

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

KANJINTI 150 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
KANJINTI 420 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

KANJINTI 150 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

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

KANJINTI 420 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

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

Beredd KANJINTI-lösning innehåller 21 mg/ml trastuzumab.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vitt till svagt guldfärgat frystorkat pulver.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bröstcancer

Metastaserad bröstcancer

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

- som monoterapi för behandling av de patienter som har fått åtminstone två kemoterapiregimer mot metastaserad sjukdom. Tidigare kemoterapi måste ha inkluderat åtminstone ett antracyclin-och ett taxanpreparat såvida inte sådana behandlingar är olämpliga för dessa patienter. Hormonreceptorpositiva patienter måste också ha sviktat på

hormonterapi, såvida inte sådan behandling är olämplig för dessa patienter.

- i kombination med paklitaxel för behandling av de patienter som inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom och för vilka ett antracyklinpreparat ej är lämpligt.
- i kombination med docetaxel för behandling av de patienter som inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom.
- i kombination med en aromatashämmare för behandling av postmenopausala patienter med hormonreceptorpositiv metastaserad bröstcancer som inte tidigare behandlats med trastuzumab.

Tidig bröstcancer

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

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

KANJINTI bör endast användas till patienter med metastaserad eller tidig bröstcancer vilkas tumörer antingen överuttrycker HER2 eller

har HER2-genamplifiering påvisad med en tillförlitlig och validerad metod (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Metastaserad ventrikelcancer

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

KANJINTI ska endast användas till patienter med metastaserad ventrikelcancer vilkas tumörer överuttrycker HER2 definierat som IHC 2+ och ett konfirmerande positivt SISH- eller FISH-resultat, eller definierat som IHC 3+. Tillförlitliga och validerade metoder ska användas (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

HER2-testning är obligatorisk innan behandling påbörjas (se avsnitt 4.4 och 5.1). KANJINTI-behandling bör bara initieras av läkare med erfarenhet av administration av cytostatika (se avsnitt 4.4) och endast administreras av sjukvårdspersonal.

KANJINTI intravenös formulering är inte avsedd för subkutan administrering och ska enbart administreras via intravenös infusion.

För att förhindra medicineringsfel är det viktigt att kontrollera injektionsflaskans märkning för att säkerställa att läkemedlet som bereds och administreras är KANJINTI (trastuzumab) och inte trastuzumab emtansin.

Dosering

Metastaserad bröstcancer

Treveckors doseringsschema

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

Veckovis doseringsschema

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

Administrering i kombination med paklitaxel eller docetaxel

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

Administrering i kombination med en aromatashämmare

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

Tidig bröstcancer

Treveckors och veckovis doseringsschema

Vid treveckorsregim är den rekommenderade startdosen av KANJINTI 8 mg/kg kroppsvikt. Den rekommenderade underhållsdosen av KANJINTI vid treveckors dosintervall är 6 mg/kg kroppsvikt, med början tre veckor efter startdosen.

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

Se avsnitt 5.1 för dosering av kemoterapikombinationen.

Metastaserad ventrikelcancer

Treveckors doseringsschema

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

Bröstcancer samt ventrikelcancer

Behandlingsduration

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

Dosreduktion

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

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

Missade doser

Om en patient har missat en KANJINTI-dos med en vecka eller mindre, bör den normala underhållsdosen (veckovis dosering: 2 mg/kg; treveckors doseringsschema: 6 mg/kg) administreras så snart som möjligt. Vänta inte till nästa planerade behandlingscykel. Påföljande underhållsdoser bör administreras 7 dagar eller 21 dagar senare enligt respektive doseringsschema veckovis (en gång per vecka) eller treveckors doseringsschema (var tredje vecka).

Om en patient har missat en KANJINTI-dos med mer än en vecka, bör en ny startdos av KANJINTI administreras så snart som möjligt under ca 90 minuter (veckovis dosering: 4 mg/kg; tre-veckors

doseringschema: 8 mg/kg). Påföljande underhållsdoser av KANJINTI (veckovis dosering: 2 mg/kg; tre-veckors doseringschema: 6 mg/kg) bör administreras 7 dagar eller 21 dagar senare enligt veckovis respektive treveckors doseringschema.

Speciella populationer

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

Pediatrik population

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

Administreringsätt

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

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

Anvisningar om spädning av KANJINTI intravenös formulering före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att öka spårbarheten av biologiska läkemedel ska produktnamnet och batchnumret (lot-/satsnumret) på det administrerade läkemedlet tydligt anges.

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

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

Hjärtdysfunktion

Allmänna överväganden

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

Alla patienter som bedöms vara lämpliga för KANJINTI-behandling, men särskilt de som tidigare behandlats med antracykliner och cyklofosamid, ska genomgå initial hjärtundersökning som omfattar anamnes och klinisk undersökning, elektrokardiogram (EKG), ekokardiogram och/eller radioventrikulogram (MUGA = multigated acquisition) eller magnetisk resonanstomografi. Dessa undersökningar kan underlätta identifiering av patienter som kan utveckla hjärtdysfunktion. Hjärtundersökningen ska, såsom före behandling, upprepas var tredje månad under behandling samt var sjätte månad efter avslutad behandling fram till 24 månader efter att KANJINTI-behandlingen har avslutats. En noggrann nytta-riskbedömning ska göras innan beslut fattas om KANJINTI-behandling.

Trastuzumab kan finnas kvar i cirkulationen i upp till 7 månader efter att KANJINTI-behandlingen har avslutats baserat på populationsfarmakokinetiska analyser av alla tillgängliga data (se

avsnitt 5.2). Patienter som får antracykliner efter att KANJINTI har avslutats kan möjligen ha en ökad risk för hjärtdysfunktion. Om möjligt bör läkarna undvika antracyklinbaserad behandling i upp till 7 månader efter att KANJINTI-behandlingen har avslutats. Om antracykliner används ska patientens hjärtfunktion noggrant övervakas.

Kardiologisk utredning bör övervägas hos patienter med tecken på kardiella riskfaktorer vid screeningen före behandlingsstart. Hjärtfunktionen bör kontrolleras under KANJINTI-behandlingen (t.ex. var 12:e vecka) hos alla patienter. Dessa kontroller kan underlätta identifieringen av patienter som utvecklar hjärtdysfunktion. Patienter som utvecklar asymtomatisk hjärtdysfunktion kan ha nytta av tätare kontroller (t.ex. var 6:e till var 8:e vecka). Om patienten uppvisar en kontinuerlig minskning av vänsterkammarmfunktionen, men förblir asymtomatisk, bör läkaren överväga att avbryta behandlingen om ingen klinisk nytta av behandlingen med KANJINTI har setts.

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

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

Metastaserad bröstcancer

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

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

Tidig bröstcancer

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

Patienter med anamnes på hjärtinfarkt, kärlkramp som kräver läkemedelsbehandling, tidigare eller befintlig hjärtsvikt (NYHA-klass II-IV), LVEF på < 55 %, annan kardiomyopati, hjärtarrytmi som kräver läkemedelsbehandling, kliniskt signifikant hjärtklaffsjukdom, otillräckligt kontrollerad hypertoni (avser ej hypertoni som är under kontroll med standardbehandling) eller perikardvätska med hemodynamisk påverkan exkluderades från de pivotala studierna av trastuzumab som adjuvant och neoadjuvant behandling för tidig bröstcancer. Behandling med trastuzumab hos denna patientgrupp kan därför inte rekommenderas.

Adjuvant behandling

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

För patienter med tidig bröstcancer observerades en ökning av incidensen av symtomatiska och asymtomatiska hjärthändelser då trastuzumab gavs efter antracyklininnehållande kemoterapi jämfört med icke antracyklininnehållande kemoterapi (docetaxel och karboplatin), och var mer uttalade då trastuzumab gavs samtidigt med taxaner än då det gavs sekventiellt till taxaner. Oavsett vilken behandling som användes inträffade de flesta symtomatiska hjärthändelser inom de första 18 månaderna. I en av de 3 pivotala studier som utförts med en medianuppföljningstid på 5,5 år (BCIRG 006) observerades en kontinuerlig ökning i den kumulativa frekvensen av symtomatiska hjärt-eller LVEF-händelser hos patienter som gavs trastuzumab samtidigt med taxaner efter antracyklininnehållande behandling upp till 2,37 % jämfört med

ungefär 1 % i de två jämförelsegrupperna (antracyclin plus cyklofosamid följt av taxan respektive taxan, karboplatin och trastuzumab).

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

Neoadjuvant-adjuvant behandling

Hos patienter med tidig bröstcancer, för vilka neoadjuvant-adjuvant behandling anses lämplig, ska KANJINTI användas samtidigt med antracycliner enbart hos kemoterapinaiva patienter och endast med lågdos antracyclinregimer d.v.s. maximala kumulativa doser av doxorubicin 180 mg/m² eller epirubicin 360 mg/m².

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

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

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

Incidensen av symtomatisk hjärtdysfunktion var 1,7 % i trastuzumabgruppen.

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

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

Infusionsrelaterade reaktioner och överkänslighetsreaktioner

Allvarliga infusionsrelaterade reaktioner vid infusioner med trastuzumab innefattande dyspné, hypotoni, rosslingar/pipande andning, hypertoni, bronkospasm, supraventrikulär takyarytmi, minskad syremättnad (hypoxi), anafylaxi, andnöd, urtikaria och angioödem har rapporterats (se avsnitt 4.8). Premedicinering kan användas för att minska risken för uppkomst av administrationsrelaterade reaktioner. De flesta av dessa händelser inträffar under eller inom 2,5 timmar efter starten av den första infusionen. Om en infusionsreaktion inträffar ska infusionen av

trastuzumab avbrytas eller infusionshastigheten sänkas och patienten övervakas tills varje symtom gått tillbaka (se avsnitt 4.2). Dessa symtom kan behandlas med analgetika/antipyretika såsom meperidin eller paracetamol, eller ett antihistamin såsom difenhydramin. För majoriteten av patienterna försvann symtomen och dessa fick sedan ytterligare infusioner av trastuzumab. Allvarliga reaktioner har behandlats framgångsrikt med understödande behandling såsom syrgas, beta-agonister och kortikosteroider. I sällsynta fall är dessa reaktioner förenade med ett kliniskt förlopp med dödlig utgång. Patienter som har dyspné i vila p.g.a. komplikationer till avancerad malignitet och andra sjukdomar kan löpa större risk att drabbas av infusionsrelaterade reaktioner med dödlig utgång. Dessa patienter ska därför inte behandlas med KANJINTI (se avsnitt 4.3).

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

Pulmonella komplikationer

Allvarliga pulmonella händelser har rapporterats i samband med trastuzumabbehandling efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.8). Dessa fall har i enstaka fall haft dödlig utgång. Därutöver har fall av interstitiell lungsjukdom inklusive lunginfiltrat, akut andnödssyndrom (ARDS), lunginflammation, pneumonit,

pleurautgjutning, andnöd, akut lungödem samt andningsinsufficiens rapporterats. Riskfaktorer associerade med interstitiell lungsjukdom inkluderar tidigare eller samtidig behandling med andra antineoplastiska terapier kända för att vara associerade därmed, såsom taxaner, gemcitabin, vinorelbin och strålbehandling. Dessa händelser kan uppstå som en del av en infusionsrelaterad reaktion eller med fördröjd debut. Patienter som har dyspné i vila p.g.a. komplikationer till avancerad malignitet och andra sjukdomar kan löpa större risk att drabbas av pulmonella händelser. Dessa patienter ska därför inte behandlas med KANJINTI (se avsnitt 4.3). Försiktighet ska iakttas vid pneumonit, särskilt hos patienter som samtidigt behandlas med taxaner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Trastuzumabs effekt på farmakokinetiken för andra antineoplastiska medel

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

Den biologiska aktiviteten av D7D och den kliniska betydelsen av ökad exponering av denna metabolit var oklar.

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

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

Antineoplastiska medels effekt på trastuzumabs farmakokinetik

Vid jämförelse av simulerade serumkoncentrationer av trastuzumab efter trastuzumab som monoterapi (4 mg/kg startdos /

2 mg/kg intravenöst en gång i veckan) och observerade serumkoncentrationer hos japanska kvinnor med HER2-positiv metastaserad bröstcancer (studie JP16003) sågs inga tecken på att samtidig administrering av docetaxel hade någon effekt på farmakokinetiken för trastuzumab.

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

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

Samtidig behandling med anastrozol förefaller inte påverka farmakokinetiken för trastuzumab.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

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

Graviditet

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

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

Amning

En studie utförd på digivande cynomolgusapor med doser upp till 25 gånger den veckovisa humana underhållsdosen på 2 mg/kg trastuzumab intravenös beredning visade att trastuzumab utsöndras i mjölk. Förekomst av trastuzumab i serum hos apungar var inte förenad med några biverkningar på deras tillväxt eller utveckling från födelsen till 1 månads ålder. Det är okänt om trastuzumab utsöndras i bröstmjölk. Eftersom humant IgG1 utsöndras i bröstmjölk och potentialen för skada på spädbarnet är okänd ska kvinnor ej amma under behandling med KANJINTI och inom 7 månader efter sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga fertilitetsdata tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Trastuzumab kan ha mindre påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8). Patienter som utvecklar infusionsrelaterade symtom (se avsnitt 4.4) bör dock avrådas från att köra bil och använda maskiner tills symtomen avklingar.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allvarligaste och/eller vanligaste biverkningar som har rapporterats hittills vid användning av trastuzumab är hjärtdysfunktion, infusionsrelaterade reaktioner, hematotoxicitet (särskilt neutropeni) infektioner och pulmonella biverkningar.

Tabell över biverkningar

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

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

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

Tabell 1. Biverkningar rapporterade med intravenöst trastuzumab i monoterapi eller i kombination med kemoterapi i pivotala kliniska prövningar (N = 8 386) och efter marknadsintroduktion

Organsystem	Biverkan	Frekvens
Infektioner och infestationer	Infektion	Mycket vanlig
	Nasofaryngit	Mycket vanlig
	Neutropen sepsis	Vanlig
	Cystit	Vanlig
	Herpes zoster	Vanlig
	Influensa	Vanlig
	Sinuit	Vanlig

Organsystem	Biverkan	Frekvens
	Hudinfektion	Vanlig
	Rinit	Vanlig
	Övre luftvägsinfektion	Vanlig
	Urinvägsinfektion	Vanlig
	Erysipelas (rosfeber)	Vanlig
	Cellulit	Vanlig
	Faryngit	Vanlig
	Sepsis	Mindre vanlig
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Malign neoplasmprogression	Ingen känd frekvens
	Neoplasmprogression	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Febril neutropeni	Mycket vanlig
	Anemi	Mycket vanlig
	Neutropeni	Mycket vanlig
	Minskat antal vita blodkroppar/leukopeni	Mycket vanlig
	Trombocytopeni	Mycket vanlig
	Hypoprotrombinemi	Ingen känd frekvens
	Immun trombocytopeni	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet	Vanlig
	+Anafylaktisk reaktion	Ingen känd frekvens
	+Anafylaktisk chock	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	Viktninskning	Mycket vanlig
	Anorexi	Mycket vanlig

Organsystem	Biverkan	Frekvens
	Tumörlyssyndrom	Ingen känd frekvens
	Hyperkalemi	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar	Insomni	Mycket vanlig
	Ångest	Vanlig
	Depression	Vanlig
	Onormala tankar	Vanlig
Centrala och perifera nervsystemet	¹ Tremor	Mycket vanlig
	Yrsel	Mycket vanlig
	Huvudvärk	Mycket vanlig
	Parestesi	Mycket vanlig
	Dysgeusi	Mycket vanlig
	Perifer neuropati	Vanlig
	Hypertoni	Vanlig
	Somnolens	Vanlig
	Ataxi	Vanlig
	Pares	Sällsynt
	Hjärnödemed	Ingen känd frekvens
Ögon	Konjunktivit	Mycket vanlig
	Ökad lakrimation	Mycket vanlig
	Torra ögon	Vanlig
	Papillödem	Ingen känd frekvens
	Retinal blödning	Ingen känd frekvens
Öron och balansorgan	Dövhet	Mindre vanlig
Hjärtat	¹ Sänkt blodtryck	Mycket vanlig
	¹ Förhöjt blodtryck	Mycket vanlig
	¹ Oregelbunden hjärtrytm	Mycket vanlig

Organsystem	Biverkan	Frekvens
	¹ Hjärtklappning	Mycket vanlig
	¹ Hjärtfladder	Mycket vanlig
	Minskad ejektionsfraktion*	Mycket vanlig
	⁺ Kronisk hjärtsvikt	Vanlig
	⁺¹ Supraventrikulär takarytmi	Vanlig
	Kardiomyopati	Vanlig
	Perikardiell utgjutning	Mindre vanlig
	Kardiogen chock	Ingen känd frekvens
	Perikardit	Ingen känd frekvens
	Bradykardi	Ingen känd frekvens
	Takykardi (galopperande hjärtrytm)	Ingen känd frekvens
	Blodkärl	Värmevallning
⁺¹ Hypotoni		Vanlig
Vasodilatation		Vanlig
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	⁺¹ Rosslände/pipande andning	Mycket vanlig
	⁺ Dyspné	Mycket vanlig
	Hosta	Mycket vanlig
	Epistaxis	Mycket vanlig
	Rinorré	Mycket vanlig
	⁺ Pneumoni	Vanlig
	Astma	Vanlig

Organsystem	Biverkan	Frekvens
	Lungsjukdom	Vanlig
	+Pleurautgjutning	Vanlig
	Pneumonit	Sällsynt
	+Lungfibros	Ingen känd frekvens
	+Andnöd	Ingen känd frekvens
	+Andningssvikt	Ingen känd frekvens
	+Lunginfiltration	Ingen känd frekvens
	+Akut lungödem	Ingen känd frekvens
	+Akut andnödssyndrom (ARDS)	Ingen känd frekvens
	+Bronkospasm	Ingen känd frekvens
	+Hypoxi	Ingen känd frekvens
	+Minskad syremättnad	Ingen känd frekvens
	Larynxödem	Ingen känd frekvens
	Ortopné	Ingen känd frekvens
	Lungödem	Ingen känd frekvens
	Interstitiell lungsjukdom	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Diarré	Mycket vanlig
	Kräkningar	Mycket vanlig
	Illamående	Mycket vanlig
	¹ Svullna läppar	Mycket vanlig
	Buksmärta	Mycket vanlig
	Dyspepsi	Mycket vanlig

Organsystem	Biverkan	Frekvens
	Förstoppning	Mycket vanlig
	Stomatit	Mycket vanlig
	Hemorroider	Vanlig
	Muntorrhet	Vanlig
Lever och gallvägar	Hepatocellulär skada	Vanlig
	Hepatit	Vanlig
	Leverömhet	Vanlig
	Gulsot	Sällsynt
	Leversvikt	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Erytem	Mycket vanlig
	Hudutslag	Mycket vanlig
	¹ Ansiktssvullnad	Mycket vanlig
	Alopeci	Mycket vanlig
	Nagelförändringar	Mycket vanlig
	Hand-fotsyndrom (palmar-plantar erytrodysestesi)	Mycket vanlig
	Akne	Vanlig
	Torr hud	Vanlig
	Ekkymos	Vanlig
	Hyperhydros	Vanlig
	Makulopapulösa utslag	Vanlig
	Pruritus	Vanlig
	Onykoklas	Vanlig
	Dermatit	Vanlig
Urtikaria	Mindre vanlig	
Angioödem	Ingen känd frekvens	

Organsystem	Biverkan	Frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Mycket vanlig
	¹ Muskelkramper	Mycket vanlig
	Myalgi	Mycket vanlig
	Artrit	Vanlig
	Ryggsmärta	Vanlig
	Bensmärta	Vanlig
	Muskelspasmer	Vanlig
	Nacksmärta	Vanlig
	Smärta i extremiteter	Vanlig
Njurar och urinvägar	Nedsatt njurfunktion	Vanlig
	Membranös glomerulonefrit	Ingen känd frekvens
	Glomerulonefropati	Ingen känd frekvens
	Njursvikt	Ingen känd frekvens
Graviditet, puerperium och perinatalperioden	Oligohydramnios	Ingen känd frekvens
	Renal hypoplasi	Ingen känd frekvens
	Pulmonell hypoplasi	Ingen känd frekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Bröstinflammation/mastit	Vanlig
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni	Mycket vanlig
	Bröstsmärta	Mycket vanlig
	Frossa	Mycket vanlig
	Trötthet	Mycket vanlig
	Influensaliknande symtom	Mycket vanlig
	Infusionsrelaterade reaktioner	Mycket vanlig
	Smärta	Mycket vanlig

Organsystem	Biverkan	Frekvens
	Pyrexia	Mycket vanlig
	Slemhinneinflammation	Mycket vanlig
	Perifera ödem	Mycket vanlig
	Sjukdomskänsla	Vanlig
	Ödem	Vanlig
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Kontusion (blåmärke)	Vanlig

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

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

* Observerad vid kombinationsbehandling med taxaner efter antracyklininnehållande behandling.

Beskrivning av vissa biverkningar

Hjärt dysfunktion

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

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

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

Allvarlig kronisk hjärtsvikt var klart reversibel (definierat som en sekvens av minst två på varandra följande LVEF-värden ≥ 50 % efter händelsen) hos 71,4 % av patienterna behandlade med trastuzumab. Vid mild symtomatisk och asymtomatisk vänsterkammardysfunktion påvisades reversibilitet hos 79,5 % av patienterna. Ungefär 17 % av de hjärtdysfunktionsrelaterade händelserna inträffade efter avslutad trastuzumabbehandling.

I de pivotala studierna för metastaserad sjukdom med trastuzumab intravenös beredning varierade incidensen av hjärtdysfunktion

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

Infusionsreaktioner, allergiliknande reaktioner och överkänslighet

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

Allvarliga anafylaktiska reaktioner som kräver omedelbar ytterligare intervention kan inträffa, vanligen under antingen den

första eller andra infusionen av trastuzumab (se avsnitt 4.4) och har varit förenade med dödlig utgång. Anafylaktoida reaktioner har observerats i enstaka fall.

Hematologisk toxicitet

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

Pulmonella biverkningar

Allvarliga pulmonella biverkningar har i enstaka fall rapporterats i samband med trastuzumabbehandling och dödlig utgång har förekommit. Biverkningarna innefattar bland annat lunginfiltrat, akut andnödssyndrom (ARDS), lunginflammation, pneumonit, pleurautgjutning, andnöd, akut lungödem samt andningsinsufficiens (se avsnitt 4.4).

Närmare beskrivning av riskminimeringsåtgärder i enlighet med riskhanteringsplanen för EU finns i "Varningar och försiktighet" (se avsnitt 4.4).

Immunogenicitet

I den neoadjuvant-adjuvanta studien (BO22227) vid tidig bröstcancer, med en medianuppföljning på mer än 70 månader, utvecklade 10,1 % (30/296) av patienterna som fick trastuzumab

intravenöst antikroppar mot trastuzumab. Neutraliserande anti-trastuzumab-antikroppar sågs i prover efter behandlingsstart hos 2 av 30 patienter i gruppen som fått trastuzumab intravenöst.

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

Det finns inga immunogenicitetsdata tillgängliga för trastuzumab vid ventrikelcancer.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Erfarenhet av överdosering från kliniska studier saknas.

Singeldoser med enbart trastuzumab högre än 10 mg/kg har inte givits i kliniska studier. En underhållsdos på 10 mg/kg var tredje

vecka efter en startdos på 8 mg/kg har studerats i en klinisk studie på patienter med metastaserad ventrikelcancer. Doser upp till denna nivå tolererades väl.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC03

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

Trastuzumab är en rekombinant humaniserad monoklonal IgG1-antikropp mot den humana epidermala tillväxtfaktorreceptorn 2 (HER2). Överuttryck av HER2 ses hos 20-30 % av patienterna med primär bröstcancer. Studier av frekvensen av HER2-positivitet vid ventrikelcancer med användning av immunhistokemi (IHC) och fluorescerande *in situ*-hybridisering (FISH) eller kromogen *in situ*-hybridisering (CISH) har visat att frekvensen av HER2-positivitet varierar kraftigt, mellan 6,8 % och 34,0 %, vid användning av IHC och mellan 7,1 % och 42,6 % vid användning av FISH. Studier visar att patienter med bröstcancer vars tumörer överuttrycker HER2 har kortare sjukdomsfri överlevnad än patienter vars tumörer inte överuttrycker HER2. Den extracellulära domänen hos receptorn (ECD, p105) kan utsöndras i blodet och mätas i serumprov.

Verkningsmekanism

Trastuzumab binds med hög affinitet och specificitet till subdomän IV, en juxtamembranregion på HER2:s extracellulära domän.

Bindning av trastuzumab till HER2 hämmar ligandoberoende HER-signalering och förhindrar den proteolytiska klyvningen av dess extracellulära domän, en HER2-aktiveringsmekanism. Som resultat har trastuzumab både i *in vitro*- och djurförsök visat sig hämma proliferationen av humana tumörceller som överuttrycker HER2. Dessutom är trastuzumab en potent mediator för antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet (ADCC). *In vitro* har trastuzumab-medierad ADCC främst påvisats hos cancerceller som överuttrycker HER2 jämfört med cancerceller som inte överuttrycker HER2.

Påvisande av HER2-överuttryck eller HER2-genamplifiering

Påvisande av HER2-överuttryck eller HER2-genamplifiering vid bröstcancer

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

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

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

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

Gradering	Färgningsmönster	Bedömning av HER2-överuttryck
0	Ingen färgning observeras eller membranfärgning observeras hos < 10 % av tumörcellerna	Negativt
1+	En svag, knappt märkbar membranfärgning kan upptäckas hos > 10 % av tumörcellerna; cellerna är endast delvis färgade på membranen	Negativt
2+	En svag till måttlig, komplett membranfärgning ses hos > 10 % av tumörcellerna	Tvetydigt
3+	Stark, komplett membranfärgning ses hos > 10 % av tumörcellerna	Positivt

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

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

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

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

Påvisande av HER2-överuttryck eller HER2-genamplifiering vid ventrikelcancer

Enbart en tillförlitlig och validerad metod ska användas för att påvisa överuttryck eller genamplifiering av HER2.

Immunhistokemisk (IHC) teknik rekommenderas som den inledande testmetoden och, när även HER2-genamplifieringsstatus krävs, måste antingen silverförstärkt *in situ*-hybridisering (SISH) eller FISH-teknik användas. SISH-teknik rekommenderas dock för

att möjliggöra en parallell utvärdering av tumörhistologi och morfologi. För att säkerställa validering av testmetoderna och framtagande av noggranna och reproducerbara resultat ska HER2-testerna utföras i ett laboratorium med erfaren personal. Fullständiga instruktioner om analysutförande och tolkning av resultaten ska hämtas från produktinformationen som tillhandahålls med de HER2-analysmetoder som används.

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

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

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

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

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

Gradering	Tumörmaterial; färgningsmönst er	Biopsimaterial; färgningsmönst er	Bedömning av HER2-överuttryc k
0	Ingen färgning eller membranfärgni ng hos < 10 % av cellerna	Ingen färgning eller membranfärgni ng hos några tumörceller	Negativt
1+	Knappt märkbar membranfärgni ng hos \geq 10 % av tumörcellerna; cellerna är endast delvis färgade på membranet	Tumörcellsklust er med knappt märkbar membranfärgni ng oavsett andelen tumörceller som färgats	Negativt
2+	Svag till måttlig, komplett basolateral eller lateral membranfärgni ng hos \geq 10 % av tumörcellerna	Tumörcellsklust er med en svag till måttlig, komplett, basolateral eller lateral membranfärgni ng oavsett andelen tumörceller som färgats	Tvetydigt
3+	Stark, komplett basolateral eller	Tumörcellsklust er med en stark,	Positivt

Gradering	Tumörmaterial; färgningsmönst er	Biopsimaterial; färgningsmönst er	Bedömning av HER2-överuttryc k
	lateral membranfärgni ng hos $\geq 10\%$ av tumörcellerna	komplett, basolateral eller lateral membranfärgni ng oavsett andelen tumörceller som färgats	

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

Klinisk effekt och säkerhet

Metastaserad bröstcancer

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

Trastuzumab har också använts i kombination med paklitaxel eller docetaxel för behandling av patienter som ej erhållit kemoterapi mot sin metastaserade sjukdom. Patienter som tidigare behandlats med antracyklinbaserad adjuvant kemoterapi fick paklitaxel (175 mg/m² infunderat under 3 timmar) med eller utan trastuzumab. I

den pivotala studien med docetaxel (100 mg/m² infunderat under 1 timme) med eller utan trastuzumab hade 60 % av patienterna erhållit tidigare antracyklinbaserad adjuvant kemoterapi. Patienterna behandlades med trastuzumab till sjukdomsprogress.

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

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

I den pivotala studien med docetaxel, med eller utan trastuzumab, användes immunhistokemi som den huvudsakliga testmetoden för att bestämma HER2-positivitetunhistokemi. En minoritet av patienterna testades med fluorescerande *in-situ*-hybridisering (FISH). I denna studie hade 87 % av de inkluderade patienterna

sjukdom klassificerad som IHC3+ och 95 % av de inkluderade patienterna hade sjukdom klassificerad som IHC3+ och/eller FISH-positiv.

Veckovis dosering vid metastaserad bröstcancer

Resultaten av monoterapi- respektive kombinationsstudierna sammanfattas i tabell 4.

Tabell 4. Effekresultat från monoterapi- och kombinationsterapistudier

Parameter	Monoterapi	Kombinationsbehandling			
	i				
	Trastuzumab ¹ N = 172	Trastuzumab plus paklitaxel ² N = 68	Paklitaxel ² N = 77	Trastuzumab plus docetaxel ³ N = 92	Docetaxel ³ N = 94
Respons (95 % KI)	18 % (13 - 25)	49 % (36 - 61)	17 % (9 - 27)	61 % (50 - 71)	34 % (25 - 45)
Medianvaraktighet av respons (månader) (95 % KI)	9,1 (5,6 - 10,3)	8,3 (7,3 - 8,8)	4,6 (3,7 - 7,4)	11,7 (9,3 - 15,0)	5,7 (4,6 - 7,6)
Median-TTP (månader) (95 % KI)	3,2 (2,6 - 3,5)	7,1 (6,2 - 12,0)	3,0 (2,0 - 4,4)	11,7 (9,2 - 13,5)	6,1 (5,4 - 7,2)
	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)

Parameter	Monoterapi	Kombinationsbehandling			
		Trastuzumab ¹ N = 172	Trastuzumab plus paklitaxel ² N = 68	Paklitaxel ² N = 77	Trastuzumab plus docetaxel ³ N = 92
Medianöverlevnad (månader) (95 % KI)					

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

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

Kombinationsbehandling med trastuzumab och anastrozol

Trastuzumab har studerats i kombination med anastrozol som första linjens behandling av metastaserad bröstcancer hos HER2-överuttryckande, hormonreceptor-(d.v.s. östrogenreceptor (ER) och/eller progesteronreceptor (PR))-positiva postmenopausala patienter. Progressionsfri överlevnad fördubblades i behandlingsgruppen som fick trastuzumab plus anastrozol jämfört med anastrozol (4,8 månader jämfört med 2,4 månader). För de andra parametrarna sågs förbättringar med kombinationsbehandlingen för respons (16,5 % jämfört med 6,7 %); klinisk nytta (42,7 % jämfört med 27,9 %); tid till progression (4,8 månader jämfört med 2,4 månader). Ingen skillnad mellan de båda behandlingsgrupperna kunde registreras

för tid till respons och responsduration. Medianöverlevnaden förlängdes med 4,6 månader för patienter i kombinationsbehandlingsgruppen. Skillnaden var inte statistiskt signifikant, men mer än hälften av patienterna i behandlingsgruppen med enbart anastrozol gick vid sjukdomsprogress över till den trastuzumabinnehållande behandlingsregimen.

Treveckors doseringsschema vid metastaserad bröstcancer

Effektresultaten från de icke-komparativa studierna av monoterapi respektive kombinationsterapi med treveckors doseringsschema sammanfattas i tabell 5:

Tabell 5. Effektresultat från icke jämförande studier av monoterapi- och kombinationsterapi

Parameter	Monoterapi		Kombinationsbehandling	
	Trastuzumab 1 N = 105	Trastuzumab 2 N = 72	Trastuzumab plus paklitaxel ³ N = 32	Trastuzumab plus docetaxel ⁴ N = 110
Respons (95 % KI)	24 % (15-35)	27 % (14-43)	59 % (41-76)	73 % (63-81)
Medianduration av respons (månader) (intervall)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
Median-TTP (månader) (95 % KI)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11-16)

Parameter	Monoterapi		Kombinationsbehandling	
	Trastuzumab 1 N = 105	Trastuzumab 2 N = 72	Trastuzumab plus paklitaxel ³ N = 32	Trastuzumab plus docetaxel ⁴ N = 110
Medianöverlevnad (månader) (95 % KI)	ne	ne	ne	47,3 (32-ne)

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

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

Lokalisationer för progress

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

Tidig bröstcancer (adjuvant behandling)

Tidig bröstcancer definieras som icke-metastaserad primär invasiv bröstcancer.

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

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

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

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

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

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

Tabell 6. Effektresultat från BO16348-studien

	Medianuppföljningstid 12 månader*		Medianuppföljningstid 8 år**	
Parameter	Observation n = 1693	Trastuzumab 1 år n = 1693	Observation n = 1697***	Trastuzumab 1 år n = 1702***
Sjukdomsfri överlevnad				

	Medianuppföljningstid 12 månader*		Medianuppföljningstid 8 år**	
Parameter	Observation n = 1693	Trastuzumab 1 år n = 1693	Observation n = 1697***	Trastuzumab 1 år n = 1702***
- antal patienter med händelse	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- antal patienter utan händelse	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
P-värde versus observation Hazard ratio versus observation	< 0,0001 0,54		< 0,0001 0,76	
Återfallsfri överlevnad				
- antal patienter med händelse	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- antal patienter utan händelse	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)

	Medianuppföljningstid 12 månader*		Medianuppföljningstid 8 år**	
Parameter	Observation n = 1693	Trastuzumab 1 år n = 1693	Observation n = 1697***	Trastuzumab 1 år n = 1702***
P-värde versus observation Hazard ratio versus observation	< 0,0001 0,51		< 0,0001 0,73	
Fjärrmetasta sfri överlevnad - antal patienter med händelse - antal patienter utan händelse	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
P-värde versus observation Hazard ratio versus observation	< 0,0001 0,50		< 0,0001 0,76	
Överlevnad (död)				

	Medianuppföljningstid 12 månader*		Medianuppföljningstid 8 år**	
Parameter	Observation n = 1693	Trastuzumab 1 år n = 1693	Observation n = 1697***	Trastuzumab 1 år n = 1702***
- antal patienter med händelse	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- antal patienter utan händelse	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
P-värde versus observation	0,24		0,0005	
Hazard ratio versus observation	0,75		0,76	

* Den co-primära effektvariabeln sjukdomsfri överlevnad i 1 år versus observation uppnådde den fördefinierade statistiska gränsen

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

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

Effektresultaten från interimanalysen korsade den i protokollet fördefinierade statistiska gränsen för jämförelsen av 1 års

trastuzumabbehandling med observationsarmen. Efter en medianuppföljningstid på 12 månader var hazard ratio (HR) för sjukdomsfri överlevnad 0,54 (95 % KI 0,44, 0,67), vilket ger en absolut behandlingsvinst på 7,6 procentenheter för sjukdomsfri överlevnad vid 2 år (85,8 % jämfört med 78,2 %) till fördel för gruppen som behandlats med trastuzumab.

En final analys genomfördes efter en medianuppföljningstid på 8 år, vilket visade att 1 års behandling med trastuzumab är associerat med en 24 %-ig riskreduktion jämfört med enbart observation (HR = 0,76, 95 % KI 0,67, 0,86). Detta ger en absolut behandlingsvinst på 6,4 procentenheter för sjukdomsfri överlevnad vid 8 år till fördel för gruppen som behandlats med trastuzumab i 1 år.

I denna finala analys visade trastuzumabbehandling förlängd till 2 år ingen ytterligare fördel gentemot behandling i 1 år [sjukdomsfri överlevnad HR i intent-to-treat-populationen (ITT) för 2 år mot 1 år = 0,99 (95 % KI: 0,87, 1,13), p-värde = 0,90 och HR för överlevnad = 0,98 (0,83, 1,15), p-värde = 0,78]. Frekvensen av asymtomatisk hjärtdysfunktion ökade i den 2-åriga behandlingsarmen (8,1 % mot 4,6 % i den 1-åriga behandlingsarmen). Fler patienter upplevde åtminstone en biverkning av grad 3 eller 4 i den 2-åriga behandlingsarmen (20,4 %) jämfört med den 1-åriga armen (16,3 %).

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

Doxorubicin och cyklofosfamid administrerades samtidigt på följande sätt:

- intravenös bolusdos av doxorubicin, i dosen 60 mg/m^2 , givet var tredje vecka i 4 behandlingscykler.
- intravenöst cyklofosamid, i dosen 600 mg/m^2 under 30 minuter, givet var tredje vecka i 4 behandlingscykler.

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

- intravenöst paklitaxel - 80 mg/m^2 som en kontinuerlig intravenös infusion givet varje vecka i 12 veckor.

eller

- intravenöst paklitaxel - 175 mg/m^2 som en kontinuerlig intravenös infusion givet var tredje vecka i 4 behandlingscykler (dag 1 i varje cykel).

Effektresultaten från den sammanvägda analysen av studierna NSABP B-31 och NCCTG N9831 vid tiden för definitiv analys av sjukdomsfri överlevnad (DFS)* sammanfattas i tabell 7.

Medianduration för uppföljning var 1,8 år för patienterna i AC→P-gruppen och 2,0 år för patienterna i AC→PH-gruppen.

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

Parameter	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	Hazard Ratio vs AC→P (95 % KI) p-värde
Sjukdomsfri överlevnad			
Antal patienter med händelse (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001
Fjärrecidiv			
Antal patienter med händelse	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p < 0,0001
Dödsfall:			
Antal patienter med händelse	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p = 0,014**

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

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

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

För den primära effektvariabeln sjukdomsfri överlevnad (DFS) resulterade tillägg av trastuzumab till paklitaxel i en 52 %-ig minskning av sjukdomsåterfall. Hazard ration ger en absolut behandlingsvinst på 11,8 procentenheter för sjukdomsfri överlevnad vid 3 år (87,2 % jämfört med 75,4 %) till fördel för behandlingsgruppen med AC→PH (trastuzumab).

Vid säkerhetsuppdateringen efter en mediantid av 3,5 till 3,8 års uppföljning bekräftade analysen av sjukdomsfri överlevnad magnituden av nyttan visad i den definitiva analysen av sjukdomsfri överlevnad. Trots övergång (cross-over) till trastuzumab i kontrollgruppen, resulterade tillägg av trastuzumab till kemoterapi med paklitaxel i en 52 %-ig minskning i risken för sjukdomsåterfall. Tillägg av trastuzumab till kemoterapi med paklitaxel resulterade också i en 37 %-ig minskad risk för dödsfall.

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

Finala överlevnadsresultat från den sammanvägda analysen av studierna NSABP B-31 och NCCTG N9831 sammanfattas i tabell 8 nedan:

Tabell 8. Finala överlevnadsresultat från den sammanvägda analysen av studierna NSABP B-31 och NCCTG N9831

Parameter	AC→P (n = 2032)	AC→PH (n = 2031)	p-värde versus AC→P	Hazard Ratio versus AC→P (95 % KI)
Dödsfall:				

Parameter	AC→P (n = 2032)	AC→PH (n = 2031)	p-värde versus AC→P	Hazard Ratio versus AC→P (95 % KI)
Antal patienter med händelse (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

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

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

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

Docetaxel administrerades enligt följande:

- intravenöst docetaxel - 100 mg/m² som en intravenös infusion under 1 timme, givet var tredje vecka i 4 behandlingscykler

(dag 2 i första docetaxelcykeln, sedan dag 1 i varje efterföljande cykel)

eller

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

vilket följdes av:

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

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

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

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

Parameter	AC→D (n = 1073)	AC→DH (n = 1074)	Hazard Ratio vs AC→D (95 % KI) p-värde
Sjukdomsfri överlevnad			

Parameter	AC→D (n = 1073)	AC→DH (n = 1074)	Hazard Ratio vs AC→D (95 % KI) p-värde
Antal patienter med händelse	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001
Fjärrecidiv Antal patienter med händelse	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p < 0,0001
Dödsfall: Antal patienter med händelse	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p = 0,0024

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

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

Parameter	AC→D (n = 1073)	DKarbH (n = 1074)	Hazard Ratio vs AC→D (95 % KI) ^a p-värde
Sjukdomsfri överlevnad Antal patienter med händelse	195	145	0,67 (0,54, 0,83)

Parameter	AC→D (n = 1073)	DKarbH (n = 1074)	Hazard Ratio vs AC→D (95 % KI) ^a p-värde
			p = 0,0003
Fjärrecidiv Antal patienter med händelse	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p = 0,0008
Dödsfall Antal patienter med händelse	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p = 0,0182

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

I studien BCIRG 006 ger hazard ratio för den primära effektvariabeln, sjukdomsfri överlevnad, en absolut behandlingsvinst på 5,8 procentenheter för sjukdomsfri överlevnad vid 3 år (86,7 % jämfört med 80,9 %) till fördel för behandlingsgruppen med AC→DH (trastuzumab) och på 4,6 procentenheter (85,5 % jämfört med 80,9 %) till fördel för behandlingsgruppen med DKarbH (trastuzumab) jämfört med AC→D.

I studie BCIRG 006 hade 213/1 075 patienter i DKarbH-(TCH)-gruppen, 221/1 074 patienter i AC→DH (AC→TH) gruppen, och 217/1 073 i AC→D (AC→T) gruppen en funktionsstatus enligt Karnofsky ≤ 90 (antingen 80 eller 90). Ingen fördel i sjukdomsfri överlevnad (DFS) sågs i denna subgrupp av patienter

(hazard ratio = 1,16, 95 % KI [0,73, 1,83] för DKarbH (TCH) jämfört med AC→D (AC→T); hazard ratio 0,97, 95 % KI [0,60, 1,55] för AC→DH (AC→TH) jämfört med AC→D).

Dessutom gjordes en exploratorisk post hoc-analys av dataset från den sammanvägda analysen (joint analysis, JA) av de kliniska studierna NSABP B-31/NCCTG N9831* och BCIRG 006 som kombinerar händelser av sjukdomsfri överlevnad (DFS) och symtomatiska hjärthändelser. Resultaten från denna analys sammanfattas i tabell 11:

Tabell 11. Explorativ post hoc-analys av data från den sammanvägda analysen (joint analysis, JA) av de kliniska studierna NSABP B-31/NCCTG N9831* och BCIRG 006 som kombinerar händelser av sjukdomsfri överlevnad (DFS) och symtomatiska hjärthändelser.

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 och NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DKarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Primär effektanalys DFS Hazard ratio (95 % KI) p-värde	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Långtidsuppföljande effektanalys**	0,61	0,72	0,77

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 och NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DKarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
DFS Hazard ratio (95 % KI) p-värde	(0,54, 0,69) p < 0,0001	(0,61, 0,85) p < 0,0001	(0,65, 0,90) p = 0,0011
Exploratorisk post hoc-analys med DFS och symtomatiska hjärthändelser Långtidsuppföljning** (95 % KI)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

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

* Vid tiden för definitiv analys av sjukdomsfri överlevnad (DFS).

Medianduration för uppföljning var 1,8 år för patienterna i AC→P-gruppen och 2,0 år för patienterna i AC→PH-gruppen.

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

Tidig bröstcancer (neoadjuvant-adjutant behandling)

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

Den randomiserade multicenterstudien MO16432 (NOAH) utformades för att undersöka den kliniska effekten av samtidig administrering av trastuzumab med neoadjuvant kemoterapi inkluderande både en antracyclin och en taxan, följt av adjutant trastuzumabbehandling i upp till ett år. Studien rekryterade patienter med nyligen diagnosticerad, lokalt avancerad (stadium III) eller inflammatorisk tidig bröstcancer. Patienter med HER2-positiva tumörer randomiserades till att få antingen neoadjuvant kemoterapi tillsammans med neoadjuvant-adjutant trastuzumab eller enbart neoadjuvant kemoterapi.

I studie MO16432 administrerades trastuzumab (8 mg/kg som startdos, följt av 6 mg/kg som underhållsdos var tredje vecka) samtidigt med 10 behandlingscykler med neoadjuvant kemoterapi enligt följande:

- Doxorubicin 60 mg/m^2 och paklitaxel 150 mg/m^2 administrerat var tredje vecka under 3 behandlingscykler

vilket följdes av

- Paklitaxel 175 mg/m^2 administrerat var tredje vecka under 4 behandlingscykler

vilket följdes av

- CMF (cyklofosfamid + metotrexat + 5-FU) på dag 1 och 8 var fjärde vecka under 3 behandlingscykler

vilket efter kirurgi följdes av

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

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

Tabell 12. Effektresultat från MO16432

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

Parameter	Kemoterapi + trastuzumab (n = 115)	Enbart kemoterapi (n = 116)	
			p = 0,0555

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

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

Metastaserad ventrikelcancer

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

Kemoterapi administrerades enligt följande:

- kapecitabin – 1 000 mg/m² peroralt två gånger dagligen under 14 dagar var 3:e vecka i 6 cykler (från kvällen dag 1 till morgonen dag 15 i varje cykel)

eller

- intravenöst 5-fluorouracil – 800 mg/m²/dag som en kontinuerlig intravenös infusion under 5 dagar, givet var 3:e vecka i 6 cykler (dag 1 till 5 i varje cykel).

Vardera av dessa administrerades med:

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

Effektresultaten från studie BO18225 sammanfattas i tabell 13:

Tabell 13. Effektresultat från BO18225

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

FP+H: Fluoropyrimidin/cisplatin + trastuzumab

FP: Fluoropyrimidin/cisplatin

a Odds ratio

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

Post hoc-analyser av subgrupper indikerar att positiva behandlingseffekter begränsas till tumörer med starkt uttryck av HER2-protein (IHC 2+/FISH+ eller IHC 3+). Medianöverlevnaden för gruppen med starkt HER2-uttryck var 11,8 månader för FP jämfört med 16 månader för FP+H, HR 0,65 (95 % KI 0,51-0,83) och mediantiden för progressionsfri överlevnad var 5,5 månader jämfört med 7,6 månader, HR 0,64 (95 % KI 0,51-0,79). För överlevnad var HR 0,75 (95 % KI 0,51-1,11) i IHC2+/FISH+-gruppen respektive 0,58 (95 % KI 0,41-0,81) i IHC3+/FISH+-gruppen.

I en explorativ subgruppsanalys som gjordes i ToGA-studien (BO18255) sågs ingen tydlig nytta avseende överlevnad vid tillägg av trastuzumab hos patienter med ECOG PS2 före behandlingsstart [HR 0,96 (95 % KI 0,51-1,79)], ej mätbar [HR 1,78 (95 % KI 0,87-3,66)] och lokalt avancerad sjukdom [HR 1,20 (95 % KI 0,29-4,97)].

Pediatriisk population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för trastuzumab utvärderades i en populationsfarmakokinetisk analysmodell som använde poolade data från 1 582 personer, inklusive patienter med HER2-positiv metastaserad bröstcancer (MBC), tidig bröstcancer (EBC), avancerad ventrikelcancer (AGC) eller andra tumörtyper samt friska försökspersoner, i 18 fas I-, II och III-studier som fick trastuzumab intravenöst. En två-kompartimentmodell med parallell linjär och icke-linjär elimination från centralt kompartiment beskriver trastuzumabs koncentrations-tidsprofil. P.g.a. icke-linjär elimination ökade totalt clearance med minskande koncentrationer. Därför kan ingen konstant halveringstid för trastuzumab fastställas. Halveringstiden ($t_{1/2}$) minskar med minskade koncentrationer inom ett doseringsintervall (se tabell 16). Patienter med metastaserad bröstcancer och tidig bröstcancer hade likartade farmakokinetiska parametrar (t.ex. clearance (CL), distributionsvolym för centralt kompartiment (V_c)) och populationspredikterade steady-state-exponeringar (C_{min} , C_{max} och AUC). Linjärt clearance var 0,136 l/dag för metastaserad bröstcancer, 0,112 l/dag för tidig bröstcancer och 0,176 l/dag för avancerad ventrikelcancer. De icke-linjära eliminationsparametrarnas värden var 8,81 mg/dag för den maximala eliminationshastigheten (V_{max}) och 8,92 $\mu\text{g/ml}$ för Michaelis-Menten-konstanten (K_m) för patienter med metastaserad

bröstcancer, tidig bröstcancer och avancerad ventrikelcancer. Volymen för centralt kompartment var 2,62 l för patienter med metastaserad bröstcancer och tidig bröstcancer samt 3,63 l för patienter med avancerad ventrikelcancer. I den finala populationsfarmakokinetiska modellen identifierades kroppsvikt, serumspartataminotransferas (ASAT) och albumin som statistiskt signifikanta kovariater, utöver primär tumörtyp, som påverkade exponeringen av trastuzumab. Magnituden av dessa kovariaters effekt på exponeringen av trastuzumab tyder emellertid på att det är osannolikt att dessa kovariater har en kliniskt betydelsefull effekt på koncentrationen av trastuzumab.

Populationspredikterade farmakokinetiska exponeringsvärden (median med 5:e - 95:e percentiler) och värden för farmakokinetiska parametrar vid kliniskt relevanta koncentrationer (C_{max} och C_{min}) för patienter med metastaserad bröstcancer, tidig bröstcancer och avancerad ventrikelcancer behandlade med godkända doseringsscheman veckovis (en gång per vecka) eller treveckors doseringsschema (var tredje vecka) visas nedan i tabell 14 (första behandlingscykeln), tabell 15 (steady-state), and tabell 16 (farmakokinetiska parametrar).

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

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

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

Behandlingsregim	Primärtumörtyp	Antal (n)	C_{\min,ss^*} ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{\max,ss^{**}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{ss,0-21}$ dagar ($\mu\text{g.dag/ml}$)	Tid till steady-state*** (veckor)
8 mg/kg + 6 mg/kg var tredje vecka	MBC	805	44,2 (1,8 - 85,4)	179 (123 - 266)	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 varje vecka	MBC	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1710 (581 - 2715)	12
	EBC	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1893 (1309 - 2734)	14

* $C_{\min,ss} = C_{\min}$ vid steady state

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

*** tid till 90 % av steady state

Tabell 16. Populationspredikterade farmakokinetiska parametervärden vid steady state för trastuzumab givet

intravenöst enligt doseringsschema för patienter med metastaserad bröstcancer (MBC), tidig bröstcancer (EBC) och avancerad ventrikelcancer (AGC)

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

Trastuzumabs washout-period

Trastuzumabs washout-period utvärderades med den populationsfarmakokinetiska modellen efter intravenös administrering varje vecka eller var tredje vecka. Resultaten från dessa simuleringar tyder på att minst 95 % av patienterna kommer att uppnå koncentrationer som är $< 1 \mu\text{g/ml}$ (ungefär 3 % av populationspredikterat $C_{min,ss}$, eller cirka 97 % washout) efter 7 månader.

Cirkulerande utsöndrat HER2-ECD

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier i upp till 6 månader visade inga tecken på toxicitet vid singeldoser eller upprepad dosering och studier av teratogenicitet, kvinnlig fertilitet eller sen graviditetstoxicitet/placentaöverföring gav inga belägg för reproduktionstoxikologiska effekter.

Trastuzumab är inte gentoxiskt. I en studie med trehalos, som är ett viktigt hjälpämne i läkemedlet, visades ingen toxicitet.

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Histidin

Histidinhydrokloridmonohydrat

Trehalosdihydrat

Polysorbat 20

6.2 Inkompatibiliteter

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

KANJINTI ska inte blandas inte med glukoslösningar eftersom dessa orsakar aggregation av proteinet.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år.

Aseptisk beredning och utspädning:

Efter aseptisk beredning med sterilt vatten för injektionsvätskor har den beredda lösningen visats vara kemiskt och fysikaliskt stabil i 48 timmar vid 2 °C–8 °C.

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

Ur mikrobiologisk synpunkt ska den utspädda lösningen och KANJINTI infusionslösning användas omedelbart. Om inte lösningen med KANJINTI används omedelbart är tillämpad förvaringstid och förvaringsbetingelser före användning användarens ansvar, och

ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C–8 °C, om inte beredning och utspädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Den beredda lösningen får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för det rekonstituerade läkemedlet finns i avsnitt 6.3 och 6.6.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

KANJINTI 150 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

20 ml klar injektionsflaska av typ I-glas, med

fluoro-resinfilmlaminerad butylgummipropp samt

flip-off-aluminiumförsegling som dammskydd, som innehåller 150 mg trastuzumab.

Varje förpackning innehåller en injektionsflaska.

KANJINTI 420 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

50 ml klar injektionsflaska av typ I-glas, med

fluoro-resinfilmlaminerad butylgummipropp samt

flip-off-aluminiumförsegling som dammskydd, som innehåller 420 mg trastuzumab.

Varje förpackning innehåller en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

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

Aseptisk beredning, hantering och förvaring:

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

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

KANJINTI ska hanteras försiktigt under beredningen. Om stark skumbildning orsakas under beredningen eller om den färdigberedda lösningen skakas kan problem uppstå med den mängd KANJINTI som kan dras upp ur injektionsflaskan.

Den färdigberedda lösningen får ej frysas.

KANJINTI 150 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Varje injektionsflaska med 150 mg KANJINTI ska spädas med 7,2 ml sterilt vatten för injektionsvätskor (medföljer ej). Användning av andra spädningsmedel ska undvikas.

Den erhållna lösningen på 7,4 ml är avsedd för engångsanvändning och innehåller ungefär 21 mg/ml trastuzumab med ungefärligt pH 6,1. En överskottsvolym på 4 % säkerställer att den föreskrivna dosen på 150 mg kan dras upp från varje injektionsflaska.

KANJINTI 420 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska med 420 mg KANJINTI ska spädas med 20 ml sterilt vatten för injektionsvätskor (medföljer ej). Användning av andra spädningsmedel ska undvikas.

Den erhållna lösningen på 21 ml är avsedd för engångsanvändning och innehåller ungefär 21 mg/ml trastuzumab med ungefärligt pH 6,1. En överskottsvolym på 5 % säkerställer att den föreskrivna dosen på 420 mg kan dras upp från varje injektionsflaska.

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

Aseptisk beredningsanvisning

1). Använd en steril spruta, och injicera långsamt korrekt volym (anges ovan) sterilt vatten för injektionsvätskor i injektionsflaskan som innehåller frystorkat KANJINTI. Rikta strålen mot den frystorkade kakan.

2). Snurra injektionsflaskan försiktigt för att underlätta upplösning av pulvret. SKAKA EJ.

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

Instruktioner för aseptisk spädning av beredd lösning

Bestäm den volym av lösningen som behövs:

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

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

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

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

Erforderlig mängd av lösningen ska dras upp från injektionsflaskan och sättas till en infusionspåse som innehåller 250 ml natriumklorid

9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Använd inte glukosinnehållande lösningar (se avsnitt 6.2). Blanda lösningen genom att sakta vända påsen för att undvika skumbildning.

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

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

KANJINTI är endast avsett för engångsanvändning eftersom det inte innehåller konserveringsmedel. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1281/001
EU/1/18/1281/002

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 16 maj 2018

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

November 2019