

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆ GEMIDLETS NAVN

Ontruzant 150 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
Ontruzant 420 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Ontruzant 150 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Et hætteglas indeholder 150 mg trastuzumab, et humaniseret IgG1 monoklonalt antistof, fremstillet ved hjælp af en suspensionskultur af mammaliaceller (ovarieceller fra kinesisk hamster) og oprenset ved hjælp af adskillige kromatografitrin, herunder specifikke procedurer til inaktivering og fjernelse af virus.

Ontruzant 420 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Et hætteglas indeholder 420 mg trastuzumab, et humaniseret IgG1 monoklonalt antistof, fremstillet ved hjælp af en suspensionskultur af mammaliaceller (ovarieceller fra kinesisk hamster) og oprenset ved hjælp af adskillige kromatografitrin, herunder specifikke procedurer til inaktivering og fjernelse af virus.

Den rekonstituerede Ontruzant-opløsning indeholder 21 mg/ml trastuzumab.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆ GEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Hvidt til svagt gult frysetørret pulver.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Brystkræft

*Metastatisk brystkræft*

Ontruzant er indiceret til behandling af voksne patienter med HER2-positiv metastatisk brystkræft (MBC):

- som monoterapi til behandling af de patienter, der har fået mindst to kemoterapiregimer for deres metastatiske sygdom. Tidligere kemoterapi skal have omfattet mindst et antracyclin og et taxan, medmindre patienterne er uegnede til disse behandlinger. Hormonreceptorpositive patienter skal endvidere have gennemgået hormonterapi uden virkning, medmindre patienterne er uegnede til disse behandlinger.
- i kombination med paclitaxel til behandling af de patienter, der ikke har fået kemoterapi for deres metastatiske sygdom og ikke er egnet til behandling med et antracyclin.
- i kombination med docetaxel til behandling af de patienter, der ikke har fået kemoterapi for deres metastatiske sygdom.

- i kombination med en aromatasehæmmer til behandling af postmenopausale patienter med hormonreceptorpositiv MBC, der ikke tidligere er behandlet med trastuzumab.

#### Tidlig brystkræft

Ontruzant er indiceret til behandling af voksne patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft (EBC).

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

Ontruzant bør kun anvendes til patienter med metastatisk eller tidlig brystkræft, hvis tumorer enten har HER2-overekspression eller HER2-genamplifikation bestemt ved hjælp af en præcis og valideret analyse (se pkt. 4.4 og 5.1).

#### Metastatisk ventrikelkræft

Ontruzant i kombination med capecitabin eller 5-fluoruracil og cisplatin er indiceret til behandling af voksne patienter med HER2-positivt metastatisk adenokarcinom i ventriklen eller den gastroøsofageale overgang, som ikke tidligere har fået anticancerbehandling for deres metastatiske sygdom.

Ontruzant bør kun anvendes til patienter med metastatisk ventrikelkræft (MGC), hvis tumorer har HER2-overekspression defineret ved IHC2+ og et bekræftende SISH- eller FISH-resultat, eller ved et IHC3+ resultat. Der bør anvendes præcise og validerede analysemetoder (se pkt. 4.4 og 5.1).

## **4.2 Doser og administration**

En HER2-test er obligatorisk før initiering af terapi (se pkt. 4.4 og 5.1). Ontruzant-behandling må kun initieres af en læge med erfaring i administration af cytotoxisk kemoterapi (se pkt. 4.4) og må kun administreres af en læge eller sundhedspersonale.

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

For at forhindre medicineringsfejl er det vigtigt at kontrollere etiketten på hætteglasset for at sikre, at lægemidlet, der klargøres og administreres, er Ontruzant (trastuzumab) og ikke et andet lægemiddel, der indeholder trastuzumab (eksempelvis trastuzumabemtansin eller trastuzumab deruxtecán).

#### Dosering

##### Metastatisk brystkræft

##### *Plan for administration hver 3. uge*

Den anbefalede initiale støddosis er 8 mg/kg legemsvægt. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis ved 3 ugers intervaller er 6 mg/kg legemsvægt med start 3 uger efter støddosis.

### *Plan for ugentlig administration*

Den anbefalede initiale støddosis af Ontruzant er 4 mg/kg legemsvægt. Den anbefalede ugentlige vedligeholdelsesdosis af Ontruzant er 2 mg/kg legemsvægt med start én uge efter støddosis.

### *Administration i kombination med paclitaxel eller docetaxel*

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

### *Administration i kombination med en aromatasehæmmer*

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

### Tidlig brystkræft

#### *Plan for administration hver 3. uge og ugentligt*

I et regime med administration hver 3. uge er den anbefalede initiale støddosis af Ontruzant 8 mg/kg legemsvægt. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis af Ontruzant ved 3-ugers intervaller er 6 mg/kg legemsvægt med start 3 uger efter støddosis.

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

Se pkt. 5.1 for dosering ved kombinationsdosering med kemoterapi.

### Metastatisk ventrikelkræft

#### *Plan for administration hver 3. uge*

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

### Brystkræft og ventrikelkræft

#### *Behandlingsvarighed*

Patienter med MBC eller MGC bør behandles med Ontruzant indtil sygdomsprogression. Patienter med EBC bør behandles med Ontruzant i 1 år, eller indtil sygdommen recidiverer, afhængigt af, hvad der forekommer først. Behandling af EBC bør ikke forlænges ud over ét år (se pkt. 5.1).

#### *Dosisreduktion*

Der er ikke foretaget reduktioner af dosis af trastuzumab i kliniske studier. Patienterne kan fortsætte terapien i perioder med reversibel, kemoterapiinduceret knoglemarvssuppression, men de skal overvåges nøje for komplikationer i form af neutropeni i dette tidsrum. Der henvises til produktresuméet for paclitaxel, docetaxel eller aromatasehæmmer for information om dosisreduktion eller udsættelse af behandling.

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

#### *Manglende doser*

Hvis patienten har undladt en dosis af Ontruzant i én uge eller mindre, skal den sædvanlige vedligeholdelsesdosis (ugentligt regime: 2 mg/kg, 3-ugers regime: 6 mg/kg) administreres så hurtigt

som muligt. Vent ikke til den næste planlagte cyklus. Efterfølgende vedligeholdelsesdoser skal administreres 7 eller 21 dage senere i henhold til planerne for administration henholdsvis ugentligt eller hver 3. uge.

Hvis patienten har undladt en dosis af Ontruzant i mere end én uge, skal en ny støddosis af Ontruzant administreres over ca. 90 minutter (ugentligt regime: 4 mg/kg, 3-ugers regime: 8 mg/kg) så hurtigt som muligt. Efterfølgende vedligeholdelsesdoser af Ontruzant (ugentligt regime: 2 mg/kg, 3-ugers regime 6 mg/kg) skal administreres 7 dage eller 21 dage senere i henhold til planerne for administration henholdsvis ugentligt eller hver 3. uge.

#### *Specielle populationer*

Der er ikke udført dedikerede farmakokinetiske studier hos ældre og hos personer med nedsat nyre- eller leverfunktion. En populationsfarmakokinetisk analyse viste ikke nogen påvirkning af alder og nedsat nyrefunktion på trastuzumab-disponering.

#### *Pædiatrisk population*

Det er ikke relevant at anvende Ontruzant hos den pædiatriske population.

#### Administration

Ontruzant er til intravenøs anvendelse. Støddosis skal administreres som en 90 minutters intravenøs infusion. Administration som en intravenøs mætnings- eller bolusdosis er ikke tilladt. Intravenøs infusion af Ontruzant skal administreres af en læge eller sundhedspersonale, der er i stand til at behandle anafylaksi, og nøddudstyr skal være tilgængeligt. Patienterne skal observeres i mindst 6 timer efter start på den første infusion og i 2 timer efter start på de efterfølgende infusioner for symptomer som feber og kulderystelser eller andre infusionsrelaterede symptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). En afbrydelse eller nedsættelse af hastigheden af infusionen kan muligvis være en hjælp til at kontrollere sådanne symptomer. Infusionen kan genoptages, når symptomerne aftager.

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

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

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for trastuzumab, murine proteiner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Svær hviledyspnø som følge af komplikationer af fremskreden malignitet eller behov for supplerende oxygenbehandling.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

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

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

## Kardiel dysfunktion

### Generelle betragtninger

Patienter, der behandles med trastuzumab, har en øget risiko for at udvikle CHF (New York Heart Association [NYHA] klasse II-IV) eller asymptomatisk kardiel dysfunktion. Disse bivirkninger er observeret hos patienter, der behandles med trastuzumab alene eller i kombination med paclitaxel eller docetaxel, især efter kemoterapi indeholdende antracyclin (doxorubicin eller epirubicin). Disse bivirkninger kan være moderate til svære og har været forbundet med dødsfald (se pkt. 4.8). Der skal endvidere udvises forsigtighed ved behandling af patienter med øget kardiel risiko, f.eks. hypertension, dokumenteret koronararteriesygdom, CHF, LVEF på < 55 %, høj alder.

Alle kandidater til behandling med trastuzumab, men især de der tidligere har været eksponeret for antracyclin og cyclophosphamid (AC), skal have foretaget en kardiel vurdering ved *baseline*, herunder anamnese og objektiv undersøgelse, elektrokardiogram (EKG), ekkokardiogram og/eller MUGA (multigated acquisition)-scanning eller MR (magnetisk resonans)-scanning. Overvågning kan være en hjælp til at identificere patienter, der udvikler kardiel dysfunktion. Den kardielle vurdering, som udføres ved *baseline*, skal gentages hver 3. måned under behandlingen og hver 6. måned efter behandlingsseponering, indtil 24 måneder efter den sidste administration af trastuzumab. Der skal foretages en nøje vurdering af risk/benefit-forholdet, før det beslutes, om der skal behandles med trastuzumab.

Trastuzumab kan blive i kredsløbet i op til 7 måneder efter behandling med trastuzumab er stoppet, baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse af alle tilgængelige data (se pkt. 5.2). Patienter, der får antracycliner, efter de er stoppet med trastuzumab, kan muligvis have øget risiko for kardiel dysfunktion. Antracyclinbaseret terapi skal så vidt muligt undgås i op til 7 måneder, efter behandling med trastuzumab er stoppet. Hvis der anvendes antracycliner, skal patientens kardielle funktion overvåges nøje.

En formel kardiologisk vurdering bør overvejes hos patienter, for hvem der er kardiovaskulære problemstillinger efter *baseline-screening*. Hjerterfunktionen skal overvåges for alle patienter under behandlingen (f.eks. hver 12. uge). Overvågning kan være en hjælp til at identificere patienter, der udvikler kardiel dysfunktion. Patienter, der udvikler asymptomatisk kardiel dysfunktion, kan have fordel af en hyppigere overvågning (f.eks. hver 6.-8. uge). Hvis patienten fortsat har en nedsat funktion af venstre ventrikel, men forbliver asymptomatisk, bør lægen overveje at seponere behandlingen med trastuzumab, hvis der ikke er observeret nogen klinisk gavnlig virkning heraf.

Sikkerheden ved fortsat eller genoptaget behandling med trastuzumab hos patienter, der oplever kardiel dysfunktion, er ikke undersøgt prospektivt. Hvis LVEF-procenten falder  $\geq 10$  point fra *baseline* OG til under 50 %, skal behandlingen seponeres og en ny LVEF-vurdering udføres inden for ca. 3 uger. Hvis LVEF ikke er forbedret, eller den er faldet yderligere, eller der er udviklet symptomatisk CHF, bør det kraftigt overvejes at afbryde behandlingen med trastuzumab, medmindre det vurderes, at fordelene for den enkelte patient opvejer risiciene. Alle sådanne patienter skal henvises til vurdering af en kardiolog og følges op.

Hvis der udvikles symptomatisk hjerteinsufficiens under behandling med trastuzumab, skal den behandles med standardlægemidler mod CHF. De fleste patienter, der udviklede CHF eller asymptomatisk kardiel dysfunktion i de pivotale studier, opnåede en bedring med standardbehandling af CHF bestående af en ACE (angiotensin-omdannende enzym)-hæmmer eller angiotensinreceptorblokker (ARB) og en betablokker. Størstedelen af patienterne med kardielle symptomer og evidens på en klinisk fordel af trastuzumab-behandling fortsatte med behandlingen uden yderligere kliniske kardielle hændelser.

### Metastatisk brystkræft

Trastuzumab og antracycliner bør ikke anvendes i kombination hos patienter med MBC.

Patienter med MBC, der tidligere har fået antracykliner, har også risiko for kardiell dysfunktion ved trastuzumab-behandling, omend risikoen er lavere end ved samtidig anvendelse af trastuzumab og antracykliner.

### Tidlig brystkræft

For patienter med EBC skal kardielle vurderinger, som udføres ved *baseline*, gentages hver 3. måned under behandlingen og hver 6. måned efter behandlingsophør, indtil 24 måneder efter den sidste administration af trastuzumab. Hos patienter, der får antracyklinholdig kemoterapi, anbefales yderligere overvågning, som skal ske årligt til 5 år efter den sidste administration af trastuzumab eller længere, hvis der observeres et kontinuerligt fald i LVEF.

De pivotale studier med trastuzumab til adjuverende og neoadjuverende behandling af EBC udelukkede patienter med en anamnese med myokardieinfarkt (MI), angina pectoris, der krævede medicinsk behandling, tidligere eller eksisterende CHF (NYHA-klasse II-IV), LVEF på < 55 %, anden kardiomyopati, hjerterytmie, der krævede medicinsk behandling, klinisk signifikant hjerteklapsygdom, dårligt kontrolleret hypertension (hypertension kontrolleret med medicinsk standardbehandling medførte ikke udelukkelse) og hæmodynamisk effektiv perikardieeffusion. Behandling kan derfor ikke anbefales til disse patienter.

### *Adjuverende behandling*

Trastuzumab og antracykliner bør ikke anvendes i kombination som adjuverende behandling.

Hos patienter med EBC er der observeret en stigning i forekomsten af symptomatiske og asymptomatiske kardielle hændelser, når trastuzumab blev administreret efter kemoterapi med antracyklin, sammenlignet med administration med et regime uden antracyklin med docetaxel og carboplatin. Stigningen var mere markant, når trastuzumab blev administreret samtidig med taxaner, end når de blev administreret sekventielt i forhold til taxaner. Uanset det anvendte regime forekom de fleste symptomatiske kardielle hændelser inden for de første 18 måneder. I ét af de 3 udførte pivotale studier, hvor en median opfølgning på 5,5 år var tilgængelig (BCIRG006), blev der observeret en kontinuerlig stigning i den kumulative hyppighed af symptomatiske kardielle hændelser eller LVEF-hændelser hos patienter, der fik administreret trastuzumab samtidig med et taxan efter antracyklin-terapi, på op til 2,37 % sammenlignet med ca. 1 % i de to komparatorarme (antracyklin plus cyclophosphamid efterfulgt af taxan og taxan, carboplatin og trastuzumab).

Risikofaktorer for en kardiell hændelse identificeret i fire store adjuverende studier omfattede høj alder (> 50 år), lav LVEF (< 55 %) ved *baseline*, før eller efter initiering af paclitaxel-behandling, fald i LVEF på 10-15 point og tidligere eller samtidig anvendelse af antihypertensiva. Hos patienter, der fik trastuzumab efter afsluttet adjuverende kemoterapi, var risikoen for kardiell dysfunktion forbundet med en højere kumulativ dosis af antracyklin, der blev givet før initiering af trastuzumab, og et kropsmasseindeks (BMI) på > 25 kg/m<sup>2</sup>.

### *Neoadjuverende-adjuverende behandling*

Hos patienter med EBC, der er egnet til neoadjuverende-adjuverende behandling, bør trastuzumab kun anvendes samtidig med antracykliner hos kemoterapi-naive patienter og kun i lavdosisregimer af antracyklin, d.v.s. maksimale kumulative doser af doxorubicin på 180 mg/m<sup>2</sup> eller epirubicin på 360 mg/m<sup>2</sup>.

Hvis patienterne er blevet behandlet samtidig med et fuldt forløb af lavdosisantracykliner og trastuzumab i den neoadjuverende behandling, bør der ikke gives yderligere cytotoxisk kemoterapi efter operation. I andre tilfælde baseres afgørelsen om et behov for yderligere cytotoxisk kemoterapi på individuelle faktorer.

Erfaring med samtidig administration af trastuzumab og regimer med lavdosisantracyklin er aktuelt begrænset til studiet MO16432.

I det pivotale studie MO16432 blev trastuzumab administreret samtidig med neoadjuverende kemoterapi, der indeholdt tre cyklusser af doxorubicin (kumulativ dosis på 180 mg/m<sup>2</sup>).

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

Klinisk erfaring er begrænset hos patienter over 65 år.

#### Infusionsrelaterede reaktioner og overfølsomhed

Der er rapporteret alvorlige infusionsrelaterede reaktioner på trastuzumab-infusion, herunder dyspnø, hypotension, pibende vejrtrækning, hypertension, bronkospasme, supraventrikulær takyarytmi, reduceret oxygenmætning, anafylaksi, respiratorisk distress, urticaria og angioødem (se pkt. 4.8). Præmedicinering kan anvendes til at reducere risikoen for forekomst af disse hændelser. Størstedelen af disse hændelser forekommer under eller inden for 2,5 timer efter start på den første infusion. Hvis der skulle forekomme en infusionsrelateret reaktion, skal infusionen afbrydes, eller infusionshastigheden reduceres, og patienten skal overvåges, indtil alle observerede symptomer har fortaget sig (se pkt. 4.2). Disse symptomer kan behandles med et analgetikum/antipyretikum, såsom meperidin eller paracetamol, eller et antihistamin, såsom diphenhydramin. Størstedelen af patienterne oplevede, at symptomerne fortog sig, og fik efterfølgende yderligere infusioner af trastuzumab. Alvorlige reaktioner er blevet behandlet succesfuldt med understøttende behandling, såsom oxygen, beta-agonister og kortikosteroider. I sjældne tilfælde er disse reaktioner forbundet med et klinisk forløb, der kulminerer med et dødeligt udfald. Patienter, der oplever hviledyspnø som følge af komplikationer af fremskreden malignitet og komorbiditeter kan have øget risiko for en dødelig infusionsrelateret reaktion. Disse patienter bør derfor ikke behandles med trastuzumab (se pkt. 4.3).

En initial forbedring efterfulgt af klinisk forværring og forsinkede reaktioner med hurtig klinisk forværring er også rapporteret. Der er forekommet dødsfald inden for timer og op til én uge efter infusion. I meget sjældne tilfælde har patienter oplevet fremkomst af infusionsrelaterede symptomer og lugesymptomer mere end 6 timer efter start på trastuzumab-infusionen. Patienterne skal advares om muligheden for en sådan sen fremkomst og skal instrueres i at kontakte deres læge, hvis disse symptomer forekommer.

#### Pulmonale hændelser

Der er rapporteret svære pulmonale hændelser ved anvendelse af trastuzumab efter markedsføring (se pkt. 4.8). Disse hændelser har lejlighedsvis været dødelige. Endvidere er der rapporteret tilfælde af interstitiel lungesygdom herunder lungeinfiltrater, akut respiratorisk distresssyndrom, pneumoni, pneumonitis, pleuraeffusion, respiratorisk distress, akut lungeødem og respirationsinsufficiens. Risikofaktorer i forbindelse med interstitiel lungesygdom omfatter tidligere eller samtidig behandling med andre antineoplastiske terapier, der er kendt for at være forbundet med denne sygdom, såsom taxaner, gemcitabin, vinorelbin og stråleterapi. Disse hændelser kan forekomme som en del af en infusionsrelateret reaktion eller med en forsinket fremkomst. Patienter, der oplever hviledyspnø som følge af komplikationer af fremskreden malignitet og komorbiditeter, kan have forøget risiko for pulmonale hændelser. Disse patienter bør derfor ikke behandles med trastuzumab (se pkt. 4.3). Der skal udvises forsigtighed ved pneumonitis, især hos patienter, der samtidig behandles med taxaner.

#### Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført formelle lægemiddelinteraktionsstudier. Der er ikke observeret klinisk signifikante interaktioner mellem trastuzumab og de samtidigt anvendte lægemidler i kliniske studier.



### Virkning af trastuzumab på farmakokinetikken af andre antineoplastiske midler

Farmakokinetiske data fra studierne BO15935 og M77004 hos kvinder med HER2-positiv MBC indikerede, at eksponering for paclitaxel og doxorubicin (og deres primære metabolitter 6- $\alpha$  hydroxypaclitaxel, POH og doxorubicinol, DOL) ikke blev ændret ved tilstedeværelse af trastuzumab (8 mg/kg eller 4 mg/kg støddosis som en intravenøs infusion, efterfulgt af infusioner af henholdsvis 6 mg/kg hver 3. uge eller 2 mg/kg hver uge).

Trastuzumab kan dog øge den samlede eksponering af én doxorubicinmetabolit (7-deoxy-13-dihydrodoxorubicin, D7D). Den biologiske aktivitet af D7D og den kliniske betydning af den øgede eksponering af denne metabolit var uklar.

Data fra studie JP16003, et enkeltarmsstudie af trastuzumab (4 mg/kg støddosis som en intravenøs infusion og en infusion af 2 mg/kg ugentligt) og docetaxel (60 mg/m<sup>2</sup> intravenøs infusion) hos japanske kvinder med HER2-positiv MBC indikerede, at samtidig administration af trastuzumab ikke havde nogen indvirkning på enkelt-dosis-farmakokinetikken af docetaxel. Studie JP19959 var et delstudie af BO18255 (ToGA) udført hos mandlige og kvindelige japanske patienter med fremskreden ventrikelkræft til undersøgelse af farmakokinetikken af capecitabin og cisplatin ved anvendelse med eller uden trastuzumab. Resultaterne af dette delstudie indikerede, at eksponeringen for de biologisk aktive metabolitter (f.eks. 5-FU) af capecitabin ikke blev påvirket af samtidig anvendelse af cisplatin eller af samtidig anvendelse af cisplatin plus trastuzumab. Capecitabin viste dog selv højere koncentrationer og en længere halveringstid, når det blev kombineret med trastuzumab. Data indikerede også, at farmakokinetikken af cisplatin ikke blev påvirket af samtidig anvendelse af capecitabin eller af samtidig anvendelse af capecitabin plus trastuzumab.

Farmakokinetiske data fra studie H4613g/GO01305 hos patienter med metastatisk eller lokalt fremskreden, inoperabel HER2-positiv kræft indikerede, at trastuzumab ikke havde nogen indvirkning på farmakokinetikken af carboplatin.

### Virkning af antineoplastiske midler på farmakokinetikken af trastuzumab

Ved sammenligning af simulerede serumkoncentrationer af trastuzumab efter trastuzumab-monoterapi (4 mg/kg støddosis/2 mg/kg hver uge intravenøs infusion) og observerede serumkoncentrationer hos japanske kvinder med HER2-positiv MBC (studie JP16003) blev der ikke fundet evidens for, at samtidig administration af docetaxel påvirkede farmakokinetikken af trastuzumab.

En sammenligning af farmakokinetiske resultater fra to fase II-studier (BO15935 og M77004) og ét fase III-studie (H0648g), hvor patienter blev behandlet samtidig med trastuzumab og paclitaxel, og to fase II-studier, hvor trastuzumab blev administreret som monoterapi (W016229 og MO16982), hos kvinder med HER2-positiv MBC indikerer, at individuelle og gennemsnitlige dalkoncentrationer i serum af trastuzumab varierede inden for og imellem studier, men der var ingen klar påvirkning af samtidig administration af paclitaxel på farmakokinetikken af trastuzumab. En sammenligning af farmakokinetiske data for trastuzumab fra studie M77004, hvor kvinder med HER2-positiv MBC blev behandlet samtidig med trastuzumab, paclitaxel og doxorubicin, med farmakokinetiske data for trastuzumab i studier, hvor trastuzumab blev administreret som monoterapi (H0649g) eller i kombination med antracyclin plus cyclophosphamid eller paclitaxel (H0648g), indikerede ingen påvirkning af doxorubicin og paclitaxel på farmakokinetikken af trastuzumab.

Farmakokinetiske data fra studie H4613g/GO01305 indikerede, at carboplatin ikke påvirkede farmakokinetikken af trastuzumab.

Samtidig administration af anastrozol syntes ikke at påvirke farmakokinetikken af trastuzumab.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Kvinder i den fertile alder/kontraception

Kvinder i den fertile alder skal rådes til at anvende sikker kontraception under behandlingen med trastuzumab og i 7 måneder, efter behandlingen er afsluttet (se pkt. 5.2).

### Graviditet

Der er udført reproduktionsstudier med cynomolgusaber ved doser på op til 25 gange den ugentlige humane vedligeholdelsesdosis på 2 mg/kg trastuzumab intravenøs formulering, som ikke har vist nogen evidens for reduceret fertilitet eller skade på fosteret. Der er observeret placentaoverførsel af trastuzumab i den tidlige (gestationsdag 20-50) og sene (gestationsdag 120-150) fosterudviklingsperiode. Det er uvist, om trastuzumab kan påvirke reproduktionskapaciteten. Da reproduktionsstudier med dyr ikke altid er prædiktive for et human respons, skal trastuzumab undgås under graviditet, medmindre den potentielle fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Der er efter markedsføring hos gravide kvinder, der har fået trastuzumab, rapporteret tilfælde af nedsat føtal nyrevækst og/eller funktion i forbindelse med oligohydramnion, hvor nogle var forbundet med dødelig pulmonal hypoplasi hos fosteret. Kvinder, der bliver gravide, skal informeres om muligheden for skade på fosteret. Hvis en gravid kvinde behandles med trastuzumab, eller hvis en patient bliver gravid, mens hun får trastuzumab, eller inden for 7 måneder efter den sidste dosis af trastuzumab, anbefales tæt overvågning af et tværfagligt team.

### Amning

Et studie udført på cynomolgusaber med doser, der er op til 25 gange højere end den humane ugentlige vedligeholdelsesdosis på 2 mg/kg trastuzumab intravenøs formulering fra dag 120 til 150 af graviditeten har vist, at trastuzumab udskilles i mælken efter fødslen. Eksponeringen med trastuzumab in utero og tilstedeværelsen af trastuzumab i serum hos spæde aber var ikke ledsaget af uønskede virkninger på vækst eller udvikling fra fødslen til 1-månedensalderen. Det vides ikke om trastuzumab udskilles i human mælk. Da human IgG1 udskilles i human mælk, og da den potentielle skade på spædbarnet er ukendt, må kvinder ikke amme under behandling med trastuzumab og i de første 7 måneder efter sidste dosis.

### Fertilitet

Der foreligger ingen fertilitetsdata.

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ontruzant har en mindre påvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8). Svimmelhed og dødsighed kan forekomme ved behandling med Ontruzant (se pkt. 4.8). Patienter, som oplever infusionsrelaterede symptomer (se pkt. 4.4), skal rådes til ikke at køre bil og betjene maskiner, før symptomerne er aftaget.

## 4.8 Bivirkninger

### Resumé af sikkerhedsprofilen

Blandt de mest alvorlige og/eller almindelige bivirkninger, der er rapporteret ved anvendelse af Ontruzant til dato er kardiell dysfunktion, infusionsrelaterede reaktioner, hæmatotoksicitet (især neutropeni), infektioner og pulmonale bivirkninger.

## Liste over bivirkninger i tabelform

I dette pkt. er anvendt følgende hyppighedskategorier: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjældn ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjældn ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppering præ senteres bivirkningerne efter faldende alvorlighed.

Tabel 1 viser bivirkninger, der er blevet rapporteret i forbindelse med anvendelsen af intravenøs trastuzumab alene eller i kombination med kemoterapi i kliniske pivotale studier og efter markedsføring.

Alle de omfattede termer er baseret på den højeste procent, der er observeret i kliniske pivotale studier. Termer rapporteret efter markedsføringen er ligeledes inkluderet i tabel 1.

Tabel 1. Bivirkninger rapporteret med intravenøs trastuzumab som monoterapi eller i kombination med kemoterapi i kliniske pivotale studier (N = 8386) og efter markedsføring

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion	Meget almindelig
	Nasopharyngitis	Meget almindelig
	Neutropen sepsis	Almindelig
	Cystitis	Almindelig
	Influenza	Almindelig
	Sinuitis	Almindelig
	Hudinfektion	Almindelig
	Rhinitis	Almindelig
	Infektion i de øvre luftveje	Almindelig
	Urinvejsinfektion	Almindelig
	Pharyngitis	Almindelig
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper)	Malign neoplasmprogression	Ikke kendt
	Neoplasmprogression	Ikke kendt
Blod og lymfesystem	Febril neutropeni	Meget almindelig
	Anæmi	Meget almindelig
	Neutropeni	Meget almindelig
	Reduceret antal hvide blodlegemer/leukopeni	Meget almindelig
	Trombocytopeni	Meget almindelig
	Hypoprotrombinæmi	Ikke kendt
	Immun trombocytopeni	Ikke kendt
Immunsystemet	Overfølsomhed	Almindelig
	<sup>+</sup> Anafylaktisk reaktion	Sjældn
	<sup>+</sup> Anafylaktisk shock	Sjældn
Metabolisme og ernæring	Reduceret vægt/vægttab	Meget almindelig
	Anoreksi	Meget almindelig
	Tumorlyse syndrom	Ikke kendt
	Hyperkalæmi	Ikke kendt
Psykkiske forstyrrelser	Insomni	Meget almindelig
	Angst	Almindelig
	Depression	Almindelig
Nervesystemet	<sup>1</sup> Tremor	Meget almindelig
	Svimmelhed	Meget almindelig
	Hovedpine	Meget almindelig
	Paræstesi	Meget almindelig
	Dysgeusi	Meget almindelig
	Perifer neuropati	Almindelig

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
	Hypertoni	Almindelig
	Somnolens	Almindelig
Øjne	Konjunktivitis	Meget almindelig
	Øget tåreflåd	Meget almindelig
	Øjentørhed	Almindelig
	Papilødem	Ikke kendt
	Retinal blødning	Ikke kendt
Øre og labyrint	Døvhed	Ikke almindelig
Hjerte	<sup>1</sup> Nedsat blodtryk	Meget almindelig
	<sup>1</sup> Forhøjet blodtryk	Meget almindelig
	<sup>1</sup> Uregelmæssig hjerterytme	Meget almindelig
	<sup>1</sup> Hjerteflagring	Meget almindelig
	Reduceret uddrivningsfraktion*	Meget almindelig
	<sup>+</sup> Hjerteinsufficiens (kongestiv)	Almindelig
	<sup>+</sup> Supraventrikulær takyarytmi	Almindelig
	Kardiomyopati	Almindelig
	<sup>1</sup> Palpitation	Almindelig
	Perikardieffusion	Ikke almindelig
	Kardiogent shock	Ikke kendt
	Tilstedeværelse af gallopprytme	Ikke kendt
Vaskulære sygdomme	Hedetur	Meget almindelig
	<sup>+</sup> Hypotension	Almindelig
	Vasodilatation	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	<sup>+</sup> Dyspnø	Meget almindelig
	Hoste	Meget almindelig
	Epistaxis	Meget almindelig
	Næseflåd	Meget almindelig
	<sup>+</sup> Pneumoni	Almindelig
	Astma	Almindelig
	Lungesygdom	Almindelig
	<sup>+</sup> Pleuraeffusion	Almindelig
	<sup>+</sup> Pibende vejtrækning	Ikke almindelig
	Pneumonitis	Ikke almindelig
	<sup>+</sup> Lungefibrose	Ikke kendt
	<sup>+</sup> Respiratorisk distress	Ikke kendt
	<sup>+</sup> Respirationssvigt	Ikke kendt
	<sup>+</sup> Lungeinfiltration	Ikke kendt
	<sup>+</sup> Akut lungeødem	Ikke kendt
	<sup>+</sup> Akut respiratorisk distresssyndrom	Ikke kendt
	<sup>+</sup> Bronkospasme	Ikke kendt
	<sup>+</sup> Hypoksi	Ikke kendt
	<sup>+</sup> Reduceret oxygenmætning	Ikke kendt
	Larynksødem	Ikke kendt
	Ortopnø	Ikke kendt
	Lungeødem	Ikke kendt
	Interstitiel lungesygdom	Ikke kendt
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Meget almindelig
	Opkastning	Meget almindelig
	Kvalme	Meget almindelig
	<sup>1</sup> Hævede læber	Meget almindelig
	Abdominalmerter	Meget almindelig
	Dyspepsi	Meget almindelig
	Konstipation	Meget almindelig
	Stomatitis	Meget almindelig

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
	Hæ morider	Almindelig
	Mundtørhed	Almindelig
Lever og galdeveje	Hepatocellulær skade	Almindelig
	Hepatitis	Almindelig
	Leverømhed	Almindelig
	Gulsot	Sjælden
Hud og subkutane væv	Erytem	Meget almindelig
	Udslæt	Meget almindelig
	Hævelse i ansigtet	Meget almindelig
	Alopeci	Meget almindelig
	Negleforstyrrelse	Meget almindelig
	Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom	Meget almindelig
	Akne	Almindelig
	Tør hud	Almindelig
	Ekkymose	Almindelig
	Hyperhidrose	Almindelig
	Makulopapuløst udslæt	Almindelig
	Pruritus	Almindelig
	Onykoklase	Almindelig
	Dermatitis	Almindelig
	Urticaria	Ikke almindelig
	Angioødem	Ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	Meget almindelig
	Muskelspænding	Meget almindelig
	Myalgi	Meget almindelig
	Arthritis	Almindelig
	Rygsmærter	Almindelig
	Knoglesmærter	Almindelig
	Muskelspasmer	Almindelig
	Halssmærter	Almindelig
	Smærter i ekstremitet	Almindelig
Nyrer og urinveje	Nyresygdom	Almindelig
	Membranøs glomerulonefritis	Ikke kendt
	Glomerulonefropati	Ikke kendt
	Nyreinsufficiens	Ikke kendt
Graviditet, puerperium og den perinatale periode	Oligohydramnion	Ikke kendt
	Nyrehypoplasi	Ikke kendt
	Lungehypoplasi	Ikke kendt
Det reproduktive system og mammae	Brystinflammation/mastitis	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni	Meget almindelig
	Brystsmerter	Meget almindelig
	Kulderystelser	Meget almindelig
	Træthed	Meget almindelig
	Influenzalignende symptomer	Meget almindelig
	Infusionsrelateret reaktion	Meget almindelig
	Smærter	Meget almindelig
	Pyreksi	Meget almindelig
	Slimhindeinflammation	Meget almindelig
	Perifert ødem	Meget almindelig
	Utilpashed	Almindelig
	Ødem	Almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Kontusion	Almindelig

<sup>+</sup> Bivirkninger, der er blevet rapporteret i forbindelse med et dødeligt udfald.

<sup>1</sup> Bivirkninger, der overvejende er blevet rapporteret i forbindelse med infusionsrelaterede reaktioner. Specifikke procenter for disse er ikke tilgængelige.

\* Observeret med kombinationsterapi efter antracykliner og kombineret med taxaner.

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### Kardiel dysfunktion

Kongestiv hjerteinsufficiens (CHF, NYHA-klasse II-IV) er en almindelig bivirkning i forbindelse med anvendelse af trastuzumab og har være forbundet med et dødeligt udfald (se pkt. 4.4). Tegn og symptomer på kardiel dysfunktion, såsom dyspnø, ortopnø, tiltagende hoste, lungeødem, S3-galloprytme eller reduceret ventrikulær uddrivningsfraktion, er observeret hos patienter behandlet med trastuzumab (se pkt. 4.4).

I 3 kliniske pivotale studier med adjuverende trastuzumab givet i kombination med kemoterapi var forekomsten af grad 3/4 kardiel dysfunktion (specifikt symptomatisk CHF) tilsvarende hos patienter, der fik administreret kemoterapi alene (d.v.s. ikke fik trastuzumab), og hos patienter, der fik administreret trastuzumab sekundært efter et taxan (0,3-0,4 %). Hyppigheden var højest hos patienter, der fik administreret trastuzumab samtidig med et taxan (2,0 %). Som neoadjuverende behandling er der begrænset erfaring med samtidig administration af trastuzumab og et regime med lavdosisantracyclin (se pkt. 4.4).

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

Reversibilitet af svær CHF (defineret som en sekvens af mindst to på hinanden følgende LVEF-værdier på  $\geq 50$  % efter hændelsen) var evident for 71,4 % af de trastuzumab-behandlede patienter. Reversibilitet af let symptomatisk og asymptomatisk venstre ventrikulær dysfunktion blev påvist hos 79,5 % af patienterne. Ca. 17 % af hændelserne relateret til kardiel dysfunktion forekom efter gennemførelse af trastuzumab-behandling.

I de metastatiske pivotale studier med intravenøs trastuzumab varierede forekomsten af kardiel dysfunktion mellem 9 % og 12 %, når det blev kombineret med paclitaxel, sammenlignet med 1 %-4 % for paclitaxel alene. Ved monoterapi var hyppigheden 6 %-9 %. Den højeste hyppighed af kardiel dysfunktion sås hos patienter, der fik trastuzumab samtidig med antracyclin/cyclophosphamid (27 %), og den var signifikant højere end for antracyclin/cyclophosphamid alene (7 %-10 %). I et efterfølgende studie med prospektiv overvågning af hjertefunktionen var forekomsten af symptomatisk CHF 2,2 % hos patienter, der fik trastuzumab og docetaxel, sammenlignet med 0 % hos patienter, der fik docetaxel alene. De fleste af patienterne (79 %), der udviklede kardiel dysfunktion i disse studier, oplevede en forbedring efter at have fået standardbehandling for CHF.

### *Infusionsrelaterede reaktioner, allergilignende reaktioner og overfølsomhed*

Det er estimeret, at ca. 40 % af patienterne, der behandles med trastuzumab, vil opleve en eller anden form for infusionsrelateret reaktion. Størstedelen af de infusionsrelaterede reaktioner er dog lette til moderate i intensitet (NCI-CTC-klassificeringssystem) og har en tendens til at forekomme tidligt i behandlingen, d.v.s. under infusion ét, to og tre og mindske i hyppighed ved efterfølgende infusioner. Reaktionerne omfatter kulderystelser, feber, dyspnø, hypotension, pibende vejrtrækning, bronkospasme, takykardi, reduceret oxygenmætning, respiratorisk distress, udslæt, kvalme, opkastning og hovedpine (se pkt. 4.4). Hyppigheden af infusionsrelaterede reaktioner af alle grader varierede mellem studierne afhængig af indikation, dataindsamlingsmetode, og om trastuzumab blev givet samtidig med kemoterapi eller som monoterapi.

Svære anafylaktiske reaktioner, der kræver øjeblikkelig yderligere intervention, kan forekomme sædvanligvis under enten den første eller anden infusion af trastuzumab (se pkt. 4.4) og har været forbundet med et dødeligt udfald.

Anafylaktoide reaktioner er observeret i isolerede tilfælde.

#### *Hæmatotoksicitet*

Forekomsten af febril neutropeni, leukopeni, anæmi, trombocytopeni og neutropeni er meget almindelig. Hyppigheden af forekomsten af hypoprotrombinæmi er ikke kendt. Risikoen for neutropeni kan være let forhøjet, når trastuzumab administreres med docetaxel efter antracyclin-terapi.

#### *Pulmonale hændelser*

Der er forekommet svære pulmonale bivirkninger i forbindelse med anvendelsen af trastuzumab, som har været forbundet med et dødeligt udfald. Disse omfatter, men er ikke begrænset til, lungeinfiltrater, akut respiratorisk distressyndrom, pneumoni, pneumonitis, pleuraeffusion, respiratorisk distress, akut lungeødem og respirationsinsufficiens (se pkt. 4.4).

Oplysninger om tiltag til risikominimering i overensstemmelse med EU's risikostyringsprogram fremgår af (pkt. 4.4) Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen.

#### Immunogenicitet

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

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

Der er ikke tilgængelige immunogenicitetsdata for trastuzumab ved ventrikelkræft.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

Der er ingen erfaring med overdosering i kliniske studier med mennesker. Der er ikke administreret enkeltdoser af trastuzumab alene på mere end 10 mg/kg i de kliniske studier. En vedligeholdelsesdosis på 10 mg/kg hver 3. uge efter en støddosis på 8 mg/kg er blevet undersøgt i et klinisk studie med patienter med metastatisk ventrikelkræft. Doser op til dette niveau var veltolereret.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer og antistof-lægemiddel-konjugat, ATC-kode: L01FD01

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

Trastuzumab er et rekombinant humaniseret IgG1-monoklonalt antistof mod den humane epidermale vækstfaktorreceptor 2 (HER2). Der er observeret overekspression af HER2 i 20 %-30 % af primære brystkræfttilfælde. Studier af HER2-positivitet ved ventrikelkræft (GC) ved anvendelse af immunhistokemi (IHC) og fluorescens-*in situ*-hybridisering (FISH) eller kromogen *in situ*-hybridisering (CISH) har vist, at der er en bred variation af HER2-positivitet i intervallet fra 6,8 % til 34,0 % for IHC, og 7,1 % til 42,6 % for FISH. Studier indikerer, at brystkræftpatienter, hvis tumorer har en overekspression af HER2, har en kortere sygdomsfri overlevelse sammenlignet med patienter, hvis tumorer ikke har en overekspression af HER2. Det ekstracellulære domæne af receptoren (ECD, p105) kan *sheddes* til blodbanen og måles i serumprøver.

### Virkningsmekanisme

Trastuzumab binder med høj affinitet og specificitet til subdomæne IV, en juxtamembranregion af HER2's ekstracellulære domæne. Binding af trastuzumab til HER2 hæmmer ligand-afhængig HER2-signalering og forhindrer den proteolytiske spaltning af dens ekstracellulære domæne, en aktiveringsmekanisme for HER2. Som følge heraf har trastuzumab både i *in vitro*-analyser og hos dyr vist sig at hæmme proliferationen af humane tumorceller med overekspression af HER2. Endvidere er trastuzumab en potent mediator af antistofafhængig cellemedieret cytotoxicitet (ADCC). *In vitro* trastuzumab-medieret ADCC har vist sig fortrinsvist at blive udøvet på cancerceller med overekspression af HER2, sammenlignet med cancerceller, der ikke har en overekspression af HER2.

### Påvisning af HER2-overekspression eller HER2-genamplifikation

#### Påvisning af HER2-overekspression eller HER2-genamplifikation ved brystkræft

Trastuzumab bør kun anvendes til patienter, hvis tumorer har HER2-overekspression eller HER2-genamplifikation bestemt ved hjælp af en præcis og valideret analyse. HER2-overekspression skal påvises ved anvendelse af en immunhistokemi (IHC)-baseret vurdering af fikserede tumorblokke (se pkt. 4.4). HER2-genamplifikation skal påvises ved anvendelse af fluorescens-*in situ*-hybridisering (FISH) eller kromogen *in situ*-hybridisation (CISH) af fikserede tumorblokke. Patienter er egnet til trastuzumab-behandling, hvis de viser potent HER2-overekspression som beskrevet ved en 3+ score ved IHC eller et positivt FISH- eller CISH-resultat.

For at sikre præcise og reproducerbare resultater skal testen udføres på et speciallaboratorium, der kan sikre validering af testprocedurerne.

Det anbefalede scoringssystem til evaluering af IHC-farvningsmønstrene er som anført i tabel 2:

Tabel 2. Anbefalet scoringssystem til evaluering af IHC-farvningsmønstrene ved brystkræft

Score	Farvningsmønster	Vurdering af HER2-overekspression
0	Der observeres ingen farvning eller membranfarvning i < 10 % af tumorcellerne	Negativ
1+	Der påvises en svag/knap synlig membranfarvning i > 10 % af tumorcellerne. Cellerne er kun farvet i en del af deres membran	Negativ
2+	Der påvises en svag til moderat komplet membranfarvning i > 10 % af tumorcellerne	Tvetydig
3+	Der påvises en potent komplet membranfarvning i > 10 % af tumorcellerne	Positiv



Generelt anses FISH for positiv, hvis forholdet mellem antallet af HER2-genkopier pr. tumorcelle og antallet af kromosom 17-kopier er større end eller lig med 2, eller hvis der er mere end 4 kopier af HER2-genet pr. tumorcelle, hvis der ikke anvendes en kromosom 17-kontrol.

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

For de fulde instruktioner vedr. analysens ydeevne og tolkning henvises til indlægssedlerne i validerede FISH- og CISH-analyser. Officielle anbefalinger for HER2-testning kan også anvendes.

For eventuelle andre metoder, der kan anvendes til bestemmelse af HER2-protein eller genekspression, bør analyserne kun udføres af laboratorier, der tilbyder tilstrækkeligt avanceret udførelse af validerede metoder. Sådanne metoder skal være præcise og nøjagtige nok til at påvise overekspression af HER2 og skal være i stand til at skelne mellem moderat (kongruent med 2+) og potent (kongruent med 3+) overekspression af HER2.

#### Påvisning af HER2-overekspression eller HER2-genamplifikation ved ventrikelkræft

Kun en præcis og valideret analyse bør anvendes til påvisning af HER2-overekspression eller HER2-genamplifikation. IHC anbefales som den første testmetode, og i tilfælde, hvor også HER2-genamplifikationsstatus er påkrævet, skal der anvendes enten en sølvforstærket *in situ*-hybridisering (SISH) eller en FISH-teknik. SISH-teknologi anbefales dog til muliggørelse af parallel evaluering af tumorhistologi og morfologi. For at sikre validering af testprocedurer og frembringelse af nøjagtige og reproducerbare resultater skal HER2-testen udføres på et laboratorium med et trænet personale. Fulde instruktioner i analysemetode og resultattolkning kan findes i produktinformationsbrochuren, der er vedlagt de anvendte HER2-testanalyser.

I ToGA-studiet (BO18255) blev patienter, hvis tumorer var enten IHC3+ eller FISH-positive, defineret som HER2-positive og derfor inkluderet i studiet. På baggrund af de kliniske studieresultater var de gavnlige virkninger begrænset til patienter med det højeste niveau af overekspression af HER2-protein, defineret ved en 3+ score ved IHC eller en 2+ score ved IHC og et positivt FISH-resultat.

I et metodesammenligningsstudie (studie D008548) blev der observeret en høj grad af overensstemmelse (> 95 %) for SISH- og FISH-teknikker til påvisning af HER2-genamplifikation hos patienter med ventrikelkræft.

HER2-overekspression skal påvises ved anvendelse af en immunhistokemisk (IHC) vurdering af fikserede tumorblokke. HER2-genamplifikation skal påvises ved anvendelse af *in situ*-hybridisering ved anvendelse af enten SISH eller FISH på fikserede tumorblokke.

Det anbefalede scoringssystem til evaluering af IHC-farvningsmønstrene er som vist i tabel 3:

Tabel 3. Anbefalet scoringssystem til evaluering af IHC-farvningsmønstrene ved ventrikelkræft

Score	Kirurgisk prøve – farvningsmønster	Biopsiprøve - farvningsmønster	Vurdering af HER2-overekspression
0	Ingen reaktivitet eller membranøs reaktivitet i < 10 % af tumorcellerne	Ingen reaktivitet eller membranøs reaktivitet i nogen tumorcelle	Negativ
1+	Svag/knap synlig membranøs reaktivitet i $\geq 10$ % af tumorcellerne. Celler er kun reaktive i en del af deres membran	Tumorcelleklynge med en svag/knap synlig membranøs reaktivitet uanset procentdelen af tumorceller, der er farvet	Negativ
2+	Svag til moderat komplet, basolateral eller lateral membranøs reaktivitet i $\geq 10$ % af tumorcellerne	Tumorcelleklynge med en svag til moderat komplet, basolateral eller lateral membranøs reaktivitet uanset procentdelen af farvede tumorceller	Tvetydig
3+	Potent komplet, basolateral eller lateral membranøs reaktivitet i $\geq 10$ % af tumorcellerne	Tumorcelleklynge med en potent komplet, basolateral eller lateral membranøs reaktivitet uanset procentdelen af farvede tumorceller	Positiv

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

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### Metastatisk brystkræft

Trastuzumab har været anvendt i kliniske studier som monoterapi til patienter med MBC, der har tumorer med overekspression af HER2, og som ikke har responderet på et eller flere kemoterapiregimer for deres metastatiske sygdom (trastuzumab alene).

Trastuzumab har også været anvendt i kombination med paclitaxel eller docetaxel til behandling af patienter, der ikke har fået kemoterapi for deres metastatiske sygdom. Patienter, der tidligere havde fået antracyklinbaseret adjuverende kemoterapi, blev behandlet med paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> infusion over 3 timer) med eller uden trastuzumab. I det pivotale studie med docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup> infusion over 1 time) med eller uden trastuzumab havde 60 % af patienterne tidligere fået antracyklinbaseret adjuverende kemoterapi. Patienterne blev behandlet med trastuzumab indtil sygdomsprogression.

Virningen af trastuzumab i kombination med paclitaxel hos patienter, der ikke tidligere havde fået adjuverende antracykliner, er ikke blevet undersøgt. Trastuzumab plus docetaxel var dog virkningsfuld hos patienterne, hvad enten de tidligere havde fået adjuverende antracykliner eller ej.

Den testmetode for HER2-overekspression, der blev anvendt til bestemmelse af patienternes egnethed i det kliniske pivotale studie med trastuzumab-monoterapi og i kliniske studier med trastuzumab plus paclitaxel, benyttede immunhistokemisk farvning for HER2 af fikseret materiale fra brysttumorer ved anvendelse af de murine monoklonale antistoffer CB11 og 4D5. Disse væv blev fikseret i formalin eller Bouin's fiksativ. Denne undersøgende kliniske studieanalyse, som blev udført på et centrallaboratorium, benyttede en 0 til 3+ skala. Patienter, der blev klassificeret med farvning 2+ eller 3+, blev inkluderet, mens patienter med farvning 0 eller 1+ blev udelukket. Mere end 70 % af de inkluderede patienter fremviste 3+ overekspression. Data indikerer, at den gavnlige virkning var større blandt patienterne med højere niveauer af overekspression af HER2 (3+).

Den testmetode, der hovedsageligt blev anvendt til bestemmelse af HER2-positivitet i det pivotale studie med docetaxel med eller uden trastuzumab, var immunhistokemi. En mindre del af

patienterne blev testet ved anvendelse af fluorescens-*in situ*-hybridisering (FISH). I dette studie havde 87 % af de inkluderede patienter sygdom, der var IHC3+, og 95 % af de inkluderede patienter havde sygdom, der var IHC3+ og/eller FISH-positiv.

#### Ugentlig dosering ved metastatisk brystkræft

Virkningsresultaterne fra studierne med monoterapi og kombinationsterapi er sammenfattet i tabel 4:

Tabel 4. Virkningsresultater fra studier med monoterapi og kombinationsterapi

Parameter	Monoterapi	Kombinationsterapi			
	Trastuzumab <sup>1</sup> N = 172	Trastuzumab plus paclitaxel <sup>2</sup> N = 68	Paclitaxel <sup>2</sup> N = 77	Trastuzumab plus docetaxel <sup>3</sup> N = 92	Docetaxel <sup>3</sup> N = 94
<b>Responstrate (95 % CI)</b>	18 % (13-25)	49 % (36-61)	17 % (9-27)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
<b>Median varighed af respons (måneder) (95 % CI)</b>	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)
<b>Median TTP (måneder) (95 % CI)</b>	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)
<b>Median overlevelse (måneder) (95 % CI)</b>	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 til progression, "ne" angiver, at den ikke kunne estimeres, eller at den endnu ikke var nået.

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

#### Kombinationsbehandling med trastuzumab og anastrozol

Trastuzumab er blevet undersøgt i kombination med anastrozol til førstelinjebehandling af MBC hos hormonreceptor (d.v.s. østrogenreceptor (ER) og/eller progesteronreceptor (PR))-positive postmenopausale patienter med HER2-overekspression. Progressionsfri overlevelse blev fordoblet i armen med trastuzumab plus anastrozol sammenlignet med anastrozol alene (4,8 måneder *versus* 2,4 måneder). For de andre parametre var forbedringer, der sås for kombinationen, for samlet respons (16,5 % *versus* 6,7 %), hyppighed af klinisk fordel (42,7 % *versus* 27,9 %), tid til progression (4,8 måneder *versus* 2,4 måneder). For tid til respons og responsvarighed kunne der ikke registreres nogen forskel mellem armene. Den mediane samlede overlevelse blev forlænget med 4,6 måneder for patienter i kombinationsarmen. Forskellen var ikke statistisk signifikant, men mere end halvdelen af patienterne i armen med anastrozol alene skiftede til et trastuzumabholdigt regime efter sygdomsprogression.

#### Dosing hver 3. uge ved metastatisk brystkræft

Virkningsresultater fra de ikke-komparative studier med monoterapi og kombinationsterapi er sammenfattet i tabel 5:

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

Parameter	Monoterapi		Kombinationsterapi	
	Trastuzumab <sup>1</sup> N = 105	Trastuzumab <sup>2</sup> N = 72	Trastuzumab plus paclitaxel <sup>3</sup> N = 32	Trastuzumab plus docetaxel <sup>4</sup> N = 110
<b>Responstrate (95 % CI)</b>	24 % (15-35)	27 % (14-43)	59 % (41-76)	73 % (63-81)
<b>Median varighed af respons (måneder) (interval)</b>	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)

Parameter	Monoterapi		Kombinationsterapi	
	Trastuzumab <sup>1</sup> N = 105	Trastuzumab <sup>2</sup> N = 72	Trastuzumab plus paclitaxel <sup>3</sup> N = 32	Trastuzumab plus docetaxel <sup>4</sup> N = 110
<b>Median TTP (måned) (95 % CI)</b>	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11-16)
<b>Median overlevelse (måned) (95 % CI)</b>	ne	ne	ne	47,3 (32-ne)

TTP = tid til progression, "ne" angiver, at den ikke kunne estimeres, eller at den endnu ikke var nået.

1. Studie WO16229: støddosis 8 mg/kg, efterfulgt af 6 mg/kg hver 3. uge
2. Studie MO16982: støddosis 6 mg/kg ugentligt x 3, efterfulgt af 6 mg/kg hver 3. uge
3. Studie BO15935
4. Studie MO16419

#### *Steder med progression*

Hyppigheden af progression i leveren var signifikant reduceret hos patienter behandlet med kombinationen af trastuzumab og paclitaxel sammenlignet med paclitaxel alene (21,8 % *versus* 45,7 %,  $p = 0,004$ ). Flere patienter behandlet med trastuzumab og paclitaxel oplevede progression i centralnervesystemet end patienter behandlet med paclitaxel alene (12,6 % *versus* 6,5 %,  $p = 0,377$ ).

#### Tidlig brystkræft (adjuverende behandling)

Tidlig brystkræft er defineret som ikke-metastatisk primært invasivt karcinom i brystet. Trastuzumab er blevet undersøgt som adjuverende behandling i 4 store randomiserede multicenterstudier.

- Studie BO16348 var designet til at sammenligne 1 og 2 års behandling med trastuzumab hver 3. uge *versus* observation hos patienter med HER2-positiv EBC efter operation, standard-kemoterapi og strålebehandling (hvis indiceret). Endvidere blev der udført en sammenligning af 2 års trastuzumab-behandling *versus* 1 års trastuzumab-behandling. Patienter, der blev randomiseret til at få trastuzumab, fik administreret en initial støddosis på 8 mg/kg, efterfulgt af 6 mg/kg hver 3. uge i enten 1 eller 2 år.
- NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne, der omfatter den samlede analyse, var designet til at undersøge den kliniske anvendelighed af en kombination af trastuzumab-behandling med paclitaxel efter AC-kemoterapi. Endvidere undersøgte NCCTG N9831-studiet tilføjelse af trastuzumab sekventielt til AC→P-kemoterapi hos patienter med HER2-positiv EBC efter operation.
- BCIRG 006-studiet var designet til at undersøge en kombination af trastuzumab-behandling med docetaxel enten efter AC-kemoterapi eller i kombination med docetaxel og carboplatin hos patienter med HER2-positiv EBC efter operation.

Tidlig brystkræft i HERA-studiet var begrænset til operabelt, primært, invasivt adenokarcinom i brystet med positive aksillære lymfeknuder eller negative aksillære lymfeknuder, hvis tumorerne var mindst 1 cm i diameter.

I den samlede analyse af NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne var EBC begrænset til kvinder med operabel brystkræft med høj risiko defineret som HER2-positiv og aksillær lymfeknudepositiv eller HER2-positiv og lymfeknudenegativ med højrisikoegenskaber (tumorstørrelse > 1 cm og ER-negativ eller tumorstørrelse > 2 cm uanset hormonstatus).

I BCIRG 006-studiet blev HER2-positiv EBC defineret som enten lymfeknudepositive eller lymfeknudenegative højrisikopatienter uden (pN0) lymfeknudeinddragselse og mindst 1 af følgende faktorer: tumorstørrelse over 2 cm, østrogenreceptor- og progesteronreceptornegativ, histologisk og/eller nuklear grad 2-3 eller alder < 35 år.

Virkningsresultaterne fra BO16348-studiet efter en median opfølgning på 12 måneder\* og 8 år\*\* er sammenfattet i tabel 6:

Tabel 6. Virkningsresultater fra studie BO16348

Parameter	Median opfølgning 12 måneder*		Median opfølgning 8 år**	
	Observation N = 1693	Trastuzumab 1 år N = 1693	Observation N = 1697***	Trastuzumab 1 år N = 1702***
Sygdomsfri overlevelse				
- Antal patienter med hæ ndelse	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Antal patienter uden hæ ndelse	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
P-væ rdi <i>versus</i> observation	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Hazard ratio versus</i> observation	0,54		0,76	
Recidivfri overlevelse				
- Antal patienter med hæ ndelse	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Antal patienter uden hæ ndelse	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
P-væ rdi <i>versus</i> observation	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Hazard ratio versus</i> observation	0,51		0,73	
Metastasefri overlevelse				
- Antal patienter med hæ ndelse	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Antal patienter uden hæ ndelse	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
P-væ rdi <i>versus</i> observation	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Hazard ratio versus</i> observation	0,50		0,76	
Samlet overlevelse (dødsfald)				
- Antal patienter med hæ ndelse	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Antal patienter uden hæ ndelse	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
P-væ rdi <i>versus</i> observation	0,24		0,0005	
<i>Hazard ratio versus</i> observation	0,75		0,76	

\* Co-primært endepunkt for sygdomsfri overlevelse på 1 år *versus* observation overholdt den præ definerede statistiske grænse

\*\* Endelig analyse (herunder skift af 52 % af patienterne fra observations-armen til trastuzumab)

\*\*\* Der er en uoverensstemmelse iden samlede prøvestørrelse på grund af et lille antal patienter, der blev randomiseret efter skæ ringsdatoen for analysen af den mediane 12 måneders opfølgning

Virkningsresultaterne fra interimanalysen af virkning krydsede den i protokollen præ specificerede statistiske grænse for sammenligningen af 1 års trastuzumab *versus* observation. Efter en median opfølgning på 12 måneder var *hazard ratio* (HR) for sygdomsfri overlevelse (DFS) 0,54 (95 % CI: 0,44-0,67), hvilket overføres til en absolut gavnlige virkning udtrykt som en 2 års sygdomsfri overlevelseshastighed på 7,6 procentpoint (85,8 % *versus* 78,2 %) i trastuzumab-armens favør.

Der blev udført en endelig analyse efter en median opfølgning på 8 år, som viste, at 1 års trastuzumab-behandling er forbundet med en 24 % risikoreduktion sammenlignet med observation alene (HR = 0,76, 95 % CI: 0,67-0,86). Dette overføres til en absolut gavnlige virkning udtrykt som en 8 års sygdomsfri overlevelseshastighed på 6,4 procentpoint til fordel for 1 års trastuzumab-behandling.

I denne endelige analyse viste en forlængelse af trastuzumab-behandling til en varighed på 2 år ingen yderligere fordel i forhold til behandling i 1 år [DFS-HR i ITT (*intent til treat*)-populationen for 2 år *versus* 1 år = 0,99 (95 % CI: 0,87-1,13), p-væ rdi = 0,90 og OS (samlet overlevelse)-HR = 0,98 (0,83-1,15), p-væ rdi = 0,78]. Hyppigheden af asymptomatisk kardiell dysfunktion var forøget i 2 års-behandlingsarmen (8,1 % *versus* 4,6 % i 1 års-behandlingsarmen). Flere patienter oplevede mindst én grad 3 eller 4-bivirkning i 2 års-behandlingsarmen (20,4 %) sammenlignet med 1 års-behandlingsarmen (16,3 %).

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

Doxorubicin og cyclophosphamid blev administreret samtidig som følger:

- intravenøs støddosis af doxorubicin ved 60 mg/m<sup>2</sup> administreret hver 3. uge i 4 cyklusser.
- intravenøs cyclophosphamid ved 600 mg/m<sup>2</sup> over 30 minutter administreret hver 3. uge i 4 cyklusser.

Paclitaxel i kombination med trastuzumab blev administreret som følger:

- intravenøs paclitaxel - 80 mg/m<sup>2</sup> som en kontinuerlig intravenøs infusion administreret hver uge i 12 uger.

eller

- intravenøs paclitaxel - 175 mg/m<sup>2</sup> som en kontinuerlig intravenøs infusion administreret hver 3. uge i 4 cyklusser (dag 1 i hver cyklus).

Virkningsresultaterne fra den fælles analyse af NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne på tidspunktet for den endelige analyse af DFS\* er sammenfattet i tabel 7. Den mediane varighed af opfølgningen var 1,8 år for patienterne i AC→P-armen og 2,0 år for patienterne i AC→PH-armen.

Tabel 7. Sammenfatning af virkningsresultater fra den samlede analyse af NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne på tidspunktet for den endelige DFS-analyse\*

Parameter	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	Hazard ratio vs AC→P (95 % CI) p-værdi
Sygdomsfri overlevelse Antal patienter med hændelse (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39-0,59) p < 0,0001
Metastaserediv Antal patienter med hændelse	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37-0,60) p < 0,0001
Dødsfald (OS-hændelse): Antal patienter med hændelse	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48-0,92) p = 0,014**

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

\* Ved en median varighed af opfølgningen på 1,8 år for patienterne i AC→P-armen og 2,0 år for patienterne i AC→PH-armen

\*\* p-værdien for OS krydsede ikke den præspecificerede statistiske grænse for sammenligning af AC→PH vs. AC→P

For det primære endepunkt, sygdomsfri overlevelse, resulterede tilføjjelsen af trastuzumab til paclitaxel-kemoterapi i et 52 % fald i risikoen for sygdomsrecidiv. Hazard ratio overføres til en absolut gavnlige virkning udtrykt som estimerer for 3 års sygdomsfri overlevelseshastighed på 11,8 procentpoint (87,2 % versus 75,4 %) i AC→PH (trastuzumab)-armens favør.

På tidspunktet for en sikkerhedsopdatering efter en median opfølgning på 3,5-3,8 år genbekræfter en analyse af sygdomsfri overlevelse størrelsen af den gavnlige virkning, der er vist i den endelige analyse af sygdomsfri overlevelse. På trods af overkrydsningen til trastuzumab i kontrolarmen resulterede tilføjjelsen af trastuzumab til paclitaxel-kemoterapi i et 52 % fald i risikoen for sygdomsrecidiv. Tilføjjelsen af trastuzumab til paclitaxel-kemoterapi resulterede også i et 37 % fald i risikoen for dødsfald.

Den på forhånd planlagte endelige analyse af samlet overlevelse (OS) fra den samlede analyse af studierne NSABP B-31 og NCCTG N9831 blev udført, da 707 dødsfald havde fundet sted (median opfølgning 8,3 år i AC→PH-gruppen). Behandling med AC→PH resulterede i en statistisk signifikant forbedring af OS sammenlignet med AC→P (stratificeret HR = 0,64; 95 % CI: 0,55-0,74,

log-rank p-værdi < 0,0001). Efter 8 år blev overlevelsesraten estimeret til 86,9 % i AC→PH-armen og 79,4 % i AC→P-armen, en absolut gavnlig virkning på 7,4 % (95 % CI: 4,9 %-10,0 %).

De endelige OS-resultater fra den samlede analyse af studierne NSABP B-31 og NCCTG N9831 er sammenfattet i tabel 8 nedenfor:

Tabel 8. Endelig analyse af samlet overlevelse fra den fælles analyse af studierne NSABP B-31 og NCCTG N9831

Parameter	AC→P (N = 2032)	AC→PH (N = 2031)	p-værdi versus AC→P	Hazard ratio versus AC→P (95 % CI)
Dødsfald (OS-hændelse): Antal patienter med hændelse (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55-0,74)

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

Der blev også udført en DFS-analyse ved den endelige analyse af OS fra den samlede analyse af studierne NSABP B-31 og NCCTG N9831. De opdaterede DFS-analyseresultater (stratificeret HR = 0,61; 95 % CI: 0,54-0,69) viste en lignende gavnlige virkning på DFS sammenlignet med den endelige primære DFS-analyse på trods af de 24,8 % patienter i AC→P-armen, der skiftede til trastuzumab. Efter 8 år blev den sygdomsfri overlevelsesrate estimeret til 77,2 % (95 % CI: 75,4-79,1) i AC→PH-armen, en absolut gavnlige virkning på 11,8 % sammenlignet med AC→P-armen.

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

Docetaxel blev administreret som følger:

- intravenøs docetaxel - 100 mg/m<sup>2</sup> som en intravenøs infusion over 1 time administreret hver 3. uge i 4 cyklusser (dag 2 af første docetaxelcyklus, herefter dag 1 af hver efterfølgende cyklus)

eller

- intravenøs docetaxel - 75 mg/m<sup>2</sup> som en intravenøs infusion over 1 time administreret hver 3. uge i 6 cyklusser (dag 2 af cyklus 1, herefter dag 1 af hver efterfølgende cyklus)

som blev efterfulgt af:

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

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

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

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

Parameter	AC→D (n = 1073)	AC→DH (n = 1074)	Hazard ratio vs AC→D (95 % CI) p-værdi
Sygdomsfri overlevelse Antal patienter med hændelse	195	134	0,61 (0,49-0,77) p < 0,0001
Metastaserecidiv Antal patienter med hændelse	144	95	0,59 (0,46-0,77) p < 0,0001
Dødsfald (OS-hændelse) Antal patienter med hændelse	80	49	0,58 (0,40-0,83) p = 0,0024

AC→D = doxorubicin plus cyclophosphamid efterfulgt af docetaxel, AC→DH = doxorubicin plus cyclophosphamid efterfulgt af docetaxel plus trastuzumab, CI = konfidensinterval

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

Parameter	AC→D (n = 1073)	DCarbH (n = 1074)	Hazard ratio vs AC→D (95 % CI)
Sygdomsfri overlevelse Antal patienter med hændelse	195	145	0,67 (0,54-0,83) p = 0,0003
Metastaserecidiv Antal patienter med hændelse	144	103	0,65 (0,50-0,84) p = 0,0008
Dødsfald (OS-hændelse) Antal patienter med hændelse	80	56	0,66 (0,47-0,93) p = 0,0182

AC→D = doxorubicin plus cyclophosphamid efterfulgt af docetaxel, DCarbH = docetaxel, carboplatin og trastuzumab, CI = konfidensinterval

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

I studie BCIRG 006 havde 213/1075 patienter i DCarbH (TCH)-armen, 221/1074 patienter i AC→DH (AC→TH)-armen og 217/1073 i AC→D (AC→T)-armen en Karnofsky performance status ≤ 90 (enten 80 eller 90). Der blev ikke observeret nogen gavnlige virkning på sygdomsfri overlevelse (DFS) i denne undergruppe af patienter (*hazard ratio* = 1,16, 95 % CI: 0,73-1,83, for DCarbH (TCH) *versus* AC→D (AC→T), *hazard ratio* 0,97, 95 % CI: 0,60-1,55, for AC→DH (AC→TH) *versus* AC→D). Der blev endvidere udført en *post-hoc* eksplorativ analyse på datasættene fra den samlede analyse af de kliniske studier NSABP B-31/NCCTG N9831\* og BCIRG006, som kombinerede DFS og symptomatiske kardielle hændelser. Resultaterne er sammenfattet i tabel 11:

Tabel 11. Resultater af *post-hoc* eksplorativ analyse fra den samlede analyse af de kliniske studier NSABP B-31/NCCTG N9831\* og BCIRG006, som kombinerede DFS og symptomatiske kardielle hændelser

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 og NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Primær virkningsanalyse DFS <i>hazard ratio</i> (95 % CI) p-værdi	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Analyse af langtidsopfølgning af virkning** DFS <i>hazard ratio</i> (95 % CI) p-værdi	0,61 (0,54, 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61, 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65, 0,90) p = 0,0011



	<b>AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 og NCCTG N9831)*</b>	<b>AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)</b>	<b>DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)</b>
<i>Post-hoc</i> eksplorativ analyse med DFS og symptomatiske kardielle hændelser Langtidsopfølgning** <i>hazard ratio</i> (95 % CI)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

A: doxorubicin, C: cyclophosphamid, P: paclitaxel, D: docetaxel, Carb: carboplatin, H: trastuzumab  
CI = konfidensinterval

\* På tidspunktet for den endelige analyse af DFS. Median varighed af opfølgningen var 1,8 år i AC→P-armen og 2,0 år i AC→PH-armen

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

### Tidlig brystkræft (neoadjuverende-adjuverende behandling)

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

I den neoadjuverende-adjuverende behandling var studie MO16432, et randomiseret multicenterstudie, designet til at undersøge den kliniske virkning af samtidig administration af trastuzumab og neoadjuverende kemoterapi, herunder både et antracyclin og et taxan, efterfulgt af adjuverende trastuzumab, op til en total behandlingsvarighed på 1 år. Studiet rekrutterede patienter med nyligt diagnosticeret lokalt fremskreden (stadie III) eller inflammatorisk EBC. Patienter med HER2+ tumorer blev randomiseret til at få enten neoadjuverende kemoterapi samtidig med neoadjuverende-adjuverende trastuzumab eller neoadjuverende kemoterapi alene. I studie MO16432 blev trastuzumab (8 mg/kg støddosis efterfulgt af 6 mg/kg vedligeholdelsesdosis hver 3. uge) administreret samtidig med 10 cyklusser af neoadjuverende kemoterapi

som følger:

- doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> og paclitaxel 150 mg/m<sup>2</sup> administreret hver 3. uge i 3 cyklusser efterfulgt af
  - paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> administreret hver 3. uge i 4 cyklusser,

efterfulgt af

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

efterfulgt efter operation af

- yderligere cyklusser af adjuverende trastuzumab (til fuldførelse af 1 års behandling).

Virkningsresultaterne fra studie MO16432 er sammenfattet i tabel 12. Den mediane varighed af opfølgning i trastuzumab-armen var 3,8 år.

Tabel 12. Virkningsresultater fra MO16432

<b>Parameter</b>	<b>Kemo + trastuzumab (n = 115)</b>	<b>Kemo alene (n = 116)</b>	
Hændelsefri overlevelse			<i>Hazard ratio</i> (95 % CI)
Antal patienter med hændelse	46	59	0,65 (0,44-0,96) p = 0,0275

Parameter	Kemo + trastuzumab (n = 115)	Kemo alene (n = 116)	
Total patologisk komplet respons* (95 % CI)	40 % (31,0-49,6)	20,7 % (13,7-29,2)	p = 0,0014
Samlet overlevelse			<i>Hazard ratio</i> (95 % CI)
Antal patienter med hændelse	22	33	0,59 (0,35-1,02) p = 0,0555

\* defineret som fravær af invasiv kræft i både brystet og de aksillære lymfeknuder

En absolut gavnlig virkning på 13 procentpoint i trastuzumab-armens favør blev estimeret udtrykt som 3 års hændelsefri overlevelseshastighed (65 % *versus* 52 %).

### Metastatisk ventrikelkræft

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

Kemoterapi blev administreret som følger:

- capecitabin - 1000 mg/m<sup>2</sup> oralt to gange dagligt i 14 dage hver 3. uge i 6 cyklusser (aften på dag 1 til morgen på dag 15 af hver cyklus)

eller

- intravenøs 5-fluoruracil - 800 mg/m<sup>2</sup>/dag som en kontinuerlig intravenøs infusion over 5 dage administreret hver 3. uge i 6 cyklusser (dag 1 til 5 af hver cyklus)

begge administreret med:

- cisplatin - 80 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge i 6 cykler på dag 1 i hver cyklus.

Virkningsresultaterne fra studie BO18225 er sammenfattet i tabel 13:

Tabel 13. Virkningsresultater fra BO18225

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

FP + H: Fluoropyrimidin/cisplatin + trastuzumab

FP: Fluoropyrimidin/cisplatin

<sup>a</sup> Odds ratio

Patienter, der blev rekrutteret til studiet, var tidligere ubehandlet for HER2-positivt inoperabelt lokalt fremskredent eller recidiverende og/eller metastatisk adenokarcinom i ventriklen eller den gastroøsofageale overgang, som ikke kunne gennemgå kurativ terapi. Det primære endepunkt var samlet overlevelse, der blev defineret som tiden fra randomiseringsdatoen til datoen for dødsfald af en hvilken som helst årsag. På analysetidspunktet var i alt 349 randomiserede patienter døde: 182 patienter (62,8 %) i kontrolarmen og 167 patienter (56,8 %) i behandlingsarmen. Størstedelen af dødsfaldene skyldtes hændelser relateret til den underliggende cancer.

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

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

### Pædiatrisk population

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Trastuzumabs farmakokinetik blev evalueret i en populationsfarmakokinetisk modelanalyse ved brug af puljede data fra 1.582 forsøgspersoner, herunder patienter med HER2-positiv MBC, EBC, fremskreden ventrikelkræft eller andre tumortyper og raske forsøgspersoner, i 18 fase I-, II- og III-studier, som fik trastuzumab via en intravenøs infusion. En to-kompartiment model med parallel lineær og ikke-lineær elimination fra det centrale kompartment beskrev trastuzumabs koncentrations-tidsprofil. Grundet ikke-lineær elimination steg den totale clearance ved faldende koncentration. Der kan derfor ikke udledes en konstant værdi for trastuzumabs halveringstid.  $t_{1/2}$  falder med faldende koncentrationer inden for et doseringsinterval (se tabel 16). Patienter med MBC og EBC havde sammenlignelige farmakokinetiske parametre (f.eks. clearance (CL), fordelingsvolumen for det centrale kompartment ( $V_c$ ) og populationsforudsagte *steady-state*-eksponeringer ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$  og AUC). Lineær clearance var 0,136 l/dag ved MBC, 0,112 l/dag ved EBC og 0,176 l/dag ved fremskreden ventrikelkræft. De ikke-lineære eliminationsparametre var 8,81 mg/dag for den maksimale eliminationshastighed ( $V_{max}$ ) og 8,92  $\mu\text{g/ml}$  for Michaelis-Menten konstanten ( $K_m$ ) hos patienter med MBC, EBC eller fremskreden ventrikelkræft. Volumen af det centrale kompartment var 2,62 l hos patienter med MBC og EBC og 3,63 l hos patienter med fremskreden ventrikelkræft. I den endelige populationsfarmakokinetiske model blev udover primær tumortype kropsvægt, serum-aspartataminotransferase og -albumin identificeret som statistisk signifikante kovarianter med indvirkning på trastuzumabs eksponering. På grund af størrelsen af disse kovarianter virkning på trastuzumabs eksponering er det dog ikke sandsynligt, at disse kovarianter har nogen klinisk relevant virkning på koncentrationen af trastuzumab.

De populationsforudsagte farmakokinetiske eksponeringsværdier (median med 5-95 percentiler) og farmakokinetiske parameterværdier ved klinisk relevante koncentrationer ( $C_{max}$  og  $C_{min}$ ) hos patienter med MBC, EBC og fremskreden ventrikelkræft behandlet med de godkendte regimer med dosering ugentligt og hver 3. uge er vist i tabel 14 (cyklus 1), tabel 15 (*steady-state*) og tabel 16 (farmakokinetiske parametre).

Tabel 14. Populationsforudsagte farmakokinetiske eksponeringsværdier (median med 5-95 percentiler) i cyklus 1 for trastuzumab-doseringsregimer med intravenøs infusion hos patienter med MBC, EBC og AGC

Doserings-regime	Primær tumortype	N	$C_{min}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	AUC <sub>0-21 dage</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{dag/ml}$ )
8 mg/kg + 6 mg/kg hver	MBC	805	28,7 (2,9-46,3)	182 (134-280)	1376 (728-1998)

Doserings-regime	Primær tumortype	N	C <sub>min</sub> (µg/ml)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-21 dage</sub> (µg.dag/ml)
3. uge	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 hver uge	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)

Tabel 15. Populationsforudsagte farmakokinetiske eksponeringsværdier ved *steady-state* (median med 5-95 percentiler) for trastuzumab-doseringsregimer med intravenøs infusion hos patienter med MBC, EBC og AGC

Doserings-regime	Primær tumortype	N	C <sub>min,ss</sub> * (µg/ml)	C <sub>max,ss</sub> ** (µg/ml)	AUC <sub>ss, 0-21 dage</sub> (µg.dag/ml)	Tid til <i>steady-state</i> ** (uge)
8 mg/kg + 6 mg/kg hver 3. uge	MBC	805	44,2 (1,8-85,4)	179 (123-266)	1736 (618-2756)	12
	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 hver uge	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<sub>min,ss</sub> = C<sub>min</sub> ved *steady-state*

\*\* C<sub>max,ss</sub> = C<sub>max</sub> ved *steady-state*

\*\*\* tid til 90 % af *steady-state*

Tabel 16. Populationsforudsagte farmakokinetiske parameterværdier ved *steady-state* for trastuzumab-doseringsregimer med intravenøs infusion hos patienter med MBC, EBC og AGC

Doserings-regime	Primær tumortype	N	Samlet CL-interval fra C <sub>max,ss</sub> til C <sub>min,ss</sub> (l/dag)	t <sub>1/2</sub> -interval fra C <sub>max,ss</sub> til C <sub>min,ss</sub> (dag)
8 mg/kg + 6 mg/kg hver 3. uge	MBC	805	0,183-0,302	15,1-23,3
	EBC	390	0,158-0,253	17,5-26,6
	AGC	274	0,189-0,337	12,6-20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg hver uge	MBC	805	0,213-0,259	17,2-20,4
	EBC	390	0,184-0,221	19,7-23,2

#### Trastuzumab-udvaskning

Udvaskningsperioden for trastuzumab efter regimer med intravenøs administration ugentligt og hver 3. uge blev vurderet ved hjælp af den populationsfarmakokinetiske model. Resultaterne af disse simuleringer indikerer, at mindst 95 % af patienterne vil nå koncentrationer på < 1 µg/ml (ca. 3 % af den populationsforudsagte C<sub>min,ss</sub> eller omkring 97 % udvaskning) i løbet af 7 måneder.

#### Cirkulerende shed HER2-ECD (ekstracellulært domæne af HER2)

De eksplorative analyser af kovarianter med information fra kun en undergruppe af patienter tydede på, at patienter med et højere niveau af shed HER2-ECD havde en hurtigere ikke-lineær clearance (lavere K<sub>m</sub>) (p < 0,001). Der var en sammenhæng mellem niveauerne af shed antigen og SGOT/ASAT-niveauer. En del af shed antigens indvirkning på clearance kan muligvis forklares ved SGOT/ASAT-niveauerne.

*Baseline*-niveauerne af *shed* HER2-ECD, der blev observeret hos patienter med MGC, var sammenlignelige med de tilsvarende niveauer hos patienter med MBC og EBC. Der blev ikke observeret tydelig indvirkning på trastuzumabs clearance.

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der var ikke tegn på akut eller multipel dosis-relateret toksicitet i studier på op til 6 måneder og heller ikke tegn på reproduktionstoksicitet i studier af teratologi, fertilitet hos hunner eller sen gestationstoksicitet hhv. placentaoverførsel. Trastuzumab er ikke genotoksisk. Et studie med trehalose, et vigtigt formuleringshjælpemiddel, viste ingen toksicitet.

Der er ikke foretaget langtidsstudier af dyr for at fastslå trastuzumabs karcinogenicitet eller bestemme dets virkning på fertilitet hos hanner.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

L-histidinhydrochloridmonohydrat  
L-histidin  
 $\alpha,\alpha$ -trehalosedihydrat  
polysorbat 20

### 6.2 Uforlideligheder

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

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

### 6.3 Opbevaringstid

#### Uåbnede hætteglas

4 år.

#### Efter rekonstitution og fortynding

Efter aseptisk rekonstitution med sterilt vand til injektionsvæsker er fysisk og kemisk stabilitet af den rekonstituerede opløsning blevet påvist i 7 dage ved 2 °C-8 °C.

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

Set fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede opløsning og Ontruzant-infusionsopløsningen anvendes med det samme. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiderne og opbevaringsbetingelserne inden brugtagen brugerens ansvar og vil normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C – 8 °C, medmindre rekonstitution og fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser..

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Den rekonstituerede opløsning må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3 og 6.6.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

### Ontruzant 150 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Et 15 ml klart type I hætteglas af glas med butylgummiprop lamineret med en fluorresinfilm, som indeholder 150 mg trastuzumab.

Hver karton indeholder ét hætteglas.

### Ontruzant 420 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Et 40 ml klart type I hætteglas af glas med butylgummiprop lamineret med en fluorresinfilm, som indeholder 420 mg trastuzumab.

Hver karton indeholder ét hætteglas.

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ontruzant leveres i sterile, konserveringsfrie, ikke-pyrogener hætteglas til engangsbrug.

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

### Aseptisk klargøring, håndtering og opbevaring

Aseptisk håndtering skal sikres ved klargøring af infusionen. Klargøring skal:

- Udføres under aseptiske betingelser af uddannet personale i henhold til god klinisk praksis, især i forhold til aseptisk klargøring af parenterale produkter.
- Udføres i en LAF-bænk eller i et biologisk sikkerhedsskab under anvendelse af standard forholdsregler til sikker håndtering af intravenøse midler.
- Efterfølges af passende opbevaring af den klargjorte intravenøse infusionsvæske, opløsning, for at sikre vedligeholdelse af de aseptiske betingelser.

Ontruzant skal behandles forsigtigt under rekonstitutionen. Stærk skumning under rekonstitution eller omrysten af den rekonstituerede opløsning kan medføre problemer med hensyn til den mængde Ontruzant, der kan trækkes op af hætteglasset.

Den rekonstituerede opløsning må ikke fryses.

### Ontruzant 150 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Indholdet af hvert 150 mg Ontruzant hætteglas rekonstitueres med 7,2 ml sterilt vand til injektionsvæsker (følger ikke med). Brug af andre rekonstitutionsopløsninger bør undgås. Resultatet er en 7,4 ml opløsning til enkelt dosisbrug, som indeholder ca. 21 mg/ml trastuzumab, med en pH på ca. 6,0. Et volumenoverskud på 4 % sikrer, at den angivne dosis på 150 mg kan trækkes op af hvert hætteglas.

### Ontruzant 420 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Indholdet i hvert 420 mg Ontruzant hætteglas rekonstitueres med 20 ml sterilt vand til injektionsvæsker (følger ikke med). Brug af andre rekonstitutionsopløsninger bør undgås. Resultatet er en 21 ml opløsning til enkelt dosisbrug, som indeholder ca. 21 mg/ml trastuzumab, med en pH på ca. 6,0. Et volumenoverskud på 5 % sikrer, at den angivne dosis på 420 mg kan trækkes op af hvert hætteglas.

Ontruzant hætteglas		Mængde sterilt vand til injektionsvæsker		Endelig koncentration
150 mg hætteglas	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg hætteglas	+	20 ml	=	21 mg/ml

#### Instruktioner for aseptisk rekonstitution

- Anvend en steril sprøjte og injicer langsomt den beregnede mængde (som angivet ovenfor) sterilt vand til injektionsvæsker i hætteglasset, som indeholder det frysetørrede Ontruzant, idet strålen rettes mod det frysetørrede kompakte pulver.
- Hvirvl forsigtigt indholdet i hætteglasset rundt for at understøtte rekonstitutionen.  
**HÆ TTEGLASSET MÅ IKKE OMRYSTES!**

Let skumdannelse af præparatet ved rekonstitution er ikke ualmindelig. Lad hætteglasset henstå i ca. 5 minutter. Det rekonstituerede Ontruzant resulterer i en farveløs til svagt gul, klar opløsning, som i det væsentlige er fri for synlige partikler.

#### Instruktioner for aseptisk fortynding af den rekonstituerede opløsning

Beregn det nødvendige volumen af opløsningen:

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

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

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

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

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

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

Der er ikke observeret uforlideligheder mellem Ontruzant og poser af polyvinylchlorid, polyethylen eller polypropylen.

Ikke

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

#### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. november 2017

Dato for seneste fornyelse: 19. juli 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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



## **BILAG II**

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

**A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

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

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

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagentur's hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

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

• **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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



**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆ RKNING, DER SKAL ANFØ RES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆ GEMIDLETS NAVN**

Ontruzant 150 mg pulver til koncentrat til infusionsvæ ske, opløsning  
trastuzumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hæ tteglasset indeholder 150 mg trastuzumab. Efter rekonstitution indeholder 1 ml koncentrat 21 mg  
trastuzumab.

**3. LISTE OVER HJÆ LPESTOFFER**

Hjæ lpestoffer:

L-histidinhydrochloridmonohydrat, L-histidin,  $\alpha,\alpha$ -trehalosedihydrat, polysorbat 20.

**4. LÆ GEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØ RRELSE)**

Pulver til koncentrat til infusionsvæ ske, opløsning

1 hæ tteglas

**5. ANVENDELSESMÅ DE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Kun til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.

Læs indlæ gssedlen inden brug.

**6. SÆ RLIG ADVARSEL OM, AT LÆ GEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆ NGELIGT FOR BØ RN**

Opbevares utilgæ ngeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆ RLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØ BSDATO**

EXP

**9. SÆ RLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1241/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATEGORIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - Menneskeligt læsbare data**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆ RKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆ TTEGLAS**

**1. LÆ GEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Ontruzant 150 mg pulver til koncentrat  
trastuzumab  
Kun til intravenøs anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØ BSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆ GT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

**6. ANDET**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ontruzant 420 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
trastuzumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hætteglasset indeholder 420 mg trastuzumab. Efter rekonstitution indeholder 1 ml koncentrat 21 mg trastuzumab.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer:  
L-histidinhydrochloridmonohydrat, L-histidin,  $\alpha,\alpha$ -trehalosedihydrat, polysorbat 20.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
1 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Kun til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SERIØSE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SERIØSE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1241/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATEGORIFOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆ RKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆ TTEGLAS**

**1. LÆ GEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Ontruzant 420 mg pulver til koncentrat til infusionsvæ ske, opløsning  
trastuzumab  
Kun til intravenøs anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØ BSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆ GT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægseddel: Information til brugeren

**Ontruzant 150 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**Ontruzant 420 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**  
trastuzumab

Læs denne indlægseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægsedden. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt denne indlægseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### Oversigt over indlægsedden

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

#### 1. Virkning og anvendelse

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

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

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

#### 2. Det skal du vide, før du får Ontruzant

##### Brug ikke Ontruzant

- hvis du er allergisk over for trastuzumab, murine (mus) proteiner eller et af de øvrige indholdsstoffer i Ontruzant (angivet i punkt 6).
- hvis du har svære problemer med at trække vejret i hvile på grund af din kræft, eller hvis du har behov for behandling med ilt.

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Din læge vil nøje overvåge din behandling.

## Kontrol af hjertet

Behandling med Ontruzant (alene eller sammen med et taxan) kan påvirke hjertet, især hvis du tidligere har fået et antracyklin (taxaner og antracykliner er to andre slags lægemidler, der anvendes til at behandle kræft).

Virkningerne kan være moderate til svære og kan føre til dødsfald. Derfor vil din hjertefunktion blive kontrolleret før, under (hver 3. måned) og efter (op til 2 til 5 år) behandlingen med Ontruzant. Hvis du udvikler tegn på hjertesvigt (dårlig pumpning af blod fra hjertet), kan det være, at dit hjerte skal kontrolleres hyppigere (hver 6. til 8. uge), du skal have behandling for hjertesvigt, eller du må stoppe behandlingen med Ontruzant.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får Ontruzant:

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

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

## Børn og unge

Ontruzant bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

## Brug af anden medicin sammen med Ontruzant

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin, for nylig har for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Det kan tage op til 7 måneder at udskille Ontruzant fra kroppen. Du bør derfor fortælle din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, at du har fået Ontruzant, hvis du begynder at anvende et hvilket som helst nyt lægemiddel indenfor 7 måneder efter ophør med Ontruzant-behandlingen.

## Graviditet

- Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken til råds, før du tager dette lægemiddel.
- Du skal bruge sikker prævention under behandlingen med Ontruzant og i mindst 7 måneder efter, at behandlingen er stoppet.
- Lægen vil rådgive dig om risici og fordele ved at tage Ontruzant under graviditet. I sjældne tilfælde er der hos gravide kvinder, der får Ontruzant, blevet observeret en nedsat mængde fostervand (den væske, der omgiver barnet i livmoderen). Denne tilstand kan være skadelig for fosteret og er blevet forbundet med ufuldstændig udvikling af lungerne, som resulterede i fosterdød.

## Amning

Du må ikke amme dit barn, mens du behandles med Ontruzant og i 7 måneder efter, du har fået den sidste dosis, da Ontruzant kan overføres til dit barn gennem mælken.

Spørg lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for medicin.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

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

### **Natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan får du Ontruzant**

Inden din behandling påbegyndes, vil lægen bestemme mængden af HER2 i din tumor. Kun patienter med en stor mængde HER2 vil blive behandlet med Ontruzant. Ontruzant må kun gives af en læge eller sygeplejerske. Din læge vil ordinere en dosis og en behandlingsplan, som passer til dig. Dosen af Ontruzant afhænger af din legemsvægt.

Ontruzant gives som en infusion i en vene (intravenøs infusion, ”drop”). Denne intravenøse formulering er ikke til subkutan anvendelse (indsprøjtning under huden) og må kun gives som intravenøs infusion.

Den første dosis af din behandling gives over 90 minutter, og du vil blive observeret af en læge eller sundhedspersonale, mens den indgives, i tilfælde af at du får bivirkninger (se punkt 2 under ”Advarsler og forsigtighedsregler”). Hvis den første dosis tåles godt, kan de efterfølgende doser gives over 30 minutter. Antallet af infusioner, som du får, vil afhænge af, hvordan du reagerer på behandlingen. Din læge vil drøfte dette med dig.

For at undgå fejlmedicinering er det også vigtigt at kontrollere hætteglassets etiket for at sikre, at det lægemiddel, som klargøres og gives, er Ontruzant (trastuzumab) og ikke et andet lægemiddel, der indeholder trastuzumab (eksempelvis trastuzumabemtansin eller trastuzumab deruxtecan).

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

### **Hvis du holder op med at bruge Ontruzant**

Du må ikke holde op med at bruge dette lægemiddel uden at tale med din læge først. Du skal tage alle doser på det rigtige tidspunkt hver uge eller hver tredje uge (afhængigt af din doseringsplan). Dette sikrer, at lægemidlet virker bedst muligt.

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

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

## **4. Bivirkninger**

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

Under en Ontruzant-infusion kan der forekomme kulderystelser, feber og andre influenzalignende symptomer. Disse symptomer er meget almindelige (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer). Andre symptomer i forbindelse med infusionen er: Utilpashedsfølelse (kvalme), opkastning, smerter, forøget muskelspænding og rysten, hovedpine, svimmelhed, vejrtrækningsbesvær, forhøjet eller lavt blodtryk, forstyrrelser i hjerterytmen (hjerteranken, hjerterflagren eller uregelmæssig

hjerterytme), hævelse af ansigt og læber, udslæt og træthedsfølelse. Nogle af disse symptomer kan være alvorlige, og nogle patienter er døde (se punkt 2 under ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

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

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

### **Alvorlige bivirkninger**

Andre bivirkninger kan indtræffe på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen med Ontruzant og ikke kun i forbindelse med en infusion. **Fortæl øjeblikkeligt din læge eller sygeplejerske, hvis du oplever en af følgende bivirkninger:**

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

Lægen vil kontrollere dit hjerte regelmæssigt under og efter behandlingen, men du skal straks fortælle lægen, hvis du bemærker et eller flere af ovenstående symptomer.

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

Hvis du får et eller flere af ovenstående symptomer, når behandlingen med Ontruzant er stoppet, skal du kontakte din læge og fortælle, at du tidligere er blevet behandlet med Ontruzant.

Følgende liste over bivirkninger kan forekomme på et hvilket som helst tidspunkt under behandling med Ontruzant, ikke kun i forbindelse med en infusion.

**Meget almindelige bivirkninger ved Ontruzant** (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer):

- infektioner
- diarré
- forstoppelse
- halsbrand (dyspepsi)
- træthed
- hududslæt
- brystmerter
- mavesmerter
- ledsmerter
- lavt antal røde blodceller og hvide blodceller (som hjælper med at bekæmpe infektion) nogle gange med feber
- muskelsmerter
- øjenbetændelse



- øjnene løber i vand
- næseblod
- løbende næse
- hårtab
- rysten
- hedeture
- svimmelhed
- negleproblemer
- vægttab
- appetitløshed
- søvnløshed
- smagsforstyrrelser
- lavt antal blodplader
- blå mærker
- følelseløshed eller stikken og prikken i fingre og tæer, som i nogle tilfælde kan brede sig til resten af lemmerne
- rødme, hævelse eller sår i munden og/eller halsen
- smerter, hævelse, rødme eller stikken og prikken i hænder og/eller fødder
- åndenød
- hovedpine
- hoste
- opkastning
- kvalme

**Almindelige bivirkninger ved Ontruzant** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- |   |                                   |
|---|-----------------------------------|
| • allergiske reaktioner                             | • mund- og hudtørhed              |
| • halsinfektioner                                   | • tørre øjne                      |
| • infektioner i blæren og huden                     | • svedtendens                     |
|   | • svagheds- og utilpashedsfølelse |
| • betændelse i brystet                              | • angst                           |
| • betændelse i leveren                              | • depression                      |
| • nyreproblemer                                     | • astma                           |
| • øget muskeltonus eller muskelspænding (hypertoni) | • lungeinfektion                  |
| • smerter i arme og/eller ben                       | • lungeproblemer                  |
| • kløende udslæt                                    | • rygsmerter                      |
| • søvnighed (døsighed)                              | • nakkesmerter                    |
| • hæmorider   | • knoglesmerter                   |
| • kløen   | • akne                            |
| • krampe i benene                                   |                                   |

**Ikke almindelige bivirkninger ved Ontruzant** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- døvhed
- ujevnt udslæt
- hiven efter vejret
- betændelse eller arvæv i lungerne

**Sjældne bivirkninger ved Ontruzant** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- gulsot (gulfarvning af hud eller øjne)
- anafylaktisk reaktion

**Andre bivirkninger, som er blevet rapporteret ved brug af Ontruzant** (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- unormal eller reduceret blodstørkning
- høje kaliumkoncentrationer
  
- hævelse eller blødning bagest i øjenene
- shock
- unormal hjerterytme
- åndedrætsbesvær
- åndedrætssvigt
- akut væskeansamling i lungerne
- akut forsnævring af luftvejene
- unormalt lave iltkoncentrationer i blodet
- problemer med at trække vejret i liggende stilling
- leverskade
- hævelse af ansigt, læber og hals
- nyresvigt

Under graviditet:

- unormalt lidt fostervand omkring barnet i livmoderen
- utilstrækkelig udvikling af fostrets lunger i livmoderen
- unormal udvikling af fostrets nyrer i livmoderen

Nogle af de bivirkninger, du oplever, kan skyldes din underliggende kræft. Hvis du får Ontruzant i kombination med kemoterapi, kan nogle af bivirkningerne også skyldes kemoterapien.

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket.

### **Indberetning af bivirkninger**

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

## **5. Opbevaring**

Ontruzant vil blive opbevaret af sundhedspersoner på hospitalet eller i klinikken.

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på den ydre karton og på etiketten på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Det uåbnede hætteglas skal opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).
- Den rekonstituerede opløsning må ikke nedfryses.
- Infusionsopløsninger skal anvendes umiddelbart efter fortynding. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiderne og opbevaringsbetingelserne inden ibrugtagningen brugerens ansvar og vil normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C-8 °C.
- Brug ikke Ontruzant, hvis du bemærker partikler eller misfarvning inden brug.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

**Ontruzant indeholder**

- Aktivt stof: trastuzumab. Hvert hætteglas indeholder enten:
  - 150 mg trastuzumab, som skal opløses i 7,2 ml vand til injektionsvæsker, eller
  - 420 mg trastuzumab, som skal opløses i 20 ml vand til injektionsvæsker.
- Den deraf følgende opløsning indeholder ca. 21 mg trastuzumab.
- Øvrige indholdsstoffer: L-histidinhydrochloridmonohydrat, L-histidin,  $\alpha,\alpha$ -trehalosedihydrat, polysorbat 20.

### Udseende og pakningsstørrelser

Ontruzant er et pulver til koncentrat til intravenøs infusionsvæske, opløsning, som bliver leveret i et hætteglas af glas med en gummiprop, der indeholder enten 150 mg eller 420 mg trastuzumab. Pulveret består af små hvide til svagt gule kugler. Hver pakning indeholder 1 hætteglas med pulver.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

### Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### België/Belgique/Belgien

Organon Belgium  
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)  
[dpoc.belux@organon.com](mailto:dpoc.belux@organon.com)

#### Lietuva

Organon Pharma B.V. Lithuania atstovybė  
Tel.: + 370 52041693  
[dpoc.lithuania@organon.com](mailto:dpoc.lithuania@organon.com)

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

Organon Belgium  
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)  
[dpoc.belux@organon.com](mailto:dpoc.belux@organon.com)

#### Česká republika

Organon Czech Republic s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 300  
[dpoc.czech@organon.com](mailto:dpoc.czech@organon.com)

#### Magyarország

Organon Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 766 1963  
[dpoc.hungary@organon.com](mailto:dpoc.hungary@organon.com)

#### Danmark

Organon Denmark ApS  
Tlf: +45 44 84 68 00  
[info.denmark@organon.com](mailto:info.denmark@organon.com)

#### Malta

Organon Pharma B.V., Cyprus branch  
Tel.: +356 22778116  
[dpoc.cyprus@organon.com](mailto:dpoc.cyprus@organon.com)

#### Deutschland

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

#### Nederland

N.V. Organon  
Tel.: 00800 66550123 (+32 2 2418100)  
[dpoc.belux@organon.com](mailto:dpoc.belux@organon.com)

**Eesti**

Organon Pharma B.V. Estonian RO  
Tel: +372 66 61 300  
[dpoc.estonia@organon.com](mailto:dpoc.estonia@organon.com)

**Ελλάδα**

BIANEΞ A.E  
Τηλ: +30 210 80091 11  
[Mailbox@vianex.gr](mailto:Mailbox@vianex.gr)

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Organon Pharma d.o.o.  
Tel: + 385 1 638 4530  
[dpoc.croatia@organon.com](mailto:dpoc.croatia@organon.com)

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

Organon Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 90259059  
[dpoc.italy@organon.com](mailto:dpoc.italy@organon.com)

**Κύπρος**

Organon Pharma B.V., Cyprus branch  
Τηλ.: +357 22866730  
[dpoc.cyprus@organon.com](mailto:dpoc.cyprus@organon.com)

**Latvija**

Ārvalsts komersanta "Organon Pharma B.V."  
pārstāvniecība  
Tel: + 371 66968876  
[dpoc.latvia@organon.com](mailto:dpoc.latvia@organon.com)

**Norge**

Organon Norway AS  
Tlf: +47 24 14 56 60  
[info.norway@organon.com](mailto:info.norway@organon.com)

**Österreich**

Organon Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 263 28 65  
[dpoc.austria@organon.com](mailto:dpoc.austria@organon.com)

**Polska**

Organon Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 105 50 01  
[organonpolska@organon.com](mailto:organonpolska@organon.com)

**Portugal**

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: +351 218705500  
[geral\\_pt@organon.com](mailto:geral_pt@organon.com)

**România**

Organon Biosciences S.R.L.  
Tel: + 40 21 527 29 90  
[dpoc.romania@organon.com](mailto:dpoc.romania@organon.com)

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Organon Slovakia s. r. o.  
Tel: +421 2 44 88 98 88  
[dpoc.slovakia@organon.com](mailto:dpoc.slovakia@organon.com)

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Organon Sweden AB  
Tel: +46 8 502 597 00  
[dpoc.sweden@organon.com](mailto:dpoc.sweden@organon.com)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Organon Pharma (UK) Limited  
Tel: +44 (0) 208 159 3593  
[medicalinformationuk@organon.com](mailto:medicalinformationuk@organon.com)

**Denne indlægseddelen blev senest ændret**

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

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

## Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

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

For at undgå fejlmedicinering er det vigtigt at kontrollere hætteglassets etiket for at sikre, at det præparat, som klargøres og gives, er Ontruzant (trastuzumab) og ikke et andet lægemiddel, der indeholder trastuzumab (eksempelvis trastuzumabemtansin eller trastuzumab deruxtecan).

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

Der skal anvendes passende aseptisk teknik til rekonstitution og fortynding. Der skal udvises forsigtighed for at sikre steriliteten af den klargjorte opløsning. Der skal anvendes aseptisk teknik, da lægemidlet ikke indeholder antimikrobielt konserveringsmiddel eller bakteriostatika.

Et hætteglas med Ontruzant aseptisk rekonstitueret med sterilt vand til injektionsvæsker (følger ikke med) er efter rekonstitution kemisk og fysisk stabilt i 7 dage ved 2 °C-8 °C, og det må ikke nedfryses.

Efter aseptisk fortynding i polyvinylchlorid-, polyethylen- eller polypropylenposer, som indeholder natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, er fysisk og kemisk stabilitet af Ontruzant blevet påvist i op til 30 dage ved 2 °C – 8 °C og 24 timer ved temperaturer, som ikke overstiger 30 °C.

Set fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede opløsning og Ontruzant-infusionsopløsningen anvendes med det samme. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiderne og opbevaringsbetingelserne inden ibrugtagning brugerens ansvar og vil normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C – 8 °C, medmindre rekonstituering og fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

### Aseptisk klargøring, håndtering og opbevaring

Aseptisk håndtering skal sikres ved klargøring af infusionen. Klargøring skal:

- Udføres under aseptiske betingelser af uddannet personale i henhold til god klinisk praksis, især i forhold til aseptisk klargøring af parenterale produkter.
- Udføres i en LAF-bænk eller i et biologisk sikkerhedsskab under anvendelse af standard forholdsregler til sikker håndtering af intravenøse midler.
- Efterfølges af passende opbevaring af den klargjorte intravenøse infusionsvæske, opløsning, for at sikre vedligeholdelse af de aseptiske betingelser.

### Ontruzant 150 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Indeholdt af hvert 150mg Ontruzant hætteglas rekonstitueres med 7,2 ml vand til injektionsvæsker (følger ikke med). Brug af andre rekonstitutionsopløsninger skal undgås. Resultatet er 7,4 ml opløsning til enkeltdosisbrug, som indeholder ca. 21 mg/ml trastuzumab. Et volumenoverskud på 4 % sikrer, at den angivne dosis på 150 mg kan trækkes op af hvert hætteglas.

### Ontruzant 420 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Indeholdt af hvert 420mg Ontruzant hætteglas rekonstitueres med 20 ml vand til injektionsvæsker (følger ikke med). Brug af andre rekonstitutionsopløsninger skal undgås. Resultatet er 21 ml opløsning til enkeltdosisbrug, som indeholder ca. 21 mg/ml trastuzumab. Et volumenoverskud på 5 % sikrer, at den angivne dosis på 420 mg kan trækkes op af hvert hætteglas.

Ontruzant hætteglas		Mængde sterilt vand til injektionsvæsker		Endelig koncentration
150 mg hætteglas	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg hætteglas	+	20 ml	=	21 mg/ml

### Instruktioner for aseptisk rekonstitution

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

- Anvend en steril sprøjte og injicer langsomt den beregnede mængde (som angivet ovenfor) vand til injektionsvæsken i hætteglasset, som indeholder det frysetørrede Ontruzant, idet strålen rettes mod det frysetørrede kompakte pulver.
- Hvirvl forsigtigt indholdet i hætteglasset rundt for at understøtte rekonstitueringen.  
**HÆ TTEGLASSET MÅ IKKE OMRYSTES!**

Let skumdannelse af præparatet ved rekonstitution er ikke ualmindelig. Lad hætteglasset henstå i ca. 5 minutter. Det rekonstituerede Ontruzant resulterer i en farveløs til svagt gul, klar opløsning, som skal være i det væsentlige fri for synlige partikler.

#### Instruktioner for aseptisk fortynding af den rekonstituerede opløsning

Beregn det nødvendige volumen af opløsningen:

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

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

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

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

Træk den beregnede volumenmængde af opløsningen ud af hætteglasset ved hjælp af en steril kanyl og sprøjte og tilsæt den til en infusionspose af polyvinylchlorid, polyethylen eller polypropylen indeholdende 250 ml 0,9 % natriumchloridopløsning. Der må ikke anvendes glukoseholdige opløsninger. Vend forsigtigt posen op og ned for at blande opløsningen og for at undgå skumdannelse. Parenterale opløsninger skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration.