrexat + 5-FU) 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 Effektnresultat från MO16432

Parameter	Kemoterapi + trastuzumab	Enbart kemoterapi (n=116)	
Händelsefri överlevnad Antal patienter med händelser	46	59	Hazard ratio (95 % KI) 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 Antal patienter med händelser	22	33	Hazard ratio (95 % KI) 0,59 (0,35, 1,02) p=0,0555

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

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:

- kapecitabin – 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.

Effektnresultaten från studie BO18225 sammanfattas i tabell 13:

Tabell 13 Effektnresultat från BO18225

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

FP+H: Fluoropyrimidin/cisplatin + trastuzumab

FP: Fluoropyrimidin/cisplatin

^a Oddskvot

Patienterna som rekryterades till studien 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. 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+). 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 överlevnad med tillägg av trastuzumab hos patienter med ECOG PS2 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)].

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för trastuzumab utvärderades i en populationsfarmakokinetisk analysmodell som använde poolade data från 1 582 personer, inklusive patienter med HER2-positiv metastaserad bröstcancer (MBC), tidig bröstcancer (EBC), avancerad ventrikelcancer (AGC) eller andra tumörtyper samt friska försökspersoner, i 18 fas I, II och III studier som fick trastuzumab intravenöst. En två-kompartimentmodell med parallell linjär och icke-linjär elimination från centralt kompartiment beskriver trastuzumabs koncentrations-tidsprofil. Pga 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), distributionsvolym 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 ventrikelcancer. De icke-linjära eliminationsparametrarnas värden var 8,81 mg/dag för den maximala eliminationshastigheten (V_{max}) och 8,92 pg/ml för Michaelis-Menten-konstanten (K_m) för patienter med metastaserad bröstcancer, tidig bröstcancer och avancerad ventrikelcancer. Volymen för centralt kompartiment var 2,62 l för patienter med metastaserad bröstcancer och tidig bröstcancer samt 3,63 l för patienter med avancerad ventrikelcancer. I den finala populationsfarmakokinetiska modellen identifierades, i tillägg till primär tumörtyp, kroppsvikt, serum aspartat aminotransferas (ASAT) och albumin som statistiskt signifikanta covariater som påverkade exponeringen av trastuzumab. Däremot var effektens magnitud för dessa covariater på trastuzumabs exponering sådan att det tyder på att det är osannolikt att dessa covariater har en kliniskt betydelsefull effekt på trastuzumabs koncentrationer.

Populationspredikterade farmakokinetiska exponeringsvärden (median med 5:e – 95:e percentilerna) och värden för farmakokinetiska parametrar vid kliniskt relevanta koncentrationer (C_{max} och C_{min}) för patienter med metastaserad bröstcancer, tidig bröstcancer och avancerad ventrikelcancer 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), and tabell 16 (farmakokinetiska parametrar).

Tabell 14 Populationspredikterade farmakokinetiska exponeringsvärden första behandlingscykeln (median med 5:e – 95:e percentilerna) för intravenös dosering av trastuzumab till patienter med metastaserad bröstcancer (MBC), tidig bröstcancer (EBC) och avancerad ventrikelcancer (AGC)

Behandlingsregim	Primär tumörtyp	Antal (n)	C _{min} (µg/ml)	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-21 dagar} (µg.dag/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg var tredje vecka	MBC	805	28,7 (2,9 - 46,3)	182 (134 - 280)	1376 (728 - 1998)
	EBC	390	30,9 (18,7 - 45,5)	176 (127 - 227)	1390 (1039 - 1895)
	AGC	274	23,1 (6,1 - 50,3)	132 (84,2 - 225)	1109 (588 - 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg varje vecka	MBC	805	37,4 (8,7 - 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1073 (597 - 1584)
	EBC	390	38,9 (25,3 - 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1074 (783 - 1502)

Tabell 15 Populationspredikterade farmakokinetiska exponeringsvärden vid steady state (median med 5:e – 95:e percentilerna) för intravenös dosering av trastuzumab till patienter med metastaserad bröstcancer (MBC), tidig bröstcancer (EBC) och avancerad ventrikelcancer (AGC)

Behandlingsregim	Primär tumörtyp	Antal (n)	C _{min,ss} * (µg/l)	C _{max,ss} ** (µg/ml)	AUC _{ss, 0-21 dgr} (µg.dag/ml)	Tid till steady-state*** (veckor)
	MBC	805	44,2 (1,8 - 85,4)	179 (123 - 266)	1736 (618 - 2756)	12
8 mg/kg + 6 mg/kg var tredje vecka	EBC	390	53,8 (28,7 - 85,8)	184 (134 - 247)	1927 (1332 - 2771)	15
	AGC	274	32,9 (6,1 - 88,9)	131 (72,5 - 251)	1338 (557 - 2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg varje vecka	MBC	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1710 (581 - 2715)	12
	EBC	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1893 (1309 - 2734)	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 intravenös dosering av trastuzumab till patienter med metastaserad bröstcancer (MBC), tidig bröstcancer (EBC) och avancerad ventrikelcancer (AGC)

Doseringsregim	Primär tumörtyp	Antal (n)	Totalt clearance-intervall från C _{max,ss} till C _{min,ss}	t _{1/2} intervall från C _{max,ss} till C _{min,ss} (dag)
8 mg/kg +	MBC	805	0,183 - 0,302	15,1 - 23,3

6 mg/kg var tredje vecka	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 covariater med information hos bara en subgrupp av patienterna tyder på att patienter med högre secernerat HER2-ECD-nivå 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 ventrikeltcancer 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 belägg för reproduktionstoxicitet vad gäller teratogenicitet, kvinnlig fertilitet eller sen graviditetstoxicitet/placenta-överföring. Trastuzumab är inte gentoxiskt.

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 hjälpämnen

L-histidinhydrokloridmonohydrat
L-histidin
sackaros
polysorbat 20 (E 432)

6.2 Inkompatibiliteter

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

Det får inte spädas med glukoslösningar.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad flaska

4 år.

Aseptisk beredning och utspädning

Efter aseptisk beredning med sterilt vatten för injektionsvätskor är den beredda lösningen fysikaliskt och kemiskt stabil i 48 timmar vid 2 °C–8 °C. All resterande färdigberedd lösning ska kasseras.

Efter aseptisk utspädning i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning är Trazimera kemiskt och fysikaliskt stabil i polyvinylklorid-, polyeten-, polypropylen- eller etylenvinylacetatpåsar, eller i injektionsflaskor av glas, i upp till 30 dagar vid 2 °C–8 °C och i 24 timmar vid högst 30 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt skall den beredda lösningen och Trazimera infusionslösning användas omedelbart. Om inte lösning med Trazimera används omedelbart är tillämpad 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.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Oöppnade injektionsflaskor med Trazimera kan förvaras i upp till 30 °C under en enstaka period om högst 3 månader. När Trazimera väl avlägsnats från kylskåpet får Trazimera inte ställas tillbaka. Kassera produkten efter dessa 3 månader eller när utgångsdatum som anges på injektionsflaskan har uppnåtts, beroende på vilket som inträffar först. Anteckna datumet ”Ska kasseras den” i datumfältet på kartongen.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3 och 6.6.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Trazimera 150 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

15 ml klar injektionsflaska av typ I-glas med fluoro-resin filmlaminerad butylgummiprop, innehållande 150 mg trastuzumab.

Varje kartong innehåller en injektionsflaska.

Trazimera 420 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

30 ml klar injektionsflaska av typ I-glas med fluoro-resin filmlaminerad butylgummiprop, innehållande 420 mg trastuzumab.

Varje kartong innehåller en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Trazimera 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 av tränad personal i enlighet med god beredningssed särskilt med avseende på aseptisk beredning av parenterala produkter.
- följt av adekvat förvaring av beredd lösning för intravenös infusion för att säkerställa att aseptiska förhållanden bibehålls.

Om den beredda lösningen ska förvaras i mer än 24 timmar före användning ska beredning och utspädning utföras i ett dragskåp eller biologiskt säkerhetsskåp med användande av gängse försiktighetsmått för säker hantering av intravenösa läkemedel.

Trazimera ska hanteras försiktigt under beredningen. Kraftig skumbildning under beredningen eller skakning av den färdigberedda lösningen kan leda till problem med den mängd Trazimera som kan dras upp ur injektionsflaskan.

Den färdigberedda lösningen får ej frysas.

Trazimera 150 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Lämplig aseptisk teknik ska användas. Varje 150 mg injektionsflaska med Trazimera 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 ett ungefärligt pH på 6,0. En överfyllning på 4 % säkerställer att den föreskrivna dosen på 150 mg kan dras upp ur varje injektionsflaska.

Trazimera 420 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Lämplig aseptisk teknik ska användas. Varje 420 mg injektionsflaska med Trazimera ska spädas med 20 ml sterilt vatten för injektionsvätskor (vilket inte är bipackat). Användning av andra spädningsmedel ska undvikas.

Den erhållna lösningen på 20,6 ml är avsedd för engångsanvändning och innehåller ungefär 21 mg/ml trastuzumab med ett ungefärligt pH på 6,0. En överfyllning på 5 % säkerställer att den föreskrivna dosen på 420 mg kan dras upp ur varje injektionsflaska.

Trazimera 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:

- 1) Använd en steril spruta och injicera långsamt den erforderliga volymen (som anges ovan) av sterilt vatten för injektionsvätskor i injektionsflaskan som innehåller frystorkat Trazimera. Rikta strålen mot den frystorkade kakan.
- 2) 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 Trazimera är en färglös till svagt brungul transparent lösning som ska vara väsentligen fri från synliga partiklar.

Bestäm volymen av lösningen som behövs:

- för att få en startdos på 4 mg trastuzumab/kg kroppsvikt, eller en efterföljande

veckovis 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 på 8 mg trastuzumab/kg kroppsvikt, eller en efterföljande dos på 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 eller infusionsflaska som innehåller 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Använd inte glukosinnehållande lösningar (se avsnitt 6.2). För att undvika skumbildning blandas lösningen genom att man sakta vänder på påsen eller flaskan.

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

Ingen inkompatibilitet har observerats mellan Trazimera och polyvinylklorid-, polyetylen-, polypropylen eller etylenvinylacetatpåsar eller med intravenösa glasflaskor.

Trazimera är endast avsett för engångsbruk och innehåller inget konserveringsmedel. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1295/001
EU/1/18/1295/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26 juli 2018
Datum för den senaste förnyelsen: 20 mars 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://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 LÄKEMEDLET**

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

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riss
Tyskland

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Grange Castle Business Park
Nangor Road
Dublin 22
D22 V8F8
Irland

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverknings-sats

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgien

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 som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

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. LÄKEMEDELTS NAMN**

Trazimera 150 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

trastuzumab

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

En injektionsflaska innehåller 150 mg trastuzumab. 1 ml koncentrat innehåller efter beredning 21 mg trastuzumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-histidin, E 432, sackaros.

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 ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN****7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Oöppnad injektionsflaska kan förvaras i upp till 30 °C under en enstaka period om högst 3 månader.

Ska kasseras den:

___/___/___ eller enligt utgångsdatumet angivet på injektionsflaskan, vilket som än kommer först.

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

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1295/001

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 PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Trazimera 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. LÄKEMEDLETS NAMN**

Trazimera 420 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
trastuzumab

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

En injektionsflaska innehåller 420 mg trastuzumab. 1 ml koncentrat innehåller efter beredning 21 mg trastuzumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-histidin, E 432, sackaros.

4. LÄKEMEDELSFORM 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 LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN****7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Öppnad injektionsflaska kan förvaras i upp till 30 °C under en enstaka period om högst 3 månader.
Ska kasseras den:
____/____/____ eller enligt utgångsdatumet angivet på injektionsflaskan, vilket som än kommer
först.

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

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1295/002

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 INNERFÖRPACKNINGEN**ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Trazimera 420 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
trastuzumab

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

Koncentration efter beredning - 21 mg/ml

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK****5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

För intravenös/i.v. användning efter beredning och spädning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN****7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)****12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

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

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Trazimera 150 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Trazimera 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 Trazimera är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Trazimera
3. Hur du får Trazimera
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Trazimera ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Trazimera är och vad det används för

Trazimera 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 Trazimera binds till HER2 stoppas tillväxten av cancercellerna och det leder till att de dör.

Din läkare kan förskriva Trazimera för behandling av bröstcancer och cancer i magsäcken om:

- 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. Trazimera kan förskrivas i kombination med cellgifterna paklitaxel eller docetaxel som förstahandsbehandling vid metastaserad bröstcancer, eller det kan förskrivas som enda behandling om 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 kapecitabin eller 5-fluorouracil och cisplatin.

2. Vad du behöver veta innan du får Trazimera

Använd inte Trazimera om

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

Varningar och försiktighet

Din läkare kommer noggrant övervaka din behandling.

Kontroll av hjärtat

Behandling med Trazimera enbart eller i kombination 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 Trazimera. 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 eventuellt behöva avbryta behandlingen med Trazimera.

Tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får Trazimera 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 Trazimera.
- du lider av andfäddhet, i synnerhet om du samtidigt behandlas med en taxan. Trazimera kan orsaka andningssvårigheter, framförallt när det ges första gången. Detta kan vara mer allvarligt om du redan är andfädd. Patienter med allvarliga andningssvårigheter har i mycket sällsynta fall avlidit i samband med behandling med Trazimera.
- du tidigare har fått någon annan behandling mot cancer.

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

Barn och ungdomar

Trazimera rekommenderas inte till någon yngre än 18 år.

Andra läkemedel och Trazimera

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 Trazimera att avlägsnas från kroppen. Du bör därför tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska att du har behandlats med Trazimera 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 måste använda ett effektivt preventivmedel under behandling med Trazimera och i minst 7 månader efter att behandlingen avslutats.
- Din läkare kommer att ge dig råd om nackdelarna och fördelarna med att ta Trazimera under graviditet. I sällsynta fall har man hos gravida kvinnor som behandlats med Trazimera sett en minskning av mängden (foster-) vätska som omger det växande fostret i livmodern. Detta tillstånd kan vara skadligt för ditt barn i livmodern och har förknippats med att lungorna inte utvecklas fullt ut vilket resulterat i fosterdöd.

Amning

Amma inte ditt barn under behandling med Trazimera och inom 7 månader efter sista dosen av

Trazimera, eftersom Trazimera kan passera över till ditt barn via bröstmjölken.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Trazimera 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.

3. Hur du får Trazimera

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 Trazimera. Trazimera ska bara ges av läkare eller sjuksköterska. Din läkare kommer att förskriva rätt dos och behandlingsregim för **dig**. Dosen Trazimera beror på din kroppsvikt.

Trazimera för intravenös användning är inte avsett för subkutan bruk (under huden) och ska endast ges som intravenös infusion.

Trazimera för intravenös användning ges som en intravenös infusion ("dropp") direkt in i ett blodkärl. Den första dosen ges under 90 minuter och du kommer att observeras av sjukvårdspersonal medan du får infusionen ifall du skulle få några biverkningar. Om den första dosen tolereras väl kan påföljande doser ges under 30 minuter (se avsnitt 2 under "Varningar och försiktighet"). Antalet infusioner som du får beror på hur du svarar på behandlingen. 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 Trazimera (trastuzumab) och inte någon annan produkt som innehåller trastuzumab (t.ex. trastuzumab emtansin eller trastuzumab deruxtekan).

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

Om du slutar att använda Trazimera

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 Trazimera försvunnit från kroppen. Därför kan din läkare bestämma att fortsätta att kontrollera din hjärtfunktion även efter behandlingen avslutats.

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

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Trazimera orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Några av dessa biverkningar kan vara allvarliga och leda till sjukhusinläggning.

Under en infusion med Trazimera 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 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 minst 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 Trazimera och har inte samband 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 eller 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 Trazimera har avslutats, ska du rådöra med din läkare och tala om för läkaren att du tidigare har behandlats med Trazimera.

Mycket vanliga (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)
- rinnande ögon
- näsblod
- rinnsnuva
- håravfall
- darrningar
- värmevallningar
- yrsel
- nagelförändringar
- viktninskning

- aptitlöshet
- sömnlöshet (insomnia)
- 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 pinnningar i händer och/eller fötter
- andfåddhet
- huvudvärk
- hosta
- kräkningar
- illamående.

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

- | | |
|--|--------------------------------|
| • allergiska reaktioner | • torra ögon |
| • halsinfektioner | • svettning |
| • infektioner i urinblåsan och på huden | • svaghets- och sjukdomskänsla |
| • inflammation i bröst | • oro |
| • inflammation i levern | • depression |
| • njurpåverkan | • astma |
| • ökad muskeltonus eller spänningar (hypertonus) | • lunginflammation |
| • smärtor i armar och/eller ben | • lungpåverkan |
| • kliande hudutslag | • ryggvärk |
| • sömnhet (somnolens) | • nacksmärta |
| • hemorrojder | • skelettsmärta |
| • klåda | • akne |
| • torr mun och hud | • benkramper |

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

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

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

- gulsot
- anafylaktiska reaktioner

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- onormal eller försämrad blodkoagulation
- höga kaliumnivåer
- svullnad eller blödning inuti ögat
- 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 ned
- leverskada
- svullnad av ansikte, läppar och svalg
- njursvikt
- 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 grundersjukdom cancer. Om du behandlas med Trazimera 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 Trazimera ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen (EXP) och på injektionsflaskans etikett (EXP). Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Oöppnade injektionsflaskor med Trazimera kan förvaras i upp till 30 °C i en enstaka period om högst 3 månader. När Trazimera väl avlägsnats från kylskåpet får Trazimera inte ställas tillbaka. Kassera produkten efter dessa 3 månader eller när utgångsdatum som anges på injektionsflaskan har uppnåtts, beroende på vilket som inträffar först. Anteckna datumet ”Ska kasseras den” i datumfältet på kartongen.

Infusionslösningar ska användas omedelbart efter beredning. Använd inte Trazimera om du ser partiklar eller missfärgningar före administrering.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är trastuzumab. En injektionsflaska innehåller antingen:
 - 150 mg trastuzumab som ska lösas i 7,2 ml sterilt vatten för injektionsvätskor, eller
 - 420 mg trastuzumab som ska lösas i 20 ml sterilt vatten för injektionsvätskor.
 Den färdigberedda lösningen innehåller ungefär 21 mg/ml trastuzumab.
- Övriga innehållsämnen är L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-histidin, sackaros och polysorbat 20 (E 432).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Trazimera är ett pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning som tillhandahålls i en injektionsflaska av glas med gummipropp och innehåller antingen 150 mg eller 420 mg trastuzumab. Pulvret är i form av en vit kaka. Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska med pulver.

Innehavare av godkännande för försäljning

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Tillverkare

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgien

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Malta
Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070/1/2

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://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

Trazimera intravenös formulering tillhandahålls i sterila, konserveringsfria, 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 Trazimera (trastuzumab) och inte någon annan produkt som innehåller trastuzumab (t.ex. trastuzumab emtansin eller trastuzumab deruxtekan).

Förvara alltid denna medicin i tillsluten originalförpackning och vid en temperatur av 2 °C–8 °C i kylskåp.

Oöppnade injektionsflaskor med Trazimera kan förvaras i upp till 30 °C i en enstaka period om högst 3 månader. När Trazimera väl avlägsnats från kylskåpet får Trazimera inte ställas tillbaka. Kassera produkten efter dessa 3 månader eller när utgångsdatum som anges på injektionsflaskan har uppnåtts, beroende på vilket som inträffar först. Anteckna datumet ”Ska kasseras den” i datumfältet på kartongen.

Efter aseptisk utspädning i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning är Trazimera fysikaliskt och kemiskt stabil i upp till 30 dagar vid 2 °C–8 °C och 24 timmar i rumstemperatur vid högst 30 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt skall den beredda lösningen och Trazimera infusionslösning användas omedelbart. Om inte lösning med Trazimera används omedelbart är tillämpad 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.

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.

Aseptisk beredning, hantering och förvaring

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

- utförd under aseptiska förhållanden av tränad personal i enlighet med god beredningssed särskilt med avseende på aseptisk beredning av parenterala produkter.
- följt av adekvat förvaring av beredd lösning för intravenös infusion för att säkerställa att aseptiska förhållanden bibehålls.

Om den beredda lösningen ska förvaras i mer än 24 timmar före användning ska beredning och utspädning utföras i ett dragskåp eller biologiskt säkerhetsskåp med användande av gängse försiktighetsmått för säker hantering av intravenösa läkemedel.

En injektionsflaska med Trazimera som är aseptiskt spädd med sterilt vatten för injektionsvätskor (ej bipackat) är kemiskt och fysikaliskt stabilt i 48 timmar vid 2 °C–8 °C efter utspädning och får ej frysas.

Trazimera 150 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Lämplig aseptisk teknik ska användas. Varje 150 mg injektionsflaska med Trazimera ska spädas med 7,2 ml sterilt vatten för injektionsvätskor (ej 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 överfyllning på 4 % säkerställer att den föreskrivna dosen på 150 mg kan dras upp ur varje injektionsflaska.

Trazimera 420 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Lämplig aseptisk teknik ska användas. Varje 420 mg injektionsflaska med Trazimera ska spädas med 20 ml sterilt vatten för injektionsvätskor (ej bipackat). Användning av andra spädningsmedel ska undvikas. Den erhållna lösningen på 20,6 ml är avsedd för engångsanvändning och innehåller ungefär 21 mg/ml trastuzumab. En överfyllning på 5 % säkerställer att den föreskrivna dosen på 420 mg kan dras upp ur varje injektionsflaska.

Trazimera 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

Trazimera ska hanteras försiktigt under beredningen. Kraftig skumbildning under beredningen eller skakning av den färdigberedda lösningen kan leda till problem med den mängd Trazimera som ska dras upp ur injektionsflaskan.

Anvisning för aseptisk beredning

- 1) Använd en steril spruta, och injicera långsamt den erforderliga volymen (som anges ovan) av sterilt vatten för injektionsvätskor i injektionsflaskan som innehåller frystorkat Trazimera.
- 2) 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 Trazimera är en färglös till svagt gulbrun transparent lösning som ska vara väsentligen fri från synliga partiklar.

Bestäm volymen av lösningen som behövs:

- för att få en startdos på 4 mg trastuzumab/kg kroppsvikt, eller en efterföljande veckovis 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 på 8 mg trastuzumab/kg kroppsvikt, eller en efterföljande dos på 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, polypropylen eller etylenvinylacetat eller till en infusionsflaska som innehåller 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Använd inte glukosinnehållande lösningar. För att undvika skumbildning blandas lösningen genom att man sakta vänder på påsen eller flaskan. Parenterala lösningar ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgningar före administrering.