

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dazublys 150 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Dazublys 420 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Dazublys 150 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Един флакон съдържа 150 mg трастузумаб (trastuzumab), хуманизирано IgG1 моноклонално антитяло, получено от клетъчна суспензионна култура от клетки на бозайници (яйчник от китайски хамстер) и пречистено чрез афинитетна и йонообменна хроматография, включително и чрез процедури за специфично инактивиране и отстраняване на вируси.

Dazublys 420 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Един флакон съдържа 420 mg трастузумаб (trastuzumab), хуманизирано IgG1 моноклонално антитяло, получено от клетъчна суспензионна култура от клетки на бозайници (яйчник от китайски хамстер) и пречистено чрез афинитетна и йонообменна хроматография, включително и чрез процедури за специфично инактивиране и отстраняване на вируси.

Реконституираният разтвор Dazublys съдържа 21 mg/ml трастузумаб.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат)

Бял до бледожълт лиофилизиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Рак на млечната жлеза

Метастазирал рак на млечната жлеза

Dazublys е показан за лечение на възрастни пациенти с HER2-положителен метастазирал рак на млечната жлеза (МРМЖ):

- като монотерапия за лечение на тези пациенти, които са били лекувани с не по-малко от две химиотерапевтични схеми по повод метастазиралото заболяване. Предполагащата химиотерапия трябва да е включвала поне антрациклин и таксан, освен ако пациентите не са били подходящи за подобно лечение. Пациентите, положителни за хормонални рецептори, трябва да са провели неуспешно и хормонално лечение, освен ако пациентите са били неподходящи за подобно лечение.

- в комбинация с паклитаксел за лечение на тези пациенти, които не са били лекувани с химиотерапия за тяхното метастазирало заболяване и при които не е подходящо приложението на антрациклин.
- в комбинация с доцетаксел за лечение на тези пациенти, които не са били лекувани с химиотерапия за тяхното метастазирало заболяване.
- в комбинация с ароматазен инхибитор за лечение на пациенти в постменопауза, положителни за хормонални рецептори, с МРМЖ, нелекувани преди това с трастузумаб.

Рак на млечната жлеза в ранен стадий

Dazublys е показан за лечение на възрастни пациенти с HER2 положителен рак на млечната жлеза в ранен стадий (РРМЖ):

- след операция, химиотерапия (неoadювантна или адювантна) и лъчетерапия (ако е приложимо) (вж. точка 5.1).
- след адювантна химиотерапия с доксорубицин и циклофосфамид, в комбинация с паклитаксел или доцетаксел.
- в комбинация с адювантна химиотерапия, състояща се от доцетаксел и карбоплатин.
- в комбинация с неoadювантна химиотерапия, последвана от адювантна терапия с Dazublys, за локално (включително възпалително) заболяване в напреднал стадий или тумори с диаметър > 2 cm (вж. точки 4.4 и 5.1).

Dazublys да се прилага само при пациенти с метастазирал рак или рак на млечната жлеза в ранен стадий, чийто тумори са със свръхекспресия на HER2 или с генна амплификация на HER2, определена чрез точен и валидиран анализ (вж. точки 4.4 и 5.1).

Метастазирал рак на стомаха

Dazublys в комбинация с капецитабин или 5-флуороурацил и цисплатин е показан за лечение на възрастни пациенти с HER2-положителен метастазирал аденокарцином на стомаха или на мястото на свързване на стомаха с хранопровода, които не са получавали преди това противораково лечение за тяхното метастазирало заболяване.

Dazublys трябва да се прилага само при пациенти с метастазирал рак на стомаха (МРС), чийто тумори са със свръхекспресия на HER2, дефинирана според резултата от ICH2+ и потвърдена от резултата от SISH или FISH, или от ICH3+ резултат. Трябва да се използват точни и валидирани методи на анализ (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Изследването за HER2 преди започване на лечение е задължително (вж. точки 4.4 и 5.1). Лечението със трастузумаб трябва да се започне само от лекар с опит в приложението на цитотоксична химиотерапия (вж. точка 4.4) и трябва да се прилага само от медицински специалист.

Dazublys за интравенозно приложение не е предназначен за подкожно приложение и трябва да се прилага само чрез интравенозна инфузия.

Ако се изисква алтернативен път на приложение, трябва да се използват други продукти, съдържащи трастузумаб, предлагащи такава опция.

С цел да се избегнат грешки при лечението е важно да се проверят етикетите на флакона, за да е сигурно, че лекарственият продукт, който се приготвя и прилага, е Dazublys (трастузумаб), а не друг продукт, съдържащ трастузумаб (напр. трастузумаб емтанзин или трастузумаб дерукстекан).

Дозировка

Метастазирал рак на млечната жлеза

Триседмична схема

Препоръчителната начална натоварваща доза е 8 mg/kg телесно тегло. Препоръчителната поддържаща доза при приложение на интервал от три седмици е 6 mg/kg телесно тегло, като тя се започва три седмици след натоварващата доза.

Седмична схема

Препоръчителната начална натоварваща доза трастузумаб е 4 mg/kg телесно тегло. Препоръчителната седмична поддържаща доза трастузумаб е 2 mg/kg телесно тегло, като се започне една седмица след натоварващата доза.

Приложение в комбинация с паклитаксел или доцетаксел

В основните изпитвания (H0648g, M77001), паклитаксел или доцетаксел са били прилагани в деня след първата доза трастузумаб (за дозиране вж. Кратката характеристика на продукта (КХП) на паклитаксел или доцетаксел) и непосредствено след последващите дози трастузумаб, при положение, че предхождащата доза трастузумаб се е понесла добре.

Приложение в комбинация с ароматазен инхибитор

По време на основното изпитване (BO16216), трастузумаб и анастрозол са прилагани от ден 1-ви. Няма ограничения по отношение на относителното време на приложение на трастузумаб и анастрозол (за дозиране вж. КХП на анастрозол или на другите ароматазни инхибитори).

Рак на млечната жлеза в ранен стадий

Триседмична и седмична схема на приложение

Като схема на приложение през три седмици препоръчителната начална натоварваща доза трастузумаб е 8 mg/kg телесно тегло. Препоръчителната поддържаща доза на трастузумаб, прилаган през интервал от три седмици, е 6 mg/kg телесно тегло, като тя се започва три седмици след натоварващата доза.

Като схема на приложение всяка седмица (начална натоварваща доза 4 mg/kg, последвана от 2 mg/kg всяка седмица) съпътстващо с паклитаксел след химиотерапия с доксорубицин и циклофосфамид.

Вижте точка 5.1 за дозиране при комбинирана химиотерапия.

Метастазирал рак на стомаха

Триседмична схема

Препоръчителната начална натоварваща доза е 8 mg/kg телесно тегло. Препоръчителната поддържаща доза при приложение на интервал от три седмици е 6 mg/kg телесно тегло, като тя се започва три седмици след натоварващата доза.

Рак на млечната жлеза и рак на стомаха

Продължителност на лечение

Пациентите с РРМЖ и МРС трябва да се лекуват със трастузумаб до прогресия на заболяването.

Пациентите с РРМЖ трябва да се лекуват със трастузумаб в продължение на 1 година или до рецидивирание на заболяването, което настъпи първо; удължаване на лечението при РРМЖ повече от една година не се препоръчва (вж. точка 5.1).

Намаляване на дозата

По време на клиничните изпитвания с трастузумаб не е извършвано намаляване на дозата. Пациентите могат да продължат лечението през периодите на обратима, индуцирана от химиотерапията миелосупресия, но през това време те трябва да се наблюдават внимателно за усложнения от вида на неутропения. За информация относно намаляването на дозата или отлагане на приложението, вижте КХП на паклитаксел, доцетаксел или на ароматазния инхибитор.

Ако процентът на левокамерната фракция на изтласкване (ЛКФИ) спадне ≥ 10 пункта спрямо изходното ниво И до под 50%, лечението трябва да се преустанови и трябва да се повтори оценката на ЛКФИ в рамките на приблизително 3 седмици. Ако ЛКФИ не се е подобрила, или се е влошила повече, или ако се развие симптоматична застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН), трябва сериозно да се помисли за преустановяване на трастузумаб, освен ако не се прецени, че ползите за отделния пациент надхвърлят рисковете. Всички тези пациенти трябва да се изпратят за консултация с кардиолог и да се проследяват.

Пропуснати дози

Ако пациентът е пропуснал доза трастузумаб в рамките на една седмица или по-малко, обичайната поддържаща доза (при седмично лечение: 2 mg/kg; при схема на лечение през три седмици: 6 mg/kg) трябва да се приложи възможно най-скоро. Да не се изчаква следващия планиран цикъл. Следващите поддържащи дози трябва да се приложат съответно 7 дни или 21 дни по-късно в зависимост от това дали се използва седмична или съответно триседмична схема.

Ако пациентът е пропуснал доза трастузумаб в рамките на повече от една седмица, трябва да се приложи повторна натоварваща доза за приблизително 90 минути (при седмично лечение: 4 mg/kg; при схема на лечение през три седмици: 8 mg/kg) колкото е възможно по-скоро. Следващите поддържащи дози трастузумаб (седмична схема: 2 mg/kg; триседмична схема съответно 6 mg/kg) трябва да се приложат съответно 7 дни или 21 дни по-късно в зависимост от това дали се използва седмична или триседмична схема.

Специални популации

Не са провеждани специални фармакокинетични проучвания в старческа възраст, както и при такива с бъбречно или чернодробно увреждане. При популационен фармакокинетичен анализ е установено, че възрастта и бъбречното увреждане не влияят на разпределението на трастузумаб.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на трастузумаб в педиатричната популация.

Начин на приложение

Натоварващата доза трябва да се прилага под формата на 90-минутна интравенозна инфузия. Да не се прилага като интравенозна инжекция или болус. Трастузумаб интравенозна инфузия трябва да се прилага от медицински специалист с готовност за лечение на анафилаксия, като трябва да бъде осигурено оборудване за спешна помощ. Пациентите трябва да се наблюдават най-малко шест часа след началото на първата инфузия и два часа след началото на последващите инфузии за симптоми като треска и студени тръпки или други симптоми, свързани с инфузията (вж. точки 4.4 и 4.8). Прекъсването или забавянето на скоростта на вливане може да помогне за контролирането на такива симптоми.

Ако началната натоварваща доза се понася добре, последващите дози може да се прилагат за 30 минути.

За указания относно реконституирането на интравенозната лекарствена форма на трастузумаб преди приложение вижте точка 6.6.

Инфузионните сакове, използвани за прилагане на готовия продукт трастузумаб, трябва да бъдат без съдържание на DEHP.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към трастузумаб, миши протеини или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежка диспнея в покой, поради усложнения при напреднало злокачествено заболяване или пациенти, изискващи допълнително лечение с кислород.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се запишат.

Изследването за HER2 трябва да се извършва в специализирани лаборатории, които могат да осигурят адекватно валидиране на методите за изследване (вж. точка 5.1).

Понастоящем няма данни от клинични изпитвания за повторно лечение при пациенти с предшестваща експозиция на трастузумаб в адювантна среда.

Сърдечна дисфункция

Общи съображения

Пациентите, лекувани с трастузумаб, са изложени на повишен риск от развитие на ЗСН (Нюйоркската кардиологична асоциация - New York Heart Association [NYHA] Клас II-IV) или асимптомна сърдечна дисфункция. Тези събития са наблюдавани при пациенти, получаващи терапия с трастузумаб самостоятелно или в комбинация с паклитаксел или доцетаксел, особено след антрациклин (доксорубицин или епирубицин)-съдържаща химиотерапия. Те може да са умерени до тежки и са свързани със случаи с летален изход (вж. точка 4.8). Освен това е необходимо повишено внимание при лечение на пациенти с повишен сърдечен риск, напр. хипертония, документирана исхемична болест на сърцето, ЗСН, ЛКФИ < 55%, старческа възраст.

Всички кандидати за лечение със трастузумаб, но особено тези с предхождаща експозиция на антрациклини и циклофосфамид (АС), трябва да бъдат подложени на оценка на сърдечната функция на изходно ниво, включваща анамнеза и физикален статус, електрокардиограма (ЕКГ), ехокардиограма и/или радионуклидна вентрикулография с ЕКГ синхронизация в еквилибриум (MUGA сканиране), или ядрено-магнитен резонанс. Проследяването може да помогне за

идентифициране на пациентите, които развиват сърдечна дисфункция. Оценките на сърдечната функция, извършени на изходно ниво, трябва да се повтарят на всеки 3 месеца по време на лечението и на всеки 6 месеца след преустановяване на лечението до 24 месеца от последното приложение на трастузумаб. Преди да се вземе решение за лечение с трастузумаб, трябва да се направи внимателна оценка на съотношението риск/полза.

Трастузумаб може да персистира в кръвообращението до 7 месеца след спирането на лечението с Dazublys въз основа на популационен фармакокинетичен анализ на всички налични данни (вж. точка 5.2). Пациенти, които получават антрациклини след спирането на трастузумаб, вероятно са изложени на повишен риск от сърдечна дисфункция. По възможност, лекарите трябва да избягват терапия на базата на антрациклини до 7 месеца след спирането на трастузумаб. Ако се използват антрациклини, сърдечната функция на пациента трябва да се проследява внимателно.

Трябва да се обмисли формална кардиологична оценка при пациенти със сърдечносъдови проблеми след скрининга на изходно ниво. При всички пациенти трябва да се проследява сърдечната функция по време на лечението (напр. през 12 седмици). Проследяването може да помогне да се идентифицират пациентите, които развиват сърдечна дисфункция. При пациентите, които развият асимптомна сърдечна дисфункция, може да бъде от полза по-често проследяване (напр. през 6-8 седмици). Ако пациентите имат непрекъснато намаление на левокамерната функция, но остават асимптоматични, лекарят трябва да помисли за прекъсване на терапията, ако не е наблюдавана клинична полза от лечението с трастузумаб.

Безопасността при продължаване или подновяване на лечението с трастузумаб при пациенти, които имат сърдечна дисфункция, не е проучвана проспективно. Ако процентът на ЛКФИ се понижи с ≥ 10 пункта в сравнение с изходното ниво И под 50%, лечението трябва да се преустанови и трябва да се извърши повторна оценка на ЛКФИ приблизително след около 3 седмици. Ако ЛКФИ не се увеличи или ако се понижи още, или се развие симптоматична ЗСН, трябва много сериозно да се помисли за прекратяване на трастузумаб, освен ако не се прецени, че ползите за отделния пациент надхвърлят рисковете. Всички тези пациенти трябва да се изпратят за консултация с кардиолог и да се проследяват.

Ако по време на терапия с трастузумаб се развие симптоматична сърдечна недостатъчност, тя трябва да се лекува със стандартните лекарствени продукти за ЗСН. Повечето пациенти, развили ЗСН или асимптомна сърдечна дисфункция в основните клинични изпитвания, са се подобрили със стандартното лечение за ЗСН, състоящо се от инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитор) или ангиотензин-рецепторен блокер (АРБ) и бета-блокери. Повечето пациенти със сърдечни симптоми и данни за клинична полза от лечението с трастузумаб са продължили терапията без допълнителни клинични сърдечни събития.

Метастазирал рак на млечната жлеза

Трастузумаб и антрациклини не трябва да се прилагат едновременно в комбинация при МРМЖ.

Пациенти с МРМЖ, които преди това са получавали антрациклини, са изложени също на риск от сърдечна дисфункция при лечение с трастузумаб, въпреки че рискът е по-малък отколкото при едновременна употреба на трастузумаб и антрациклини.

Рак на млечната жлеза в ранен стадий

При пациенти с РРМЖ, сърдечната оценка, като направената на изходно ниво, трябва да се повтаря през 3 месеца по време на лечението и през 6 месеца след прекратяване на лечението, до 24 месеца от последното приложение на трастузумаб. При пациенти, получаващи химиотерапия, съдържаща антрациклин, се препоръчва допълнително проследяване и то трябва да се извършва ежегодно до 5 години от последното приложение на трастузумаб или по-дълго, ако се наблюдава постоянно намаляване на ЛКФИ.

Пациентите с анамнеза за миокарден инфаркт (МИ), стенокардия, изискваща медикаментозно лечение, анамнеза за или съществуваща ЗСН (NYHA Клас II –IV), ЛКФИ < 55%, друга кардиомиопатия, сърдечна аритмия, изискваща медикаментозно лечение, клинично значимо сърдечно клапно заболяване, лошо контролирана хипертония (подходяща е хипертония, контролирана със стандартно лечение) и хемодинамично ефективен перикарден излив, са изключени от основните клинични изпитвания за адювантно и неoadювантно лечение на РРМЖ с трастузумаб и поради това не може да се препоръча лечение при тези пациенти.

Адювантно лечение

Трастузумаб и антрациклини не трябва да се прилагат едновременно в комбинация при адювантнолечение.

При пациенти с РРМЖ е наблюдавано увеличение на честотата на симптоматичните и асимптоматичните сърдечни събития, когато трастузумаб е прилаган след химиотерапия, съдържаща антрациклини, в сравнение с приложение с несъдържащите антрациклини схеми на лечение с доцетаксел и карбоплатин, като то е било по-изразено, когато трастузумаб е прилаган едновременно с таксани в сравнение с приложението му след таксани. Независимо от използваната схема на лечение, повечето симптомни сърдечни събития се появяват през първите 18 месеца. В едно от проведените 3 основни клинични проучвания, при което е налице медиана на проследяване 5,5 години (BCIRG006), е наблюдавано продължително увеличение на кумулативната честота на симптоматични сърдечни или ЛКФИ събития при пациенти, получавали трастузумаб едновременно с таксан след терапия с антарциклини, до 2,37% в сравнение с приблизително 1% в двете групи със сравнителното лекарство (антрациклин плюс циклофосфамид, последвано от таксан и таксан, карбоплатин и трастузумаб).

Рисковите фактори за сърдечно събитие, установени при четири големи клинични проучвания за адювантно лечение, включват напреднала възраст (> 50 години), ниска ЛКФИ (< 55%) на изходно ниво, преди или след започване на лечение с паклитаксел, понижено на ЛКФИ с 10-15 пункта и предшестваща или едновременно употреба на антихипертензивни лекарствени продукти. При пациенти, получаващи трастузумаб след завършване на адювантната химиотерапия, рискът от сърдечна дисфункция е свързан с по-висока кумулативна доза антрациклин, приложена преди започване на лечението с трастузумаб и с индекс на телесна маса (BMI) > 25 kg/m².

Неoadювантно-адювантно лечение

При пациенти с РРМЖ, подходящи за неoadювантно-адювантно лечение, трастузумаб трябва да се прилага едновременно с антрациклини само при болни, които не са лекувани с химиотерапия, и само със схеми на лечение с антрациклини в ниски дози, т.е. максимални кумулативни дози на доксорубицин 180 mg/m² или епирубицин 360 mg/m².

Ако пациентите са лекувани едновременно с пълен курс на ниски дози антрациклини и трастузумаб при неoadювантни условия, не трябва да се прилага допълнителна цитотоксична химиотерапия след операцията. При други ситуации, решението относно необходимостта от допълнителна цитотоксична химиотерапия се определя въз основа на индивидуални фактори.

Опитът при едновременно приложение на трастузумаб в схеми с ниски дози на антрациклини понастоящем е ограничен до две изпитвания (MO16432 и BO22227).

В основното изпитване MO16432, трастузумаб е прилаган едновременно с неoadювантна химиотерапия, съдържаща три цикъла с доксорубицин (кумулативна доза 180 mg/m²).

Честотата на симптоматична сърдечна дисфункция е 1,7% в групата на трастузумаб.

В основното проучване BO22227, трастузумаб е прилаган едновременно с неoadювантна химиотерапия, която съдържа четири цикъла с епирубицин (кумулативна доза 300 mg/m²); при

медиана на проследяване, надхвърляща 70 месеца, честотата на сърдечна недостатъчност/застойна сърдечна недостатъчност е 0,3% в групата на трастузумаб за интравенозно приложение.

Реакции, свързани с инфузията (Infusion-related reactions, IRRs) и свръхчувствителност

Има съобщения за сериозни IRRs към инфузията с трастузумаб, включително диспнея, хипотония, хрипове, хипертония, бронхоспазм, надкамерна тахикардия, намалена сатурация на кислорода, анафилаксия, респираторен дистрес, уртикария и ангиоедем (вж. точка 4.8). Може да се използва премедикация за намаляване на риска от тези събития. Повечето от тези събития възникват по време или до 2,5 часа след началото на първата инфузия. При възникване на реакция към инфузията, инфузията трябва да се преустанови или да се забави скоростта на вливане и пациентът трябва да се наблюдава до отзвучаване на симптомите (вж. точка 4.2). Тези симптоми може да се лекуват с аналгетик/антипиретик, като напр. меперидин или парацетамол, или антихистамин, като напр. дифенхидрамин. При повечето от пациентите симптомите отзвучават и след това инфузиите с трастузумаб продължават. Сериозните реакции са лекувани успешно с поддържаща терапия, напр. кислород, бета-агонисти и кортикостероиди. В редки случаи тези реакции са свързани с клиничен ход, завършващ с летален изход. Пациентите, получили диспнея при покой поради усложнения от напреднало злокачествено заболяване и съпътстващи заболявания, може да са изложени на повишен риск от летален изход на реакция към инфузията. Поради това, тези пациенти не трябва да се лекуват с трастузумаб (вж. точка 4.3).

Съобщава се също за начално подобрение, последвано от клинично влошаване и късни реакции с бързо клинично влошаване. Случаи с летален изход са възниквали в рамките на часове и до една седмица след инфузията. В много редки случаи пациентите са получавали начални симптоми, свързани с инфузията и белодробни симптоми повече от шест часа след началото на инфузията с трастузумаб. Пациентите трябва да се предупредят за възможността за такова късно начало и трябва да се инструктират да се свържат веднага с лекуващия си лекар при възникване на тези симптоми.

Белодробни събития

Тежки белодробни събития се съобщават при употребата на трастузумаб в постмаркетингови условия (вж. точка 4.8). Понякога тези събития са с летален изход. Освен това се съобщават случаи на интерстициална белодробна болест, включително белодробни инфилтрати, синдром на остър респираторен дистрес, пневмония, пневмонит, плеврален излив, респираторен дистрес, остър белодробен оток и дихателна недостатъчност. Рисковите фактори, свързани с интерстициална белодробна болест, включват предшестващо или едновременно лечение с други антинеопластични средства, за които е известно, че са свързани с това заболяване, напр. таксани, гемцитабин, винорелбин и лъчетерапия. Тези събития може да възникнат като част от реакция, свързана с инфузията, или да имат късно начало. Пациентите, получили диспнея при покой поради усложнения от авансирало злокачествено заболяване и съпътстващи заболявания, може да са изложени на повишен риск от белодробни събития. Поради това тези пациенти не трябва да се лекуват с трастузумаб (вж. точка 4.3). Трябва да се внимава за пневмонити, особено при пациенти, лекувани едновременно с таксани.

Натрий

Dazublys съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

полисорбат 20

Това лекарство съдържа 0,6 mg или 1,7 mg полисорбат 20 във всеки 150 mg/флакон или 420 mg/флакон, които са еквивалентни съответно на 0,6 mg/60 kg/7,4 ml или 1,7 mg/60 kg/20,8 ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействия. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия между трастузумаб и едновременно прилаганите лекарствени продукти, използвани в клиничните изпитвания.

Ефект на трастузумаб върху фармакокинетиката на други антинеопластични средства

Фармакокинетичните данни от клиничните проучвания BO15935 и M77004 при жени с HER2-положителен метастазирал рак на млечната жлеза предполагат, че експозицията на паклитаксел и доксорубицин (и техните главни метаболити 6- α хидроксил-паклитаксел, POH, и доксорубицинол, DOL) не се променя при наличие на трастузумаб (натоварваща доза 8 mg/kg или 4 mg/kg i.v., последвано съответно от 6 mg/kg веднъж на 3 седмици i.v. или 2 mg/kg веднъж седмично i.v.).

Трастузумаб обаче може да повиши общата експозиция на един от метаболитите на доксорубицин (7-дезоксидохсорубицин, D7D). Биоактивността на D7D и клиничното значение на повишението на този метаболит не са ясни.

Данните от клиничното проучване JP16003, проучване на трастузумаб с едно рамо (4 mg/kg i.v. натоварваща доза и 2 mg/kg i.v. седмично) и доцетаксел (60 mg/m² i.v.) при жени от японски произход с HER2-положителен МРМЖ, предполагат, че едновременното приложение на трастузумаб няма ефект върху фармакокинетиката на единична доза доцетаксел. Клиничното проучване JP19959 е подпроучване на BO18255 (ToGA), проведено при пациенти от японски произход - мъже и жени с авансирал рак на стомаха, за изследване на фармакокинетиката на капецитабин и цисплатин при приложение със или без трастузумаб. Резултатите от това подпроучване предполагат, че експозицията на биоактивните метаболити (напр. 5-FU) на капецитабин не се повлиява от едновременната употреба на цисплатин или на цисплатин плюс трастузумаб. Самият капецитабин обаче показва по-високи концентрации и по-продължителен полуживот, когато се комбинира с трастузумаб. Данните предполагат също, че фармакокинетиката на цисплатин не се повлиява от едновременната употреба на капецитабин или на капецитабин плюс трастузумаб.

Фармакокинетичните данни от проучване H4613g/GO01305 при пациенти с метастазирал или локално авансирал неоперабилен HER2-положителен рак показват, че трастузумаб не повлиява фармакокинетиката на карбоплатин.

Ефект на антинеопластичните средства върху фармакокинетиката на трастузумаб

При сравнение на симулирани серумни концентрации след монотерапия с трастузумаб (4 mg/kg натоварваща доза/2 mg/kg i.v. веднъж седмично) и наблюдавани серумни концентрации при жени от японски произход с HER2-положителен МРМЖ (клинично проучване JP16003) не са установени данни за фармакокинетичен ефект на едновременно прилаган доцетаксел върху фармакокинетиката на трастузумаб.

Сравнението на фармакокинетичните резултати от две клинични проучвания фаза II (BO15935 и M77004) и едно клинично проучване фаза III (H0648g), при което пациентите са били лекувани едновременно с трастузумаб и паклитаксел, и две клинични проучвания фаза II, при които трастузумаб е прилаган като монотерапия (W016229 и MO16982) при жени с HER2-положителен МРМЖ показва, че индивидуалните и средните минимални серумни концентрации на трастузумаб варират в клиничните проучвания и между тях, но няма категоричен ефект от едновременното приложение на паклитаксел върху фармакокинетиката на трастузумаб. Сравняването на фармакокинетичните данни на трастузумаб от проучване M77004, при което жени с HER2-положителен МРМЖ са били лекувани едновременно с трастузумаб, паклитаксел и доксорубицин, с фармакокинетичните данни на трастузумаб в проучвания, при които трастузумаб е прилаган като монотерапия (H0649g) или в комбинация с

антрациклини плюс циклофосфамид или паклитаксел (проучване H0648g), предполага липса на ефект на доксорубицин и паклитаксел върху фармакокинетиката на трастузумаб.

Фармакокинетичните данни от проучване H4613g/GO01305 показват, че карбоплатин не повлиява фармакокинетиката на трастузумаб.

Едновременното приложение на анастрозол изглежда не повлиява фармакокинетиката на трастузумаб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечение с трастузумаб и в продължение на 7 месеца след завършване на лечението (вж. точка 5.2).

Бременност

Проведени са проучвания върху репродукцията при дългоопашати макаци, с дози до 25 пъти по-високи от седмичната поддържаща доза при хора от 2 mg/kg трастузумаб за интравенозно приложение и няма данни за увреждане на фертилитета или фетуса.

Наблюдавано е преминаване през плацентата на трастузумаб в началния (20-50 гестационни дни) и късния (120-150 гестационни дни) период от феталното развитие. Не е известно дали трастузумаб може да увреди репродуктивната способност. Тъй като проучванията върху репродукцията при животни не винаги имат прогностична стойност за определяне на отговора при хора, трастузумаб трябва да се избягва по време на бременност, освен ако потенциалната полза за майката надхвърля потенциалния риск за фетуса.

В постмаркетингови условия има съобщения за нарушено фетално бъбречно развитие и/или функционално нарушение във връзка с олигохидрамнион, някои от които са свързани с летална белодробна хипоплазия на плода, при бременни жени, получавали трастузумаб. Жените, които забременеят, трябва да се информират за възможността от увреждане на плода. Ако бременна жена се лекува със трастузумаб, или ако пациентката забременее, докато получава трастузумаб или до 7 месеца след последната доза трастузумаб, желателно е да се провежда внимателно наблюдение от мултидисциплинарен екип.

Кърмене

Проучване, проведено при дългоопашати макаци с дози до 25 пъти по-високи от седмичната поддържаща доза при хора от 2 mg/kg трастузумаб за интравенозно приложение от ден 120 до ден 150 на бременността, показва, че трастузумаб се секретира в кърмата след раждане. Експозицията на трастузумаб *in utero* и наличието на трастузумаб в серума на новородени маймуни не е съпроводено с нежелани ефекти върху растежа или развитието от раждането до навършване на 1-месечна възраст. Не е известно дали трастузумаб се секретира в кърмата. Тъй като човешки IgG1 се секретира в кърмата, а потенциалът за увреждане на кърмачето не е известен, жените не трябва да кърмят по време на лечение с трастузумаб и в продължение на 7 месеца след приложение на последната доза.

Фертилитет

Липсват данни относно фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Dazublys повлиява в малка степен на способността за шофиране и работа с машини (вж. точка

4.8). По време на лечението с трастузумаб може да възникнат замайване и сънливост (вж. точка 4.8). Пациенти, които имат симптоми, свързани с инфузията (вж. точка 4.4), трябва да се съветват да се въздържат от шофиране или работа с машини до отзвучаване на симптомите.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Сред най-сериозните и/или чести нежелани реакции, съобщавани при употребата на трастузумаб (лекарствена форма за интравенозно приложение) досега, са сърдечна дисфункция, реакции, свързани с инфузията, хематотоксичност (особено неутропения), инфекции и белодробни нежелани реакции.

Табличен списък на нежеланите реакции

В тази точка са използвани следните категории за честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/1\,0000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/1\,0000$), неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

В Таблица 1 са представени нежелани реакции, съобщени във връзка с употребата на трастузумаб за интравенозно приложение самостоятелно или в комбинация с химиотерапия по време на основните клинични изпитвания и при постмаркетингови условия.

Всички включени термини се основават на най-високия процент, наблюдаван по време на основните клинични изпитвания. Освен това, термините, съобщени при постмаркетингови условия, са включени в Таблица 1.

Таблица 1 Нежелани ефекти, съобщени при интравенозна монотерапия с трастузумаб или в комбинация с химиотерапия в основните клинични изпитвания (N = 8 386) и в постмаркетинговата употреба.

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Инфекции и инфестации	Инфекция	Много чести
	Назофарингит	Много чести
	Неутропеничен сепсис	Чести
	Цистит	Чести
	Грип	Чести
	Синузит	Чести
	Кожна инфекция	Чести
	Ринит	Чести
	Инфекция на горните дихателни пътища	Чести
	Инфекция на пикочните пътища	Чести
	Фарингит	Чести
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Прогресия на злокачествена неоплазма	С неизвестна честота
	Прогресия на неоплазма	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Фебрилна неутропения	Много чести
	Анемия	Много чести
	Неутропения	Много чести
	Намален брой бели кръвни клетки/левкопения	Много чести
	Тромбоцитопения	Много чести
	Хипопротромбинемия	С неизвестна честота
	Имунна тромбоцитопения	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Чести
	⁺ Анафилактична реакция	Редки

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
	⁺ Анафилактичен шок	Редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Намалено тегло/загуба на тегло	Много чести
	Анорексия	Много чести
	Синдром на туморен разпад	С неизвестна честота
	Хиперкалиемия	С неизвестна честота
Психични нарушения	Безсъние	Много чести
	Тревожност	Чести
	Депресия	Чести
Нарушения на нервната система	¹ Тремор	Много чести
	Замайване	Много чести
	Главоболие	Много чести
	Парестезии	Много чести
	Дисгеузия	Много чести
	Периферна невропатия	Чести
	Хипертония	Чести
	Сънливост	Чести
Нарушения на очите	Конюнктивит	Много чести
	Засилено слъзоотделяне	Много чести
	Сухота в очите	Чести
	Оток на папилата	С неизвестна честота
	Кръвоизлив в ретината	С неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Глухота	Нечести
Сърдечни нарушения	¹ Понижено кръвно налягане	Много чести
	¹ Повишено кръвно налягане	Много чести
	¹ Неравномерна сърдечна дейност	Много чести
	¹ Сърдечно мъждене	Много чести
	Намалена фракция на изтласкване*	Много чести
	⁺ Сърдечна недостатъчност (застойна)	Чести
	⁺ ¹ Надкамерна тахикардия	Чести
	Кардиомиопатия	Чести
	¹ Палпитации	Чести
	Перикардиален излив	Нечести
	Кардиогенен шок	С неизвестна честота
	Наличен галопиращ ритъм	С неизвестна честота
Съдови нарушения	Горещи вълни	Много чести
	⁺ ¹ Хипотония	Чести
	Вазодилатация	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	⁺ Диспнея	Много чести
	Кашлица	Много чести
	Епистаксис	Много чести
	Ринорея	Много чести
	⁺ Пневмония	Чести
	Астма	Чести
	Нарушение на белите дробове	Чести
	⁺ Плеврален излив	Чести
	⁺ ¹ Хрипове	Нечести
	Пневмонит	Нечести
	⁺ Белодробна фиброза	С неизвестна честота
	⁺ Респираторен дистрес	С неизвестна честота
	⁺ Дихателна недостатъчност	С неизвестна честота
	⁺ Белодробна инфилтрация	С неизвестна честота
	⁺ Остър белодробен оток	С неизвестна честота
	⁺ Остър респираторен дистрес синдром	С неизвестна честота
	⁺ Бронхоспазм	С неизвестна честота
	⁺ Хипоксия	С неизвестна честота
	⁺ Намалена сатурация на кислорода	С неизвестна честота
	Ларингеален оток	С неизвестна честота
	Ортопнея	С неизвестна честота

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Стомашно-чревни нарушения	Белодробен оток	С неизвестна честота
	Интерстициална белодробна болест	С неизвестна честота
	Диария	Много чести
	Повръщане	Много чести
	Гадене	Много чести
	¹ Подуване на устните	Много чести
	Коремна болка	Много чести
	Диспепсия	Много чести
	Запек	Много чести
	Стоматит	Много чести
Хепатобилиарни нарушения	Хемороиди	Чести
	Сухота в устата	Чести
	Хепатоцелуларно увреждане	Чести
	Хепатит	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Болезненост на черния дроб	Чести
	Жълтеница	Редки
	Еритема	Много чести
	Обрив	Много чести
	¹ Подуване на лицето	Много чести
	Алоpecia	Много чести
	Нарушение на ноктите	Много чести
	Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия	Много чести
	Акне	Чести
	Сухота на кожата	Чести
	Екхимоза	Чести
	Хиперхидроза	Чести
	Макулопапулозен обрив	Чести
	Сърбеж	Чести
	Чупливост на ноктите	Чести
	Дерматит	Чести
	Уртикария	Нечести
	Ангиедем	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	Много чести
	¹ Мускулна скованост	Много чести
	Миалгия	Много чести
	Артрит	Чести
	Болка в гърба	Чести
	Болка в костите	Чести
	Мускулни спазми	Чести
	Болка в шията	Чести
	Болка в крайниците	Чести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречно нарушение	Чести
	Мембранозен гломерулонефрит	С неизвестна честота
	Гломерулонефропатия	С неизвестна честота
	Бъбречна недостатъчност	С неизвестна честота
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период	Олигохидрамнион	С неизвестна честота
	Бъбречна хипоплазия	С неизвестна честота
	Белодробна хипоплазия	С неизвестна честота
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Възпаление на гърдата/мастит	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Много чести
	Болка в гърдите	Много чести
	Студени тръпки	Много чести
	Умора	Много чести
	Грипоподобни симптоми	Много чести

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
	Реакция, свързана с инфузията	Много чести
	Болка	Много чести
	Пирексия	Много чести
	Възпаление на лигавиците	Много чести
	Периферен оток	Много чести
	Неразположение	Чести
	Оток	Чести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Контузия	Чести

+ Обозначава нежелани реакции, съобщени във връзка с летален изход.

1 Обозначава нежелани реакции, които се съобщават предимно във връзка с реакциите, свързани с инфузията. Няма отделни проценти за тях.

* Наблюдавано при комбинирана терапия след антрациклини и в комбинация с таксани.

Описание на избрани нежелани реакции

Сърдечна дисфункция

Застойната сърдечна недостатъчност (NYHA Клас II-IV) е честа нежелана реакция, свързана с употребата на трастузумаб, като е била свързана с летален изход (вж. точка 4.4). При пациенти, лекувани с трастузумаб, са наблюдавани признаци и симптоми на сърдечна дисфункция, като напр. диспнея, ортопнея, засилена кашлица, белодробен оток, S3 галоп или намалена камерна фракция на изтласкване (вж. точка 4.4).

В 3 основни клинични изпитвания с адювантно приложение на трастузумаб, прилаган в комбинация с химиотерапия, честотата на сърдечна дисфункция степен 3/4 (по-специално симптоматична застойна сърдечна недостатъчност) е подобна при пациенти, на които е прилагана само химиотерапия (т.е. не са получавали трастузумаб), и при болни, на които е прилаган трастузумаб последователно след таксан (0,3-0,4%). Честотата е най-висока при пациенти, на които е прилаган трастузумаб едновременно с таксан (2,0%). При неоадювантно лечение опитът с едновременно приложение на трастузумаб и схема с ниска доза антрациклин е ограничен (вж. точка 4.4).

Когато трастузумаб е прилаган след завършване на адювантна химиотерапия, сърдечна недостатъчност Клас III-IV по NYHA е наблюдавана при 0,6% от пациентите в рамките на една година на приложение след медиана на проследяване 12 месеца. В проучване BO16348, след медиана на проследяване 8 години, честотата на тежка ЗСН (NYHA Клас III и IV) в групата на лечение с трастузумаб за 1 година е 0,8%, а честотата на лека симптоматична и асимптоматична левокамерна дисфункция е 4,6%.

Обратимостта на тежката ЗСН (определена като поредица от най-малко две последователни стойности на ЛКФИ $\geq 50\%$ след събитието) е очевидна при 71,4% от пациентите, лекувани с трастузумаб. Установена е обратимост на леката симптоматична и асимптоматична левокамерна дисфункция при 79,5% от пациентите. Приблизително 17% от събитията, свързани със сърдечна дисфункция са настъпили след завършване на лечението с трастузумаб.

В основните клинични изпитвания с трастузумаб за интравенозно приложение при метастатично заболяване честотата на сърдечна дисфункция варира между 9% и 12%, когато се комбинира с паклитаксел, в сравнение с 1% – 4% при самостоятелно приложение на паклитаксел. При монотерапия честотата е 6% – 9%. Най-високата честота на сърдечна дисфункция е наблюдавана при пациенти, получаващи трастузумаб едновременно с антрациклин/циклофосфамид (27%), и е била значимо по-висока, отколкото при самостоятелно приложение на антрациклин/циклофосфамид (7% – 10%). При едно последващо клинично изпитване с проспективно наблюдение на сърдечната функция, честотата на симптоматична ЗСН е 2,2% при пациентите, получаващи трастузумаб и доцетаксел, в сравнение с 0% при пациентите, получаващи доцетаксел самостоятелно. Повечето от пациентите (79%), които са

развили сърдечна дисфункция в тези клинични изпитвания, са получили подобрение след стандартно лечение за ЗСН.

Реакции към инфузията, алергичноподобни реакции и реакции на свръхчувствителност

Изчислено е, че приблизително 40% от пациентите, лекувани с трастузумаб, ще получат реакции, свързани с инфузията, под някаква форма. Повечето от реакциите, свързани с инфузията, обаче са леки до умерени по интензитет (степенуваща система на NCI-CTC) и имат тенденция за възникване рано по време на лечението, т.е. по време на инфузии една, две и три, като честотата намалява при последващите инфузии. Реакциите включват студени тръпки, фебрилитет, диспнея, хипотония, хрипове, бронхоспазм, тахикардия, намалена кислородна сатурация, респираторен дистрес, обрив, гадене, повръщане и главоболие (вж. точка 4.4). Честотата на реакциите, свързани с инфузията, от всички степени варира между клиничните проучвания в зависимост от показанието, методологията на събиране на данните и от това дали трастузумаб е прилаган едновременно с химиотерапия или като монотерапия.

Тежки анафилактични реакции, изискващи незабавна намеса, може да възникнат обикновено по време на първата или втората инфузия на трастузумаб (вж. точка 4.4), като са били свързани с летален изход.

В изолирани случаи са наблюдавани анафилактоидни реакции.

Хематотоксичност

Фебрилна неутропения, левкопения, анемия, тромбоцитопения и неутропения възникват много често. Честотата на възникване на хипопротромбинемия не е известна. Рискът от неутропения може да е леко повишен, когато трастузумаб се прилага с доцетаксел след терапия с антрациклини.

Белодробни събития

Тежки белодробни нежелани реакции възникват във връзка с употребата на трастузумаб, като са били свързани с летален изход. Те включват, но не се ограничават с белодробни инфилтрати, синдром на остър респираторен дистрес, пневмония, пневмонит, плеврален излив, респираторен дистрес, остър белодробен оток и дихателна недостатъчност (вж. точка 4.4).

Подробности за мерките за минимизиране на риска, съответстващи на Плана за управление на риска в ЕС, са представени в (точка 4.4) Предупреждения и предпазни мерки.

Имуногенност

В проучването при неoadювантно-адювантно лечение на РРМЖ (BO22227), при медиана на проследяване, надхвърляща 70 месеца, 10,1% (30/296) от пациентите, лекувани с трастузумаб интравенозно, са развили антитела спрямо трастузумаб. Неутрализиращи антитела, насочени срещу трастузумаб, се откриват в пробите след изходното ниво при 2 от 30 пациенти в рамото с трастузумаб интравенозно.

Клиничното значение на тези антитела не е известно. Наличието на антитела, насочени срещу трастузумаб, не повлиява фармакокинетиката, ефикасността (определена от патологичния пълен отговор [pCR] и преживяемостта без събития [EFS]), и безопасността, определена от появата на реакции, свързани с приложението (РСП) на трастузумаб за интравенозно приложение.

Няма данни за имуногенност на трастузумаб при рак на стомаха.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения

продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма опит с предозиране при хора по време на клиничните изпитвания. По време на клиничните изпитвания не са прилагани самостоятелно единични дози трастузумаб по-високи от 10 mg/kg. В клинично изпитване при пациенти с метастазирал рак на стомаха е проучена схемата приложение на поддържаща доза 10 mg/kg на три седмици (q3w) след натоварваща доза от 8mg/kg. Дози до това ниво са се понасяли добре.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антители, АТС код: L01FD01.

Дазублис е биоподобен лекарствен продукт. Подробна информация е налична на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Трастузумаб е рекомбинантно хуманизирано IgG1 моноклонално антитяло срещу рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор (HER2). Прекомерната експресия на HER2 се наблюдава при 20% - 30% от случаите на първичен рак на млечната жлеза. Проучванията на честотата на HER2-позитивност при рак на стомаха с помощта на имуохистохимия (ИНС) и флуоресцентна хибридизация *in situ* (FISH) или с хромогенна хибридизация *in situ* (CISH) са показали, че HER2 позитивността варира в широки граници от 6,8% до 34,0% за ИНС и 7,1% до 42,6% за FISH. Проучванията показват, че пациенти с рак на млечната жлеза със свръхекспресия на HER2 са със скъсен период на преживяемост без симптоми на болестта в сравнение с пациентите без прекомерна експресия на HER2. Екстрацелуларната област на рецептора (ECD, p105) може да се отдели в кръвообращението и да се измери в серумни проби.

Механизъм на действие

Трастузумаб се свързва специфично с висок афинитет със субдомейн IV, региона на екстрацелуларния домейн на HER2, който е разположен в непосредствена близост до мембраната. Свързването на трастузумаб с HER2 инхибира лиганд-независимите сигнали на HER2 и предотвратява протеолитичното разцепване на екстрацелуларния му домейн, активиращ механизъм на HER2. Установено е, както при анализи *in vitro*, така и при животни, че трастузумаб потиска пролиферацията на човешки туморни клетки, които прекомерно експресират HER2. Освен това, трастузумаб е мощен медиатор на антитяло-зависимата клетъчно медирана цитотоксичност (ADCC). Установено е, че *in vitro* трастузумаб-медираната ADCC преференциално се осъществява върху HER2 свръхекспресиращи ракови клетки в сравнение с ракови клетки, които нямат свръхекспресия на HER2.

Установяване на свръхекспресия на HER2 или амплификация на HER2 гена

Установяване на свръхекспресия на HER2 или амплификация на HER2 гена при рак на млечната жлеза

Трастузумаб трябва да се използва само при пациенти с тумори със свръхекспресия на HER2 или с генна амплификация на HER2, установена чрез точен и валидиран тест. Установяването на свръхекспресия на HER2 трябва да се извърши с имуохистохимичен (ИНС) метод на оценка върху фиксирани туморни блокчета (вж. точка 4.4). Амплификация на HER2 гена трябва да се установи чрез флуоресцентна хибридизация *in situ* (FISH) или хромогенна хибридизация *in situ*

(CISH) на фиксирани туморни блокчета. Пациентите са подходящи за лечение с трастузумаб, само ако покажат силна свръхекспресия на HER2, описана като оценка 3+ по IHC, или при положителен резултат от FISH или CISH.

За да се получат точни и възпроизводими резултати, изследването трябва да се провежда в специализирана лаборатория, която може да осигури валидиране на метода на изследване.

Препоръчва се следната точкова система за оценка на IHC оцветяване, както е посочено в Таблица 2:

Таблица 2: Препоръчителна точкова система за оценка на IHC оцветяване при рак на млечната жлеза

Стойност	Оцветяване	Оценка на прекомерната експресия на HER2
0	Не се наблюдава оцветяване или мембранно оцветяване при < 10% от туморните клетки.	Отрицателна
1+	Слабо/едва забележимо оцветяване на мембраните се наблюдава при > 10% от туморните клетки. Частично е оцветена само мембраната на клетките.	Отрицателна
2+	Наблюдава се слабо до умерено пълно оцветяване на мембраната при > 10% от туморните клетки.	Двусмислена
3+	Наблюдава се силно пълно оцветяване на мембраната при > 10% от туморните клетки.	Положителна

Обикновено FISH се счита положителна, ако съотношението на броя на копията на HER2 гена в една туморна клетка към броя на копията в хромозома 17 е по-голямо или равно на 2 или, ако има повече от 4 копия на гена HER2 в една туморна клетка, ако не се прилага контрола с хромозома 17.

Обикновено CISH се счита положителна, ако в над 50% от туморните клетки има повече от 5 копия на ген HER2 в едно ядро.

За пълни указания върху провеждането на теста и интерпретацията на резултатите, моля, направете справка с листовките на валидираните FISH и CISH тестове. Официалните препоръки за изследване на HER2 също може да се използват.

При всеки друг метод, който може да се използва за оценка на протеина HER2 или генната експресия, анализите трябва да се извършват само в лаборатории, осигуряващи адекватно съвременно провеждане на валидирани методи. Такива методи трябва да са определено точни и достатъчно акуратни, за да могат да покажат прекомерната експресия на HER2 и трябва да може да се направи разлика между умерена (съответстваща на 2+) и силно изразена (съответстваща на 3+) прекомерна експресия на HER2.

Установяване на свръхекспресия на HER2 или амплификация на HER2 гена при рак настомаха

Само точен и валидиран тест трябва да се използва за откриване на *свръхекспресия на HER2* или *амплификация на HER2* гена. IHC се препоръчва като първи начин на тестване, а в случаи, при които е необходим и статус на HER2 генна амплификация, трябва да се използва или подсилена със сребро *in situ* хибридизация (SISH), или FISH метод. Препоръчва се обаче при SISH метода да има възможност за успоредна оценка на хистологията и морфологията на тумора. За да се осигури валидиране на тестовите и получаване на точни и възпроизводими резултати, изследването на HER2 трябва да се извърши в лаборатория с обучен персонал. Пълни указания относно провеждане на теста и интерпретация на резултатите трябва да се вземат от листовката на продуктовата информация, предоставяна с използваните HER2 тестове.

В изпитването ToGA (BO18255), пациенти с IHC3+ или FISH положителни тумори са определени като HER2-положителни и затова са включени в изпитването. Въз основа на резултатите от клиничното изпитване, полезните ефекти се ограничават до пациенти с по-високо ниво на свръхекспресия на HER2 протеина, определен с 3+ точки при IHC или 2+ точки при IHC и положителен FISH резултат.

В едно проучване със сравняване на методите (проучване D008548) е наблюдавана висока степен на съответствие (> 95%) при SISH и FISH методите за откриване на HER2 генна амплификация при пациенти с рак на стомаха.

Свръхекспресия на HER2 трябва да се установи чрез изследване с имунохистохимичен метод (IHC) на фиксирани туморни блокчета; HER2 генната амплификация трябва да се открие с помощта на *in situ* хибридизация, използвайки SISH или FISH на фиксирани туморни блокчета.

Препоръчва се следната точкова система за оценка на начините на оцветяване по IHC, както е посочено в Таблица 3:

Таблица 3: Препоръчителна точкова система за оценка на начините на оцветяване по IHC при рак на стомаха

Стойност	Хирургическа проба – начин на оцветяване	Проба от биопсията – начин на оцветяване	Оценка на свръхекспресията на HER2
0	Липса на реактивност или на мембранна реактивност при < 10% от туморните клетки.	Липса на реактивност или на мембранна реактивност във всички туморни клетки.	Отрицателна
1+	Слаба/едва доловима мембранна реактивност при ≥ 10% от туморните клетки;клетките са реактивни само в част от мембраната си.	Клъстер от туморни клетки със слаба/едва доловима мембранна реактивност, независимо от процента на оцветени туморни клетки.	Отрицателна
2+	Слаба до умерена пълна, базолатерална или латерална мембранна реактивност при ≥ 10% от туморните клетки.	Клъстер от туморни клетки със слаба до умерена пълна, базолатерална или латерална мембранна реактивност, независимо от процента на оцветени туморни клетки.	Двусмислена
3+	Силна пълна базолатералнаили латерална мембранна активност при ≥ 10% от туморните клетки.	Клъстер от туморни клетки със силна пълна базолатералнаили латерална мембранна активност, независимо от процента на оцветени туморни клетки.	Положителна

По принцип, SISH или FISH се считат за положителни, ако съотношението на броя на генните копия на HER2 на една туморна клетка към броя на копията на хромозома 17 е по-голям или равен на 2.

Клинична ефикасност и безопасност

Метастазирал рак на млечната жлеза

Трастузумаб е използван в клинични изпитвания като монотерапия при пациенти с МРМЖ със свръхекспресия на HER2, които са лекувани неуспешно с една или повече схеми на химиотерапия за метастазиралото заболяване (трастузумаб самостоятелно).

Трастузумаб е използван също и в комбинация с паклитаксел или доцетаксел за лечение на пациенти, които не са лекувани за метастазиралото заболяване. Пациентите, които преди това са получавали адювантна химиотерапия на базата на антрациклини, са лекувани с паклитаксел

(175 mg/m² в инфузия с продължителност 3 часа) със или без трастузумаб. В основното клинично изпитване на доцетаксел (100 mg/m² в инфузия с продължителност 1 час) със или без трастузумаб, 60% от пациентите са получавали преди това адювантна химиотерапия на базата на антрациклини. Пациентите са лекувани с трастузумаб до прогресия на заболяването.

Ефикасността на трастузумаб в комбинация с паклитаксел при пациенти, които не са получавали преди това адювантна химиотерапия на базата на антрациклини, не е проучвана. Трастузумаб плюс доцетаксел обаче е ефикасен при болните, независимо дали са получавали преди това адювантна химиотерапия на базата на антрациклини.

При теста за свръхекспресия на HER2, използван за оценка на пригодността на пациентите за участие в основните клинични изпитвания с трастузумаб монотерапия и трастузумаб плюс паклитаксел, е използвано имунохистохимично оцветяване за HER2 на фиксиран материал от тумори на млечната жлеза с миши моноклонални антитела CB11 и 4D5. Тези тъкани са фиксирани във формалин или фиксиращ разтвор на Bouin. Този изследователски метод, приложен в клиничното изпитване, е извършван в централна лаборатория, използваща скала от 0 до 3+. Пациентите с оцветяване 2+ или 3+ са включвани, а тези с оцветяване 0 или 1+ са изключвани от клиничните изпитвания. Над 70% от пациентите, включени в клиничните изпитвания, са имали свръхекспресия 3+. Данните показват, че благоприятните ефекти са повече при пациентите с по-високо ниво на свръхекспресия на HER2 (3+).

Основният тест-метод, използван за определяне на наличието на HER2 в основното клинично изпитване на доцетаксел, със или без трастузумаб, е имунохистохимичен. По-малка част от болните са тествани с метода на флуоресцентна *in-situ* хибридизация (FISH). В това клинично изпитване, 87% от включените пациенти са имали заболяване IHC3+, а 95% са имали заболяване IHC3+ и/или FISH-положително.

Седмична схема на приложение при метастазирал рак на млечната жлеза

В Таблица 4 са обобщени резултатите за ефикасност при проучвания с монотерапия и комбинирано лечение:

Таблица 4: Резултати за ефикасност от проучванията с монотерапия и комбинирана терапия

Показател	Монотерапия Трастузумаб ¹ N = 172	Комбинирана терапия			
		Трастузумаб плюс паклитаксел ² N = 68	Паклитаксел ² N = 77	Трастузумаб плюс доцетаксел ³ N = 92	Доцетаксел ³ N = 94
Честота на отговор (95% доверителен интервал)	18% (13 - 25)	49% (36 - 61)	17% (9 - 27)	61% (50 - 71)	34% (25 - 45)
Медиана на продължителността на отговора (месеци) (95% доверителен интервал)	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)
Медиана на ТТР (месеци) (95% доверителен интервал)	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)
Медиана на преживяемостта (месеци) (95% доверителен интервал)	16,4 (12,3 – не)	24,8 (18,6 - 33,7)	17,9 (11,2 - 23,8)	31,2 (27,3 - 40,8)	22,74 (19,1 - 30,8)

ТТР = време до прогресия; “не” означава, че не е било възможно да се определи или още не е достигнат този момент.

¹ Проучване N0649g: IHC3+ субпопулация пациенти

² Проучване N0648g: IHC3+ субпопулация пациенти

³ Проучване M77001: Пълен набор изследвания (намерение за лечение), резултати от 24 месеца.

Комбинирано лечение с трастузумаб и анастрозол

Проучвано е приложението на трастузумаб в комбинация с анастрозол за лечение от първа линия на МРМЖ при пациенти в постменопауза със свръхекспресия на HER2, положителни за хормонални рецептори (напр. естрогенни рецептори (ER) и/или прогестеронови рецептори (PR)). Преживяемостта без прогресия на заболяването е двойно по-голяма в рамото с трастузумаб плюс анастрозол в сравнение с анастрозол (4,8 месеца спрямо 2,4 месеца). По отношение на другите показатели подобренията, наблюдавани при комбинацията, са: за общ отговор (16,5% спрямо 6,7%); степен на клинична полза (42,7% спрямо 27,9%); време до прогресия (4,8 месеца спрямо 2,4 месеца). Не би могла да се установи разлика между рамената по отношение на времето до отговор и продължителността на отговора. Медианата на общата преживяемост е удължена с 4,6 месеца при пациентите в рамото с комбинираното лечение. Разликата не е статистически значима, обаче повече от половината пациенти от рамото със самостоятелно приложение на анастрозол, след прогресия на заболяването са преминали към схема на лечение, съдържаща трастузумаб.

Триседмична схема на приложение при метастазирал рак на млечната жлеза

В Таблица 5 са обобщени резултатите, отразяващи ефикасността при несравнителни проучвания с монотерапия и комбинирано лечение:

Таблица 5: Резултати за ефикасност от несравнителни проучвания с монотерапия и комбинирана терапия

Показател	Монотерапия		Комбинирана терапия	
	Трастузумаб ¹ N = 105	Трастузумаб ² N = 72	Трастузумаб плюс паклитаксел ³ N = 32	Трастузумаб плюс доцетаксел ⁴ N = 110
Честота на отговор (95% доверителен интервал)	24% (15/35)	27% (14/43)	59% (41-76)	73% (63-81)
Медиана на продължителността на отговора (месеци) (граница)	10,1 (2,3/35,6)	7,9 (2,1 - 18,8)	10,5 (1,8 - 21)	13,4 (2,1 - 55,1)
Медиана на ТТР(месеци) (95% доверителен интервал)	3,4 (2,8 - 4,1)	7,7 (4,2 - 8,3)	12,2 (6,2 - не)	13,6 (11 - 16)
Медиана на преживяемостта(месеци) (95% доверителен интервал)	Не	не	не	47,3 (32 - не)

ТТР = време до прогресия; “не” означава, че не е било възможно да се определи или още не е достигнат този момент.

¹ Проучване WO16229: натоварваща доза от 8 mg/kg, последвана от триседмична схема от 6 mg/kg

² Проучване MO16982: натоварваща доза от 6 mg/kg седмично x 3 пъти, последвана от 6 mg/kg триседмична схема

³ Проучване BO15935

⁴ Проучване MO16419

Места на прогресия

Честотата на прогресия в черния дроб е значимо по-малка при пациенти, лекувани с комбинация от трастузумаб и паклитаксел, в сравнение само с паклитаксел (21,8% срещу 45,7%; $p = 0,004$). Повече пациенти, лекувани с трастузумаб и паклитаксел, са имали прогресия в централната нервна система, в сравнение с лекуваните само с паклитаксел (12,6% срещу 6,5%; $p = 0,377$).

Рак на млечната жлеза в ранен стадий (в условията на адювантно лечение)

Ранният рак на млечната жлеза се определя като неметастазирал първичен инвазивен карцином на млечната жлеза.

В условията на адювантно лечение, трастузумаб е изследван в 4 големи, многоцентрови, рандомизирани клинични изпитвания:

- Проучването BO16348 е планирано с цел да сравни триседмичен терапевтичен курс с трастузумаб в продължение на една и две години, в сравнение с наблюдение при пациенти с HER2 положителен PPMЖ след операция, химиотерапия и лъчетерапия (ако е приложимо). Освен това е извършено сравнение на две години лечение с трастузумаб, спрямо една година лечение с трастузумаб. На пациентите, определени за лечение с трастузумаб, е била дадена първоначално натоварваща доза 8 mg/kg, последвана от 6 mg/kg през три седмици в продължение на една или две години.
- Проучванията NSABP B-31 и NCCTG N9831, които включват общ анализ, са планирани за изследване на клиничната полза от комбиниране на лечение с трастузумаб с паклитаксел след АС химиотерапия; проучването NCCTG N9831 допълнително изследва и добавянето на трастузумаб след АС→Р химиотерапия при пациенти с HER2-положителен PPMЖ след операция.
- Проучването BCIRG 006 е планирано с цел изследване на комбиниране на лечението с трастузумаб с доцетаксел след АС химиотерапия или в комбинация с доцетаксел и карбоплатин при пациенти с HER2-положителен PPMЖ след операция.

Ракът на млечната жлеза в ранен стадий в изпитването HERA е ограничен до операбилен, първичен, инвазивен аденокарцином на млечната жлеза с положителни аксиларни лимфни възли или отрицателни аксиларни лимфни възли, ако туморът е най-малко 1 cm в диаметър.

При общия анализ на проучванията NSABP B-31 и NCCTG N9831, PPMЖ е ограничен до жени с операбилен рак на млечната жлеза с висок риск, определен като HER2-положителен с положителни аксиларни лимфни възли или HER2-положителен с отрицателни лимфни възли с характеристики на висок риск (размер на тумора > 1 cm и ER негативни или размер на тумора > 2 cm, независимо от хормоналния статус).

При проучване BCIRG 006, HER2-положителният PPMЖ е ограничен до пациенти с положителни аксиларни лимфни възли или високо рискови пациенти с отрицателни аксиларни лимфни възли (определени като отрицателни (pN0) по отношение на засягането на лимфните възли и поне 1 от следните фактори: размер на тумора над 2 cm, негативен за естрогенови и прогестеронови рецептори, хистологична или нуклеарна степен 2-3 или възраст < 35 години).

Резултатите за ефикасност от изпитването BO16348 след медиана на проследяване 12 месеца* и 8 години** са обобщени в Таблица 6:

Таблица 6: Резултати за ефикасност от проучване BO16348

Показател	Медиана на проследяване ¹² месеца*		Медиана на проследяване ⁸ години**	
	Наблюдение N = 1 693	Трастузумаб ¹ година N = 1 693	Наблюдение N = 1 697***	Трастузумаб ¹ година N = 1 702***
Преживяемост без заболяване				
- Бр. пациенти със събитие	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- Бр. пациенти без събитие	1 474 (87,1%)	1 566 (92,5%)	1 127 (66,4%)	1 231 (72,3%)
Р-стойност спрямо наблюдение	< 0,0001		< 0,0001	
Коефициент на риск спрямо наблюдение	0,54		0,76	
Преживяемост без рецидив				
- Бр. пациенти със събитие	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
- Бр. пациенти без събитие	1 485 (87,7%)	1 580 (93,3%)	1 191 (70,2%)	1 303 (76,6%)
Р-стойност спрямо наблюдение	< 0,0001		< 0,0001	
Коефициент на риск спрямо наблюдение	0,51		0,73	
Късна преживяемост беззаболяване				

Показател	Медиана на проследяване ¹² месеца*		Медиана на проследяване ⁸ години**	
	Наблюдение N = 1 693	Трастузумаб ¹ година N = 1 693	Наблюдение N = 1 697***	Трастузумаб ¹ година N = 1 702***
- Бр. пациенти със събитие	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
- Бр. пациенти без събитие	1 508 (89,1%)	1 594 (94,6%)	1 209 (71,2%)	1 303 (76,6%)
Р-стойност спрямо наблюдение	< 0,0001		< 0,0001	
Коефициент на риск спрямо наблюдение	0,50		0,76	
Обща преживяемост (смърт)				
- Бр. пациенти със събитие	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- Бр. пациенти без събитие	1 653 (97,6%)	1 662 (98,2%)	1 347 (79,4%)	1 424 (83,7%)
Р-стойност спрямо наблюдение	0,24		0,0005	
Коефициент на риск спрямо наблюдение	0,75		0,76	

* Съвместната първична крайна точка преживяемост без заболяване (DFS) 1 година спрямо наблюдение отговаря на предварително определената статистическа граница

** Краен анализ (включително преминаване на 52% от пациентите от рамото на наблюдение на трастузумаб)

*** Налице е несъответствие в общия размер на извадката поради малкия брой пациенти, рандомизирани след крайната дата на заключение на данните на проследяването с медиана 12 месеца

Резултатите за ефикасност от междинния анализ на ефикасността пресичат предварително определената в протокола статистическа граница за сравнение на приложението на трастузумаб в продължение на 1 година спрямо наблюдение. След медиана на проследяване 12 месеца, коефициентът на риск (HR) за преживяемостта без заболяване (DFS) е 0,54 (95% CI 0,44, 0,67), което означава абсолютна полза по отношение на степента на 2-годишна преживяемост без болест от 7,6 процента (85,8% спрямо 78,2%) в полза на рамото с трастузумаб.

Извършен е окончателен анализ след проследяване с медиана 8 години, който показва, че лечението страстузумаб в продължение на 1 година е свързано с 24% редукция на риска в сравнение самос наблюдение (HR=0,76, 95% CI 0,67, 0,86). Това означава абсолютна полза по отношение на честотата на 8-годишна преживяемост без заболяване от 6,4 процента в полза на 1-годишното лечение с трастузумаб.

При този краен анализ, удължаването на лечението с трастузумаб за период от две години, не показва допълнителна полза спрямо лечението за 1 година [HR за DFS в популацията с намерение за лечение (ITT) 2 години спрямо 1 година = 0,99 (95% CI: 0,87, 1,13), р-стойност = 0,90 и HR за обща преживяемост (OS) = 0,98 (0,83, 1,15); р-стойност = 0,78]. Честотата на асимптоматична сърдечна дисфункция е увеличена в рамото с 2-годишно лечение (8,1% спрямо 4,6% при рамото с 1-годишно лечение). В рамото с 2-годишно лечение, повече пациенти са имали поне една нежелана реакция степен 3 или 4 (20,4%), в сравнение с рамото с 1-годишно лечение (16,3%).

При проучванията NSABP B-31 и NCCTG N9831, трастузумаб е прилаган в комбинация с паклитаксел след АС химиотерапия.

Доксорубицин и циклофосфамид са прилагани едновременно, както следва:

- интравенозна инжекция доксорубицин 60 mg/m², прилагана през 3 седмици за 4 цикъла.
- интравенозно циклофосфамид 600 mg/m² в продължение на 30 минути, прилаган през 3 седмици за 4 цикъла.

Паклитаксел в комбинация с трастузумаб е прилаган както следва:

- паклитаксел интравенозно - 80 mg/m² като непрекъсната интравенозна инфузия, прилагана всяка седмица в продължение на 12 седмици,

или

- паклитаксел интравенозно - 175 mg/m² като непрекъсната интравенозна инфузия, прилагана през 3 седмици за 4 цикъла (ден 1 от всеки цикъл).

Резултатите за ефикасност от общия анализ на изпитванията NSABP B-31 и NCCTG 9831 по време на окончателния анализ на DFS*, са обобщени в Таблица 7. Медианата на продължителност на проследяването е 1,8 години за пациентите в рамото с AC→P и 2,0 години за пациентите в рамото с AC→PH.

Таблица 7: Обобщение на резултатите за ефикасност от общия анализ на изпитвания NSABP B-31 и NCCTG N9831 по време на окончателния анализ на DFS*

Показател	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1 672)	Коефициент на риск срещу AC→P (95% CI) p-стойност
Преживяемост без заболяване Бр. пациенти със събитие (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001
Късни рецидиви Бр. пациенти със събитие	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p < 0,0001
Смърт (OS събитие): Бр. пациенти със събитие (%)	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p = 0,014**

A: доксорубин; C: циклофосфамид; P: паклитаксел; H: трастузумаб

* При медиана на продължителност на проследяване 1,8 години за пациентите в групата с AC→P и 2,0 години за пациентите в групата с AC→PH

** p-стойността за OS не пресича предварително определената статистическа граница за сравнение на AC→PH спрямо AC→P

По отношение на първичната крайна точка (DFS), добавянето на трастузумаб към химиотерапията с паклитаксел води до 52% намаляване на риска от рецидив на заболяването. Коефициентът на риск изразява абсолютна полза по отношение на честота на преживяемост без заболяване от 3 години с 11,8 процентни точки (87,2% срещу 75,4%) в полза на рамото с AC→PH (трастузумаб).

Към момента на актуализиране на данните за безопасност след медиана на проследяване 3,5 - 3,8 години, анализът на DFS потвърждава отново величината на ползата, доказана чрез окончателния анализ на DFS. Въпреки преминаването на трастузумаб в контролната група, добавянето на трастузумаб към химиотерапията с паклитаксел води до 52% намаление на риска от рецидивизиране на заболяването. Добавянето на трастузумаб към химиотерапията с паклитаксел води също и до 37% намаление на риска от смърт.

Предварително планираният краен анализ на OS от общия анализ на проучвания NSABP B-31 и NCCTG N9831 е извършен, когато са настъпили 707 случая с летален изход (медиана на проследяване 8,3 години в групата с AC→PH). Лечението с AC→PH е довело до статистически значимо подобрение на OS в сравнение с AC→P (стратифициран HR=0,64; 95% CI [0,55, 0,74]; log-rank p-стойност < 0,0001). На 8-та година, степента на преживяемост се оценява на 86,9% в групата с AC→PH и 79,4% в групата с AC→P, абсолютна полза 7,4% (95% CI 4,9%, 10,0%).

Крайните резултати на OS от общия анализ на проучвания NSABP B-31 и NCCTG N9831 са обобщени в Таблица 8 по-долу:

Таблица 8: Краен анализ на общата преживяемост от общия анализ на изпитвания NSABP B-31 и NCCTG N9831

Показател	AC→P (N = 2 032)	AC→PH (N = 2 031)	p-стойност срещу AC→P	Коефициент на риск срещу AC→P (95% CI)
Смърт (OS събитие): Бр. пациенти със събитие(%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

А: доксорубицин; С: циклофосфамид; Р: паклитаксел; Н: трастузумаб

Извършен е също анализ на DFS при крайния анализ за OS от общия анализ на проучвания NSABP B-31 и NCCTG N9831. Актуализираните резултати от анализа на DFS (стратифициран HR=0,61; 95 % CI [0,54; 0,69]) показват сходна полза по отношение на DFS спрямо окончателния първичен анализ на DFS, въпреки че 24,8% от пациентите в групата с AC→Р са преминали към лечение с трастузумаб. На 8-та година, степента на преживяемост без заболяване се оценява на 77,2% (95% CI: 75,4; 79,1) в групата с AC→PH, абсолютна полза 11,8% в сравнение с групата с AC→Р.

В проучването BCIRG 006 трастузумаб е прилаган в комбинация с доцетаксел след AC химиотерапия (AC→DH) или в комбинация с доцетаксел и карбоплатин (DCarbH).

Доцетаксел е прилаган както следва:

- доцетаксел интравенозно - 100 mg/m² под формата на интравенозна инфузия за 1 час, прилагана през 3 седмици за 4 цикъла (в ден 2 от първия цикъл с доцетаксел, след това в ден 1 на всеки последващ цикъл)

или

- доцетаксел интравенозно - 75 mg/m² под формата на интравенозна инфузия за 1 час, прилагана през 3 седмици за 6 цикъла (в ден 2 от цикъл 1, след това в ден 1 навсеки цикъл)

което се последва от:

- карбоплатин – при таргетна AUC = 6 mg/ml/min, прилаган като интравенозна инфузия в продължение на 30-60 минути, повтаряна през 3 седмици за общо шест цикъла

Трастузумаб е прилаган ежеседмично с химиотерапия и след това през 3 седмици в продължение на общо 52 седмици.

Резултатите за ефикасността при BCIRG 006 са обобщени в Таблицы 9 и 10. Медианата на продължителност на проследяването е 2,9 години в групата с AC→D и 3,0 години във всяка от групите с AC→DH и DCarbH.

Таблица 9: Преглед на анализите на ефикасността при BCIRG 006 AC→D срещу AC→DH

Показател	AC→D (N = 1 073)	AC→DH (N = 1 074)	Коефициент на риск срещу AC→D (95% CI) p-стойност
Преживяемост без заболяване Бр. пациенти със събитие	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001
Късни рецидиви Бр. пациенти със събитие	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p < 0,0001
Смърт (OS събитие) Бр. пациенти със събитие	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p = 0,0024

AC→D = доксорубицин плюс циклофосфамид, последвано от доцетаксел;

AC→DH = доксорубицин плюс циклофосфамид, последвано от доцетаксел плюс трастузумаб;

CI = доверителен интервал

Таблица 10: Преглед на анализите за ефикасността при BCIRG 006 AC→D срещу DCarbH

Показател	AC→D (N = 1 073)	DCarbH (N = 1 074)	Коефициент на риска срещу AC→D (95% CI)
Преживяемост без заболяване Бр. пациенти със събитие	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Късни рецидиви Бр. пациенти със събитие	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p = 0,0008
Смърт (OS събитие) Бр. пациенти със събитие	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p = 0,0182

AC→D = доксорубицин плюс циклофосфамид, последвано от доцетаксел;

DCarbH = доцетаксел, карбоплатин и трастузумаб;

CI = доверителен интервал

В клиничното проучване BCIRG 006 за първичната крайна точка, DFS, коефициентът на риск изразява абсолютна полза по отношение на изчислената 3-годишна преживяемост без заболяване от 5,8 процентни пункта (86,7% срещу 80,9%) в полза на рамото с AC→DH (трастузумаб) и 4,6 процентни пункта (85,5% срещу 80,9%) в полза на рамото с DCarbH (трастузумаб) в сравнение с AC→D.

В клиничното проучване BCIRG 006, 213/1 075 пациенти в рамото с DCarbH (TCH), 221/1 074 пациенти в рамото с AC→DH (AC→TH) и 217/1 073 в рамото с AC→D (AC→T) са имали функционален статус по Karnofsky ≤ 90 (80 или 90). Не е забелязана полза по отношение на преживяемостта без заболяване (DFS) в тази подгрупа пациенти (коефициент на риск = 1,16, 95% CI [0,73, 1,83] за DCarbH (TCH) срещу AC→D (AC→T); коефициент на риск 0,97; 95% CI [0,60, 1,55] за AC→DH (AC→TH) срещу AC→D).

Освен това е проведен *post-hoc* експлораторен анализ на набора данни от общия анализ (OA) на клинични проучвания NSABP B-31/NCCTG N9831* и BCIRG006, комбиниращ събития на DFS и симптоматични сърдечни събития, обобщени в Таблица 11:

Таблица 11: Резултати от *post hoc* експлораторен анализ от общия анализ на клинични проучвания NSABP B-31/NCCTG N9831* и BCIRG006, комбиниращ събития на DFS и симптоматични сърдечни събития

	AC→PH (срещу AC→P) (NSABP B-31 и NCCTG N9831)	AC→DH (срещу AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (срещу AC→D) (BCIRG 006)
Първичен анализ на ефикасността DFS Коефициенти на риск (95% CI) p-стойност	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
Анализ на ефикасността при дългосрочно проследяване** DFS Коефициенти на риск (95% CI) p-стойност	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
<i>Post hoc</i> експлораторен анализ с DFS и симптоматични сърдечни събития Дългосрочно проследяване** Коефициенти на риск (95% CI)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: доксорубин; C: циклофосфамид; P: паклитаксел; D: доцетаксел; Carb: карбоплатин; H: трастузумаб
CI = доверителен интервал

* По време на окончателния анализ на DFS. Медианата на продължителност на проследяване е 1,8 години в рамото с AC→P и 2,0 години в рамото с AC→PH

** Медианата на продължителността на дългосрочно проследяване за общия анализ на клиничните проучвания е 8,3 години (интервал: 0,1 до 12,1) за рамото AC→PH и 7,9 години (интервал: 0,0 до 12,2) за рамото AC→P. Медианата на продължителността на дългосрочно проследяване за проучването BCIRG 006 е 10,3 години както в рамото AC→D (интервал: 0,0 до 12,6), така и в рамото DCarbH (интервал: 0,0 до 13,1), и е 10,4 години (интервал: 0,0 до 12,7) в рамото AC→DH.

Рак на млечната жлеза в ранен стадий (в условията на неoadювантно-адювантно лечение)

Досега няма данни, които да сравняват ефикасността на трастузумаб, приложен като адювантна химиотерапия, с тази при неoadювантно/адювантно приложение.

В условията на неoadювантно-адювантно лечение, многоцентровото, рандомизирано проучване MO16432, има за цел да проучи клиничната ефикасност на едновременното приложение на трастузумаб с неoadювантна химиотерапия, включваща както антрациклин, така и таксан, последвано от трастузумаб адювантно, до обща продължителност на лечението от 1 година. В проучването са набирани пациенти с новодиагностициран локално авансирал (стадий III) или възпалителен РРМЖ. Пациенти с HER2 ± тумори са рандомизирани да получават неoadювантна химиотерапия едновременно с трастузумаб неoadювантно-адювантно или само неoadювантна химиотерапия.

В проучването MO16432, трастузумаб (8 mg/kg натоварваща доза, последвана от 6 mg/kg поддържаща доза на 3 седмици) е приложен едновременно с 10 цикъла неoadювантна химиотерапия

както следва:

- Доксорубицин 60 mg/m² и паклитаксел 150 mg/m², приложени на 3 седмици за 3 цикъла,

което е последвано от

- Паклитаксел 175 mg/m², прилаган на 3 седмици за 4 цикъла,

което е последвано от

- CMF на ден 1 и 8 на 4 седмици за 3 цикъла,

което след операция е последвано от

- допълнителни цикли с трастузумаб адювантно (да се довърши 1 година лечение)
Резултатите за ефикасност при проучването MO16432 са обобщени в Таблица 12.
Средната продължителност на проследяване в групата с трастузумаб е 3,8 години.

Таблица 12: Резултати за ефикасност от MO16432

Показател	Химиотерапия + трастузумаб (n = 115)	Само химиотерапия (n = 116)	
Преживяемост без събитие Брой пациенти със събитие	46	59	Коефициент на риска (95 % CI) 0,65 (0,44, 0,96) p = 0,0275
Общ патологичен пълен отговор* (95% CI)	40% (31,0, 49,6)	20,7% (13,7, 29,2)	p = 0,0014
Обща преживяемост Брой пациенти със събитие	22	33	Коефициент на риска (95% CI) 0,59 (0,35, 1,02) p = 0,0555

* определен като липса на инвазивен рак както в гърдата, така и в аксиларните лимфни възли

Изчислена е абсолютна полза от 13 процентни пункта в полза на рамото с трастузумаб за 3-годишен период на преживяемост без събитие (65% срещу 52%).

Метастазирал рак на стомаха

Трастузумаб е изпитван в едно рандомизирано, открито изпитване фаза III ToGA (BO18255) в комбинация с химиотерапия с сравнение с химиотерапия, прилагана самостоятелно.

Прилагана е следната химиотерапия:

- капецитабин – 1 000 mg/m² перорално два пъти дневно в продължение на 14 дни през 3 седмици за 6 цикъла (вечерта на ден 1 до сутринта на ден 15 от всеки цикъл);

Или

- интравенозно 5-флуороурацил - 800 mg/m² дневно като непрекъсната интравенозна инфузия в продължение на 5 дни, през 3 седмици за 6 цикъла (ден 1 до ден 5 от всеки цикъл).

Всяка от които се прилага с:

- цисплатин - 80 mg/m² през 3 седмици за 6 цикъла на ден 1 от всеки цикъл.

Резултатите за ефикасност от клиничното проучване BO18225 са обобщени в Таблица 13:

Таблица 13: Резултати за ефикасност от BO18225

Показател	FP N = 290	FP+H N = 294	HR (95% CI)	Стойност на p
Обща преживяемост, в месеци (медиана)	11,1	13,8	0,74 (0,60 - 0,91)	0,0046
Преживяемост без прогресия, в месеци (медиана)	5,5	6,7	0,71 (0,59 - 0,85)	0,0002
Време до прогресия на заболяването, в месеци (медиана)	5,6	7,1	0,70 (0,58 - 0,85)	0,0003
Честота на общ отговор,%	34,5%	47,3%	1,70 ^a (1,22; 2,38)	0,0017
Продължителност на повлияване, в месеци (медиана)	4,8	6,9	0,54 (0,40 - 0,73)	< 0,0001

FP+H: Флуоропиримидин/цисплатин + трастузумаб

FP : Флуоропиримидин/цисплатин

^a Вероятностно съотношение (Odds ratio)

Пациентите, набирани за участие в клиничното изпитване, са нелекувани преди това за HER2-положителен неоперабилен локално напреднал или рецидивиращ, и/или метастазирал аденокарцином на стомаха или на мястото на свързване на стомаха с хранопровода, неподлежащи на излекуване. Първичната крайна точка е общата преживяемост, която е определена като времето от датата на рандомизиране до датата на смърт поради произволна причина. По време на анализа общо 349 рандомизирани пациенти са починали 182 болни (62,8%) в контролното рамо и 167 пациенти (56,8%) в рамото за лечение. Повечето от случаите с летален изход се дължат на събития, свързани с основното раково заболяване.

Post hoc анализите на подгрупите показват, че прицелването в тумори с по-високи нива на HER2 протеин (IHC 2 +/FISH + и IHC 3 + /независимо от FISH статуса) дава по-добри резултати от лечението. Медианата на обща преживяемост в групата с висока експресия на HER2 е 11,8 месеца в сравнение с 16 месеца, HR 0,65 (95% CI 0,51-0,83), а медианата на преживяемост без прогресия е 5,5 месеца в сравнение с 7,6 месеца, HR 0,64 (95% CI 0,51 - 0,79) за FP в сравнение със съответно FP+H. За общата преживяемост, HR е 0,75 (95% CI 0,51 - 1,11) в IHC 2+/FISH+ групата и HR е 0,58 (95% CI 0,41 - 0,81) в IHC 3+/FISH+ групата.

В извършения експлораторен подгрупов анализ по време на изпитването ToGA (BO18255), няма значими ползи по отношение на общата преживяемост с добавянето на трастузумаб при пациенти с ECOG PS 2 на изходно ниво [HR 0,96 (95% CI 0,51 - 1,79)] с неизмерими [HR 1,78 (95% CI 0,87-3,66)] и локално авансирани заболявания [HR 1,20 (95% CI 0,29-4,97)].

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт във всички подгрупи на педиатричната популация за рак на млечната жлеза и рак на стомаха (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на трастузумаб е оценявана при анализ на популационен фармакокинетичен модел, като са използвани сборни данни от 1 582 участници, включително пациенти с HER2 положителен МРМЖ, РРМЖ, НРС или други видове тумори, и здрави доброволци, в 18 клинични изпитвания фаза I, II и III, получаващи трастузумаб интравенозно. Профилът концентрация-време на трастузумаб се описва с двукомпартиментен модел с паралелно линейно и нелинейно елиминиране от централния компартимент. Поради това, не може да се изведе постоянна стойност на полуживот на трастузумаб. T_{1/2} намалява с намаляване на концентрациите в рамките на дозовия интервал (вж. таблица 16). Пациентите с МРМЖ и РРМЖ имат подобни ФК показатели (напр. клирънс (CL), обем на централния компартимент (V_c)) и популационно прогнозирани експозиции в стационарно състояние (C_{min}, C_{max} и AUC).

Линейният клирънс е 0,136 l/ден при МРМЖ, 0,112 l/ден при РРМЖ и 0,176 l/ден при НРС. Стойностите на нелинейните елиминационни показатели са 8,81 mg/ден за максималната скорост на елиминиране ($V_{\max}$) и 8,92 $\mu\text{g/ml}$ за константата на Michaelis-Menten (K_m) при пациентите с МРМЖ, РРМЖ и НРС. Обемът на централния компартимент е 2,62 l при пациентите с МРМЖ и РРМЖ и 3,63 l при пациентите с НРС. При окончателния популационен ФК модел, освен вида на първичния тумор, като статистически значими ковариати, повлияващи експозицията на трастузумаб са идентифицирани телесно тегло, серумна аспартат аминотрансфераза и албумин. Величината на ефекта на тези ковариати върху експозицията на трастузумаб, обаче, показва, че е малко вероятно те да имат клинично значим ефект върху концентрациите на трастузумаб.

Стойностите на популационно прогнозираната ФК експозиция (медиана с 5-ти – 95-ти персенти) и стойностите на ФК показатели при клинично значими концентрации ($C_{\max}$ $C_{\min}$), при пациенти с МРМЖ, РРМЖ и НРС, лекувани с одобрените схеми на прилагане веднъж седмично (q1w) и веднъж на три седмици (q3w), са показани в Таблица 14 (Цикъл 1), Таблица 15 (стационарно състояние) и Таблица 16 (ФК показатели) по-долу.

Таблица 14: Стойности на популационно прогнозираната ФК експозиция в Цикъл 1 (медиана с 5-ти – 95-ти персенти) за схемите на приложение на трастузумаб интравенозно при пациентис МРМЖ, РРМЖ и НРС

Схема	Вид на първичния тумор	N	$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{0-21\text{ дни}}$ ($\mu\text{g ден/ml}$)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	МРМЖ	805	28,7 (2,9 - 46,3)	182 (134 - 280)	1376 (728 - 1 998)
	РРМЖ	390	30,9 (18,7 - 45,5)	176 (127 - 227)	1390 (1 039 - 1 895)
	НРС	274	23,1 (6,1 - 50,3)	132 (84,2 - 225)	1109 (588 - 1 938)
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	МРМЖ	805	37,4 (8,7 - 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1073 (597 - 1 584)
	РРМЖ	390	38,9 (25,3 - 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1074 (783 - 1 502)

Таблица 15: Стойности на популационно прогнозираната ФК експозиция в стационарно състояние (медиана с 5-ти – 95-ти персенти) за схемите на приложение на трастузумаб интравенозно при пациенти с МРМЖ, РРМЖ и НРС

Схема	Вид на първичния тумор	N	$C_{\min,ss}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{\max,ss}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{ss 0-21\text{ дни}}$ ($\mu\text{g.ден/ml}$)	Време до стационарно състояние *** (седмица)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	МРМЖ	805	44,2 (1,8 - 85,4)	179 (123 - 266)	1 736 (618 - 2 756)	12
	РРМЖ	390	53,8 (28,7 - 85,8)	184 (134-247)	1 927 (1 332 - 2 771)	15
	НРС	274	32,9 (6,1 - 88,9)	131 (72,5 - 251)	1338 (557 - 2 875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	МРМЖ	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1710 (581-2 715)	12
	РРМЖ	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1893 (1309 - 2 734)	14

* $C_{\min,ss}$ – $C_{\min}$ в стационарно състояние

** $C_{\max,ss}$ = $C_{\max}$ в стационарно състояние

*** време до 90% от стационарното състояние

Таблица 16: Стойности на популационно прогнозираните ФК показатели в стационарно състояние за схемите на приложение на трастузумаб интравенозно при пациенти с

МРМЖ,РРМЖ и НРС

Схема	Вид на първичния тумор	N	Общ диапазонна CL от $C_{max,ss}$ до $C_{min,ss}$ (l/ден)	Диапазон на t1/2 от $C_{min,ss}$ до $C_{min,ss}$ (дни)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	МРМЖ	805	0,183 - 0,302	15,1 - 23,3
	РРМЖ	390	0,158 - 0,253	17,5 - 26,6
	НРС	274	0,189 - 0,337	12,6 - 20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	МРМЖ	805	0,213 - 0,259	17,2 - 20,4
	РРМЖ	390	0,184 - 0,221	19,7 - 23,2

Изчистване на трастузумаб

Периодът на изчистване на трастузумаб е изследван след интравенозно приложение веднъж седмично или веднъж на 3 седмици като е използван популационен ФК модел. Резултатите от тези симулации показват, че най-малко 95% от пациентите ще достигнат концентрации $< 1 \mu\text{g/ml}$ (приблизително 3% от популационно прогнозираната $C_{min,ss}$ или около 97% изчистване) до 7 месеца.

Циркулиращ отделен HER2 ECD

Експлораторните анализи на ковариати с информация само за подгрупа пациенти показват, че пациентите с по-високо ниво на отделяне на HER2-ECD имат по-бърз нелинеен клирънс (по-ниска K_m) ($P < 0,001$). Съществува зависимост между отделения антиген и нивата на АСАТ (SGOT/AST); част от влиянието на отделения антиген върху клирънса може да се обясни с нивата на АСАТ (SGOT/AST).

Наблюдаваните базови нива на отделения HER2-ECD при пациенти с МРС са сравними с тези при пациенти с МРМЖ и РРМЖ и не е наблюдавано видимо въздействие върху клирънса на трастузумаб.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма данни за остра токсичност или токсичност при многократно прилагане по време на проучванията, продължили до 6 месеца, както и за репродуктивна токсичност при проучвания по отношение на тератология, женския фертилитет или късна гестационна токсичност/преминаване през плацентата. Трастузумаб не е генотоксичен. Проучванията върху трехалоза, основно помощно вещество, също не са показали данни за токсичност.

Не са извършвани продължителни експериментални проучвания при животни за определяне на канцерогенния потенциал на трастузумаб или за определяне на неговия ефект върху фертилитета при мъже.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L - хистидин

L - хистидинов хидрохлорид монохидрат

α, α - трехалоза дихидрат

Полисорбат 20 (E 432)**

**Това лекарство съдържа 0,6 mg или 1,7 mg полисорбат 20 във всеки 150 mg или 420 mg/ флакон които са еквивалентни на 0,6 mg/60 kg/7,4 ml или 1,7 mg/60 kg/20,8 mL. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва или разрежда с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

Да не се разрежда с глюкозни разтвори, тъй като това причинява агрегиране на протеина.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

Асептично реконституиране и разреждане

След асептично реконституиране със стерилна вода за инжекции, химична и физична стабилност на реконституирания разтвор е доказана за 48 часа при $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$.

След асептично разреждане в сакове поливинилхлоридни, полиетиленови или полипропиленови торби, съдържащи натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, химична и физична стабилност на трастузумаб е доказана за до 48 часа при $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ и $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

От микробиологична гледна точка, реконституирания разтвор и инфузионен разтвор на трастузумаб трябва да се използват незабавно. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя, като обичайно не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C до 8°C , освен ако реконституирането и разреждането не са извършени при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Реконституираният разтвор да не се замразява.

За условията за съхранение на отворения лекарствен продукт вижте точки 6.3 и 6.6.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Dazublys 150 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Един флакон 15 ml от прозрачно стъкло тип I със запушалка от бутилова гума, ламинирана с филм от флуоросмола, съдържащ 150 mg трастузумаб.

Всяка опаковка съдържа един флакон.

Dazublys 420 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Един флакон 50 ml от прозрачно стъкло тип I със запушалка от бутилова гума, ламинирана с филм от флуоросмола, съдържащ 420 mg трастузумаб.

Всяка опаковка съдържа един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Dazublys за интравенозно приложение се доставя в стерилни, апиногенни флакони за еднократна употреба, без консерванти.

Трябва да се използва подходяща асептична техника при процедурите по реконституиране и разреждане. Трябва да се внимава, за да се гарантира стерилността на приготвените разтвори. Тъй като лекарственият продукт не съдържа никакви антимикробни консерванти или бактериостатични средства, трябва да се спазва асептична техника.

Асептична подготовка, работа и съхранение:

Трябва да се осигурят асептични условия на работа при приготвяне на инфузията.

Подготовката трябва:

- да се извършва при асептични условия от обучен персонал в съответствие с правилата за добра практика, особено по отношение на асептичното приготвяне на парентерални продукти;
- да се извършва в ламинарен бокс или в бокс за биологична безопасност, като се прилагат обичайните предпазни мерки за безопасна работа с интравенозни средства;
- да бъде последвано от подходящо съхранение на приготвения разтвор за интравенозна инфузия, за да се осигури поддържане на асептичните условия.

Dazublys 150 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон 150 mg Dazublys се реконституира със 7,2 ml стерилна вода за инжекции (не е приложена). Използването на други разтворители трябва да се избягва.

Така се получава 7,4 ml разтвор за еднократно приложение, съдържащ приблизително 21 mg/ml трастузумаб, при pH приблизително 6,0. Излишъкът от 4 % дава възможност от всеки флакон да се изтегли отбелязаната етикета доза от 150 mg.

Dazublys 420 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон 420 mg Dazublys се реконституира с 20 ml стерилна вода за инжекции (не е предоставена). Трябва да се избягва употребата на други разтворители за реконституиране.

Това води до 20,8 ml разтвор за еднократна употреба, съдържащ приблизително 21 mg/ml трастузумаб при pH приблизително 6,0. Излишъкът от 4 % в обема гарантира, че обозначената доза от 420 mg може да бъде изтеглена от всеки флакон.

Dazublys флакон	Обем на стерилна вода за инжекции	Крайна концентрация
150 mg флакон	7,2 ml	21 mg/ml
420 mg флакон	20 ml	21 mg/ml

По време на реконституирането, Dazublys да се бори внимателно с трастузумаб. Прекомерното образуване на пяна по време на реконституиране или разклащане на получения разтвор може да предизвика проблеми, свързани с количеството трастузумаб, което може да бъде изтеглено от флакона.

Реконституираният разтвор не трябва да се замразява.

Указания за асептично реконституиране:

- 1) Като използвате стерилна спринцовка, бавно инжектирайте подходящ обем (както е посочено по-горе) стерилна вода за инжекции във флакона, съдържащ лиофилизиран трастузумаб, насочвайки струята в лиофилизираната компактна маса.

2) Леко завъртете флакона, за да подпомогнете реконституирането. НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ!

При реконституиране на продукта не е необичайно да се образува малко количество пяна. Оставете флакона в покой за около 5 минути. Реконституираният трастузумаб е безцветен до бледожълт прозрачен разтвор и по принцип в него не трябва да има видими частици.

Указания за разреждане при асептични условия на реконституирания разтвор

Определете количеството необходим разтвор:

- въз основа на натоварваща доза трастузумаб от 4 mg/kg телесно тегло или последваща седмична доза трастузумаб от 2 mg/kg телесно тегло:

Обем (ml) = $\frac{\text{Телесно тегло (kg)} \times \text{доза (4 mg/kg натоварваща или 2 mg/kg поддържаща)}}{21 \text{ (mg/ml, концентрация на реконституирания разтвор)}}$

- въз основа на натоварваща доза трастузумаб от 8 mg/kg телесно тегло или последваща 3-седмична доза трастузумаб от 6 mg/kg телесно тегло:

Обем (ml) = $\frac{\text{Телесно тегло (kg)} \times \text{доза (8 mg/kg натоварваща или 6 mg/kg поддържаща)}}{21 \text{ (mg/ml, концентрация на реконституирания разтвор)}}$

Подходящото количество разтвор трябва да се изтегли от флакона чрез използване на стерилна игла и спринцовка, и да се прибави към инфузионния сак, съдържащ 250 ml 0,9% разтвор на натриев хлорид. Да не се използва с глюкоза-съдържащи разтвори (вж. точка 6.2). Сакът трябва леко да се обърне, за да се размеси разтворът, като се избягва образуването на пяна.

Преди употреба лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да се инспектират визуално за твърди частици и промяна на цвета.

Евентуален неизползван лекарствен продукт трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

Не са наблюдавани несъвместимости между трастузумаб и поливинилхлоридни, полиетиленови или полипропиленови торби. Инфузионните сакове, използвани за прилагане на готовия продукт трастузумаб, трябва да бъдат без съдържание на DEHP.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Vault 14 Level 2,
Valletta Waterfront, Floriana,
FRN 1914, Малта

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1949/001
EU/1/25/1949/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 30 юни 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

CuraTeQ Biologics Private Limited,
Survey No. 77/78, Indrakaran Village, Kandi Mandal, SangaReddy District
Hyderabad - 502329,
Индия

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

APL Swift Services Malta Ltd. HF26, Hal Far Industrial Estate,
Qasam Industrijali Hal Far,
Birzebbugia, BBG 3000
Малта

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dazublys 150 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
трастузумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 150 mg трастузумаб. След разтваряне 1 ml концентрат съдържа 21 mg трастузумаб. Трябва да се разтвори със 7,2 ml стерилна вода за инжекции.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, L-хистидин, полисорбат 20 (E 432), α, α -трехалоза дихидрат

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозна инфузия след разтваряне и разреждане
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Приготвеният разтвор да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете неизползваното количество.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Vault 14 Level 2,
Valletta Waterfront, Floriana,
FRN 1914, Малта

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1949/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Не разклащайте разтвора след приготвяне.
Само за еднократна употреба.

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Приема се обосновка за невключване на Брайл.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Dazublys 150 mg прах за концентрат
Трастузумаб

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Само за интравенозно приложение

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dazublys 420 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
трастузумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 420 mg трастузумаб. След разтваряне 1 ml концентрат съдържа 21 mg трастузумаб. Трябва да се разтвори със 20 ml стерилна вода за инжекции.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, L-хистидин, полисорбат 20 (E 432), α, α -трехалоза дихидрат

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозна инфузия след разтваряне и разреждане
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Приготвеният разтвор да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете неизползваното количество.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Vault 14 Level 2,
Valletta Waterfront, Floriana,
FRN 1914, Малта

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1949/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Не разклащайте разтвора след приготвяне.
Само за еднократна употреба.

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Приема се обосновка за невключване на Брайл.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Dazublys 420 mg прах за концентрат

трастузумаб

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Само за интравенозно приложение

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Dazublys 150 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Dazublys 420 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

трастузумаб (trastuzumab)

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте своя лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете своя лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Dazublys и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Dazublys
3. Как се прилага Dazublys
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Dazublys
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Dazublys и за какво се използва

Dazublys съдържа активното вещество трастузумаб, което е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела се прикрепват към специфични белтъци или антигени. Трастузумабе разработен, така че да се свързва селективно с антиген, наречен рецептор на човешки епидермален растежен фактор 2 (HER2). HER2 се намира в големи количества върху повърхността на някои ракови клетки, където стимулира техния растеж. Когато трастузумаб се свърже с HER2, той спира растежа на подобни клетки и предизвиква смъртта им.

Вашият лекар може да предпише Dazublys за лечение на рак на млечната жлеза или стомаха, когато:

- Вие имате ранен стадий на рак на млечната жлеза с високо ниво на протеин, наречен HER2.
- Вие имате метастазирал рак на млечната жлеза (рак на млечната жлеза, който се е разпространил извън първоначалния тумор) с високи нива на HER2. Трастузумаб може да се предпише в комбинация с химиотерапевтичните лекарства паклитаксел или доцетаксел като първо лечение на метастазирал рак на млечната жлеза или да се предпише самостоятелно, ако другите видове лечение са се оказали неуспешни. Той се прилага също и в комбинация с лекарства, наречени инхибитори на ароматазата, при пациенти с високи нива на HER2 и метастазирал рак на млечната жлеза с положителни хормонални рецептори (рак, който е чувствителен на наличието на женски полови хормони).
- Вие имате метастазирал рак на стомаха с високо ниво на HER2, когато се прилага в комбинация с другите лекарства за рак – капецитабин или 5-флуороурацил и цисплатин.

2. Какво трябва да знаете, преди Ви се приложи Dazublys

Не използвайте Dazublys, ако

- сте алергични към трастузумаб, към миши протеини или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в т. 6).
- имате сериозни проблеми с дишането в покой поради рак или ако се нуждаете от лечение с кислород.

Предупреждения и предпазни мерки

Вашият лекар ще наблюдава внимателно лечението Ви.

Проверка на сърдечната функция

Лечението с Dazublys самостоятелно или с таксан, може да засегне сърцето, особено ако някога сте използвали антрациклин (таксани и антрациклини са два други вида лекарства, използвани за лечение на рак). Ефектите могат да бъдат от умерено тежки до тежки и могат да причинят смърт. Затова функцията на сърцето Ви ще бъде проверявана преди, по време на (всеки три месеца) и след (две до пет години) лечението с Dazublys. Ако се появят признаци на сърдечна недостатъчност (недостатъчно изпомпване на кръв от сърцето), Вашата сърдечна функция може да се проверява по-често (на всеки шест до осем седмици), може да получите лечение за сърдечна недостатъчност или може да се наложи да спрете лечението с Dazublys.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да Ви се приложи Dazublys, ако:

- сте имали сърдечна недостатъчност, исхемична болест на сърцето, клапно заболяване на сърцето (шум на сърцето), повишено кръвно налягане, приемали сте или в момента приемате лекарство за високо кръвно налягане.
- някога сте лекувани или в момента използвате лекарство, наречено доксорубицин или епирубицин (лекарства, използвани за лечение на рак). Тези лекарства (или други антрациклини), може да увредят сърдечния мускул и да повишат риска от поява на проблеми със сърцето при употреба на Dazublys.
- страдате от задух, особено ако в момента използвате таксан. Dazublys може да предизвика затруднение в дишането, особено когато се дава за първи път. Това може да бъде по-сериозно, ако вече имате задух. Много рядко, след приложение на Dazublys, са наблюдавани случаи с летален изход при пациенти с тежко затруднение в дишането преди лечението.
- някога Ви е прилагано друго лечение за рак.

Ако получавате Dazublys с друго лекарство за лечение на рак, като паклитаксел, доцетаксел, ароматазен инхибитор, капецитабин, 5-флуороурацил или цисплатин, трябва да прочетете листовките и на тези продукти.

Деца и юноши

Приложението на Dazublys при лица на възраст под 18 години не се препоръчва.

Други лекарства и Dazublys

Трябва да кажете на своя лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Може да са нужни до 7 месеца, за да се елиминира Dazublys от организма Ви. Поради това трябва да кажете на своя лекар, фармацевт или медицинска сестра, че сте се лекували с Dazublys, ако започнете лечение с друго лекарство през 7-те месеца след спиране на лечението.

Бременност

- Ако сте бременна, смятате че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се със своя лекар, фармацевт или медицинска сестра преди употребата на това лекарство.
- Вие трябва да използвате ефективни методи за предпазване от забременяване по време на лечение с Dazublys и най-малко 7 месеца след завършване на лечението.
- Вашият лекар ще Ви обясни рисковете и ползите от провеждане на лечение с Dazublys по време на бременност. В редки случаи при бременни жени, които се лекуват с Dazublys, е наблюдавано намаление на количеството (амниотична) течност, която заобикаля развиващия се плод в матката. Това състояние може да бъде вредно за плода и е свързано с непълно развитие на белите дробове, което води до смърт на плода.

Кърмене

Не кърмете по време на лечение с Dazublys и до 7 месеца след приложението на последната доза Dazublys, тъй като Dazublys може да премине в бебето чрез кърмата. Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Dazublys може да окаже влияние върху способността да шофирате или работите с машини. Ако по време на лечението се появят симптоми като замаяване, сънливост, студени тръпки или повишена температура, не трябва да шофирате или работите с машини до отзвучаване на тези симптоми.

Натрий

Dazublys съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

полисорбат 20

Това лекарство съдържа 0,6 mg или 1,7 mg полисорбат 20 във всеки 150 mg или 420 mg/ флакон които са еквивалентни на 0,6 mg/60 kg/7,4 ml или 1,7 mg/60 kg/20,8 mL. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как се прилага Dazublys

Преди започване на лечението, Вашият лекар ще определи количеството на HER2 в тумора Ви. Само пациенти с голямо количество HER2 ще бъдат лекувани с Dazublys. Dazublys трябва да се прилага само от лекар или медицинска сестра. Вашият лекар ще Ви предпише доза и схема на лечение, които са подходящи за Вас. Дозата на Dazublys зависи от телесното Ви тегло.

Първата доза от Вашето лечение се прилага в продължение на 90 минути и през това време Вие ще бъдете наблюдавани от медицински специалист за нежелани реакции. Ако първата доза се понесе добре, следващите дози може да се прилагат за 30 минути (вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки”). Броят на инфузиите, които ще получите, ще зависи от това как отговаряте на лечението. Вашият лекар ще обсъди това с Вас.

Dazublys се прилага като инфузия във вена (интравенозна инфузия, вливане); тази лекарствена форма за интравенозно приложение не е за подкожно приложение и трябва да се прилага само като интравенозна инфузия.

С цел да се избегнат грешки при лечението е важно да се проверят етикетите на флакона, за да е сигурно, че лекарството, което се приготвя и прилага, е Dazublys (трастузумаб), а не друг продукт, съдържащ трастузумаб (напр. трастузумаб емтанзин или трастузумаб дерукстекан).

При ранен стадий на рак на млечната жлеза, метастазирал рак на млечната жлеза и метастазирал рак на стомаха, Dazublys се прилага през три седмици. Dazublys може също да се приложи веднъж седмично при метастазирал рак на млечната жлеза.

Ако сте спрели употребата на Dazublys

Не спирайте употребата на това лекарство, без да говорите с Вашия лекар. Всички дози трябва да се прилагат в точното определеното време всяка седмица, или на всеки три седмици (в зависимост от Вашата схема на приложение). Това ще помогне лекарството да действа възможно най-добре.

Може да са необходими до 7 месеца, за да се отстрани Dazublys от организма Ви. Поради това, Вашият лекар може да продължи да проверява сърдечната Ви функция, дори и след като приключите лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте своя лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, трастузумаб може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Някои от тях могат да бъдат сериозни и да доведат до приемането Ви в болница.

По време на инфузия с Dazublys може да се появят студени тръпки, висока температура и други грипоподобни симптоми. Те са много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души). Други симптоми, свързани с инфузията, са: гадене, повръщане, болка, повишено мускулно напрежение и треперене, главоболие, замаяване, затруднено дишане, високо или ниско кръвно налягане, нарушения на сърдечния ритъм (сърцебиене, прескачане на сърцето или неправилен сърдечен ритъм), подуване на лицето и устните, обрив и чувство на умора.

Някои от тези симптоми може да бъдат сериозни и има починали пациенти (вижте точка 2. „Предупреждения и предпазни мерки“).

Тези реакции се наблюдават предимно при първата интравенозна инфузия (вливане във вена) и през първите часове след началото на инфузията. Те обикновено са временни. Вие ще бъдете под наблюдение на медицински специалист по време на инфузията и поне шест часа след началото на първата инфузия и два часа след началото на другите инфузии. Ако получите реакция, той/тя ще забави или спре инфузията и може да приложи лечение, за да противодейства на нежеланите реакции. Инфузията може да продължи след подобрене на симптомите.

Понякога симптомите започват по-късно от шест часа след началото на инфузията. Ако това Ви се случи, незабавно се свържете с Вашия лекар. Понякога симптомите може да се подобрят и след това да се влошат по-късно.

Сериозни нежелани реакции

Други нежелани реакции може да се развият по време на лечението с Dazublys, а не само във връзка с инфузията.

Трябва да кажете на лекар или медицинска сестра, ако забележите някои от следните нежелани реакции:

- Проблеми със сърцето могат да възникнат понякога по време на лечение, а в някои случаи и след спирането му, и могат да бъдат сериозни. Те включват отслабване на сърдечния мускул, което е възможно да доведе до сърдечна недостатъчност, възпаление на обвивката на сърцето и ритъмни нарушения. Това може да доведе до симптоми като

задух (включително през нощта), кашлица, задръжка на течности (отичане) в краката или ръцете, палпитации (сърцебиене или неравномерен сърдечен ритъм) (вижте точка 2. „Проверка на сърдечната функция”).

Вашият лекар ще проследява редовно сърцето Ви по време на и след лечението, но Вие трябва да уведомите незабавно лекаря, ако забележите някои от горните симптоми.

- Синдром на туморен разпад (съвкупност от метаболитни усложнения, възникващи след лечение на рака и характеризиращи се с високи нива на калий и фосфати, и ниски нива на калций в кръвта). Симптомите може да включват проблеми с бъбреците (слабост, недостигна въздух, умора и обърканост), проблеми със сърцето (сърцебиене или ускорена или забавена сърдечна дейност), гърчове, повръщане или диария, и изтръпване на устата, дланите или стъпалата.

Ако получите някой от горните симптоми, когато лечението Ви с Dazublys е приключило, трябва да се видите с Вашия лекар и да му кажете, че преди това сте лекувани с Dazublys.

Много чести нежелани реакции на трастузумаб (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- инфекции
- диария
- запек
- киселини (диспепсия)
- умора
- кожни обриви
- болка в гърдите
- коремна болка
- ставна болка
- нисък брой червени кръвни клетки и бели кръвни клетки (които помагат в борбата срещу инфекции), понякога с повишена температура
- мускулна болка
- конюнктивит
- сълзящи очи
- кръвене от носа
- хрема
- косопад
- треперене
- горещи вълни
- замаяност
- нарушение на ноктите
- загуба на телло
- загуба на апетит
- нарушен сън (безсъние)
- промяна на вкуса
- нисък брой тромбоцити
- синини
- изтръпване или мравучкане на пръстите на ръцете и краката, което понякога може да засегне целия крайник
- зачервяване, подуване или язви в устата и/или гърлото
- болка, подуване, зачервяване или изтръпване на ръцете и/или краката
- задух
- главоболие
- кашлица
- повръщане
- гадене

Чести нежелани реакции на трастузумаб (може да засегнат до 1 на 10 души):

- алергични реакции
- инфекции на гърлото
- инфекции на пикочния мехур и кожата
- възпаление на гърдата
- възпаление на черния дроб
- бъбречни увреждания
- повишен мускулен тонус или напрежение (хипертонус)
- болка в краката и/или ръцете
- сърбящ обрив
- сънливост (сомнолентност)
- хемороиди
- сърбеж
- сухота в устата и суха кожа
- сухи очи
- изпотяване
- чувство за слабост и неразположение
- тревожност
- депресия
- астма
- инфекция на белите дробове
- белодробни нарушения
- болка в гърба
- болка във врата
- костна болка
- акне
- спазми на долните крайници

Нечести нежелани реакции на трастузумаб (може да засегнат до 1 на 100 души):

- глухота
- надигнат обрив
- хрипове
- възпаление или сраствания в белите дробове

Редки нежелани реакции на трастузумаб (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- жълтеница
- анафилактични реакции

Други нежелани реакции, които се съобщават при употреба на трастузумаб (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- необичайно или нарушено кръвосъсирване
- високи нива на калий
- оток или кървене в задната част на очите
- шок
- нарушение на сърдечния ритъм
- дихателен дистрес
- дихателна недостатъчност
- остро натрупване на течност в белите дробове
- остро стесняване на дихателните пътища
- необичайно ниски нива на кислород в кръвта
- затруднение в дишането в легнало положение
- чернодробно увреждане
- оток на лицето, устните и гърлото

- бъбречна недостатъчност
- необичайно ниски нива на течност около бебето в утробата
- недостатъчно развитие на белите дробове на бебето в утробата
- недостатъчно развитие на бъбреците на бебето в утробата

Някои от нежеланите реакции, които получавате, може да се дължат и на основното заболяване – рак. Ако се лекувате с Dazublys в комбинация с химиотерапия, някои от тях може да се дължат също и на химиотерапията.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Dazublys

Dazublys ще се съхранява от медицинските специалисти в болницата или клиниката.

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до”/„EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Неотвореният флакон трябва да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).
- Да не се замразява приготвеният разтвор.
- Инфузионният разтвор трябва да се използва незабавно след разреждането му. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 48 часа при 2 °C - 8 °C
- Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Не използвайте Dazublys, ако забележите видими частици или промяна на цвета преди приложението му.
- Не изхвърляйте лекарства в канализацията или в контейнера за битови отпадъци. Попитайте своя фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Dazublys

- Активно вещество: трастузумаб. Един флакон съдържа или:
 - 150 mg трастузумаб, който трябва да се разтвори в 7,2 ml стерилна вода за инжекции, или 420 mg трастузумаб, който трябва да се разтвори в 20 ml стерилна вода за инжекции. Полученият разтвор съдържа приблизително 21 mg/ml трастузумаб
- Други съставки: L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, L-хистидин, α,α -трехалоза дихидрат, полисорбат 20 (E 432).

Как изглежда Dazublys и какво съдържа опаковката

Dazublys е прах за концентрат за инфузионен разтвор, който се предлага в стъклени флакони с гумена запушалка, които съдържат 150 mg или 420 mg трастузумаб. Прахът представлява лиофилизирани бели до бледожълти пелети. Всяка опаковка съдържа 1 флакон с прах.

Притежател на разрешението за употреба

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Vault 14 Level 2,
Valletta Waterfront, Floriana,
FRN 1914, Малта

Производител

APL Swift Services Malta Ltd.
HF26, Hal Far Industrial Estate,
Qasam Industrijali Hal Far,
Birzebbugia, BBG 3000
Малта

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien Aurobindo NV/SA Tél/Tel: +32 24753540	Lietuva UAB Orion Pharma Tel: +370 5 276 9499
България CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Тел.: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com	Luxembourg/Luxemburg Aurobindo NV/SA Tél/Tel: +32 24753540
Česká republika CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Tel: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com	Magyarország Orion Pharma Kft. Tel.: +36 1 239 9095
Danmark Orion Pharma A/S Tlf.: +45 8614 0000	Malta CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Tel: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com
Deutschland PUREN Pharma GmbH Co. KG Tel: + 49 895589090	Nederland Aurobindo Pharma B.V. Tel: +31 35 542 99 33
Eesti Orion Pharma Eesti OÜ Tel: +372 66 44 550	Norge Orion Pharma AS Tlf: +47 4000 42 10
Ελλάδα CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Τηλ: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com	Österreich Orion Pharma GmbH Tel: +49 40 899 6890
España Aurovitas Spain, S.A.U Tel: +34 91 630 86 45	Polska Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 311 20 00
France ARROW GENERIQUES	Portugal Generis Farmaceutica S. A

Tél: + 33 4 72 72 60 72	Tel: +351 21 4967120
Hrvatska CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Tel: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com	România CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Tel: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com
Ireland CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Tel: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com	Slovenija Orion Pharma d.o.o. Tel: +386 (0) 1 600 8015
Ísland Vistor hf. Sími: +354 535 7000	Slovenská republika CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Tel: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com
Italia Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l. Tel: +39 02 9639 2601	Suomi/Finland Orion Corporation Puh/Tel: +358 10 4261
Κύπρος CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Τηλ.: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com	Sverige Orion Pharma AB Tel: + 46 8 623 6440
Latvija Orion Corporation Orion Pharma pārstāvniecība Tel: +371 20028332	

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>. Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Информацията по-долу е предназначена само за медицински специалисти:

Dazublys за интравенозно приложение се доставя в стерилни, непирогенни флакони за еднократна употреба, без консерванти.

С цел да се избегнат грешки при лечението е важно да се проверят етикетите на флакона, за да е сигурно, че лекарството, което се приготвя и прилага, е Dazublys, а не друг продукт, съдържащ трастузумаб (напр. трастузумаб емтанзин или трастузумаб дерукстекан).

Винаги съхранявайте това лекарство в затворена оригинална опаковка при температура 2 °C - 8 °C в хладилник.

Трябва да се използва подходяща асептична техника при процедурите по разтваряне и разреждане. Трябва да се внимава, за да се гарантира стерилността на приготвените разтвори. Тъй като лекарственият продукт не съдържа никакви антимикробни консерванти или бактериостатични средства, трябва да се спазва асептична техника.

Флакон Dazublys, разтворен при асептични условия в стерилна вода за инжекции (не е приложена), е химически и физически стабилен в продължение на 48 часа при 2 °C - 8 °C след приготвяне и не трябва да се замразява.

След асептично разреждане в сакове от поливинилхлоридни, полиетиленови или полипропиленови торби, съдържащи инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), химическата и физическата стабилност на трастузумаб е доказана за до 48 часа при 5 °C ± 3 °C и 30 °C ± 2 °C.

От микробиологична гледна точка, приготвеният разтвор и инфузионен разтвор на трастузумаб трябва да се използват незабавно. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя, като обичайно не трябва да надхвърлят 24 часа при 2 °C до 8 °C, освен ако разтварянето и разреждането не са извършени при контролирани и валидирани асептични условия.

Асептична подготовка, работа и съхранение:

Трябва да се осигурят асептични условия на работа при приготвяне на инфузията.

Подготовката трябва:

- да се извършва при асептични условия от обучен персонал в съответствие с правилата за добра практика, особено по отношение на асептичното приготвяне на парентерални продукти;
- да се извършва в ламинарен бокс или в бокс за биологична безопасност, като се прилагат обичайните предпазни мерки за безопасна работа с интравенозни средства;
- да бъде последвано от подходящо съхранение на приготвения разтвор за интравенозна инфузия, за да се осигури поддържане на асептичните условия.

Dazublys 150 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки 150 mg флакон Dazublys се разтваря със 7,2 ml вода за инжекции (не е приложена). Използването на други разтворители следва да се избягва. Така се получава 7,4 ml разтвор за еднократно приложение, съдържащ приблизително 21 mg/ml трастузумаб. Допълнителен обем от 4 % дава възможност от всеки флакон да се изтегли отразената на етикета доза от 150 mg.

Dazublys 420 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки 420 mg флакон Dazublys се разтваря със 20 ml вода за инжекции (не е приложена). Използването на други разтворители следва да се избягва. Така се получава 20,8 ml разтвор за еднократно приложение, съдържащ приблизително 21 mg/ml трастузумаб. Допълнителен обем от 4 % дава възможност от всеки флакон да се изтегли отразената на етикета доза от 420 mg.

По време на приготвянето, трябва да се бори внимателно с Dazublys. Прекомерното образуване на пяна по време на разтваряне или разклащане на получения разтвор може да предизвика проблеми, свързани с количеството трастузумаб, което може да бъде изтеглено от флакона.

Инструкции за реконституиране:

- 1) Като използвате стерилна спринцовка, бавно инжектирайте подходящ обем (както е посочено по-горе) 7,2 ml стерилна вода за инжекции във флакона, съдържащ лиофилизиран Dazublys, насочвайки струята в лиофилизата.
- 2) Леко завъртете флакона, за да подпомогнете реконституирането. **НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ!**

При реконституиране на продукта наличието на малко пяна не е необичайно. Оставете флакона за около 5 минути. Разтвореният Dazublys е безцветен до бледожълт прозрачен разтвор и по принцип в него не трябва да има видими частици.

Определете количеството необходим разтвор:

- въз основа на натоварваща доза трастузумаб от 4 mg/kg телесно тегло или последваща седмична доза трастузумаб от 2 mg/kg телесно тегло:

$$\text{Обем (ml)} = \frac{\text{Телесно тегло (kg)} \times \text{доза (4 mg/kg натоварваща или 2 mg/kg поддържаща)}}{21 \text{ (mg/ml, концентрация на разрежения разтвор)}}$$

- въз основа на натоварваща доза трастузумаб от 8 mg/kg телесно тегло или последваща

3-седмична доза трастузумаб от 6 mg/kg телесно тегло:

$$\text{Обем (ml)} = \frac{\text{Телесно тегло (kg)} \times \text{доза (8 mg/kg натоварваща или 6 mg/kg поддържаща)}}{21 \text{ (mg/ml, концентрация на разрежения разтвор)}}$$

Подходящото количество разтвор трябва да се изтегли от флакона с помощта на стерилна игла и спринцовка и да се добави към поливинилхлоридни, полиетиленови или полипропиленови торби, съдържащ 250 ml 0,9% разтвор на натриев хлорид. Да не се използва с глюкоза-съдържащи разтвори. Сакът трябва внимателно да се обърне, за да се смеси разтвора, така че да се избегне образуването на пяна. Преди прилагане парентералните разтвори трябва да се прегледат визуално за наличие на твърди частици и промяна на цвета. След като се приготви, инфузията трябва да се приложи незабавно. Ако се разрежда асептично, може да се съхранява в продължение на 48 часа при 5 °C ± 3 °C и 30 °C ± 2 °C.