

BILAG I
PRODUKTRESUME

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dazublys 150 mg pulver til koncentrat til opløsning til infusionsvæske.
Dazublys 420 mg pulver til koncentrat til opløsning til infusionsvæske.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Dazublys 150 mg pulver til koncentrat til opløsning til infusionsvæske.

Et hætteglas indeholder 150 mg trastuzumab, et humaniseret IgG1 monoklonalt antistof, produceret af cellekultursuspension fra pattedyr (ovarier fra kinesisk hamster) og oprenset ved affinitets- og ionbytningsskromatografi herunder, specifikke virale inaktiverings- og oprensningsprocedurer.

Dazublys 420 mg pulver til koncentrat til opløsning til infusionsvæske.

Et hætteglas indeholder 420 mg trastuzumab, et humaniseret IgG1 monoklonalt antistof, produceret af cellekultursuspension fra pattedyr (ovarier fra kinesisk hamster) og oprenset ved affinitets- og ionbytningsskromatografi herunder, specifikke virale inaktiverings- og oprensningsprocedurer.

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til opløsning til infusionsvæske (pulver til pulver til koncentrat).

Hvidt til svagt gult frysetørret pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Brystkræft

Metastatisk brystkræft

Dazublys er indiceret til behandling af voksne patienter med HER2-positiv metastatisk brystkræft:

- som enkeltstofbehandling til behandling af de patienter, som har fået mindst to kemoterapiregimer for deres metastatiske sygdom. Tidligere kemoterapi skal have omfattet mindst et antracyklin og et taxan, medmindre patienterne er uegnede til disse behandlinger. Hormon-receptor-positive patienter må heller ikke have responderet på hormonbehandling, medmindre patienterne er uegnede til behandlingen.
- i kombination med paclitaxel til behandling af de patienter, som ikke har fået kemoterapi for deres metastatiske sygdom og som ikke er egnede til behandling med et antracyklin.
- i kombination med docetaxel til behandling af de patienter, som ikke har fået kemoterapi for

deres metastatiske sygdom.

- i kombination med en aromatasehæmmer til behandling af postmenopausale patienter med hormon-receptor-positiv metastatisk brystkræft, der ikke tidligere er blevet behandlet med trastuzumab.

Tidlig brystkræft

Dazublys er indiceret til behandling af voksne patienter med HER- 2-positiv tidlig brystkræft.

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

Dazublys bør kun bruges til patienter med metastatisk eller tidlig brystkræft, som enten har tumorer med overekspression af HER2 eller amplifikation af HER2-genet, bestemt ved en præcis og valideret analyse (se pkt. 4.4 og 5.1).

Metastatisk ventrikelkræft

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

Dazublys bør kun bruges til patienter med metastatisk ventrikelkræft, som har tumorer med overekspression af HER2 defineret ved IHC2+ og et bekræftende SISH- eller FISH-resultat, alternativt ved et IHC3+ resultat. Præcise og validerede analysemetoder bør anvendes (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Det er obligatorisk at teste for HER2, før behandling påbegyndes (se pkt. 4.4 og 5.1). Behandling med trastuzumab må kun påbegyndes af en læge med erfaring i administration af cytotoxisk kemoterapi (se pkt. 4.4) og må kun administreres af sundhedspersonale.

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

Hvis der er behov for en alternativ administrationsvej, bør der anvendes andre trastuzumab-produkter, der tilbyder en sådan mulighed

For at forebygge fejlmedicinering er det vigtigt at kontrollere hætteglassets etiket for at sikre, at det lægemiddel, der klargøres og administreres, er Dazublys (trastuzumab) og ikke et andet lægemiddel, der indeholder trastuzumab (eksempelvis, trastuzumabemtansin eller trastuzumab deruxtecan).

Dosering

Metastatisk brystkræft

3-ugers doseringsregime

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

Ugentligt doseringsregime

Den anbefalede initiale støddosis af trastuzumab er 4 mg/kg legemsvægt. Den anbefalede ugentlige vedligeholdelsesdosis af trastuzumab er 2 mg/kg legemsvægt og påbegyndes én uge efter støddosis.

Administration i kombination med paclitaxel eller docetaxel

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

Administration i kombination med en aromatasehæmmer

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

Tidlig brystkræft

3-ugers og ugentligt doseringsregime

I et 3 ugers doseringsregime er den anbefalede initiale støddosis af trastuzumab 8 mg/kg legemsvægt. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis af trastuzumab ved 3-ugers intervaller er 6 mg/kg legemsvægt og den påbegyndes 3 uger efter støddosis.

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

Se pkt. 5.1 for dosering ved kombinationskemoterapi.

Metastatisk ventrikelkræft

3-ugers doseringsregime

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

Brystkræft og ventrikelkræft

Behandlingsvarighed

Patienter med metastatisk brystkræft eller metastatisk ventrikelkræft bør behandles med trastuzumab, indtil sygdommen progredierer. Patienter med tidlig brystkræft bør behandles med trastuzumab i 1 år, eller indtil sygdommen reciderer, afhængigt af, hvad der forekommer først; forlængelse af behandling af tidlig brystkræft udover et år frarådes (se pkt. 5.1).

Dosisreduktion

Der blev ikke foretaget reduktioner i dosis af trastuzumab under de kliniske studier. Patienterne kan fortsætte behandlingen i perioder med reversibel, kemoterapi-induceret suppression af knoglemarven, men de skal monitoreres omhyggeligt for komplikationer relateret til neutropeni i denne periode. Se produktresuméet for paclitaxel, docetaxel eller aromatasehæmmer for information om reduktion af dosis eller udsættelse af behandlingen.

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

Manglende doser

Hvis patienten undlader en dosis af trastuzumab i en uge eller mindre, bør den sædvanlige vedligeholdelsesdosis (ugentligt doseringsregime: 2 mg/kg; 3-ugers doseringsregime: 6 mg/kg) administreres så hurtigt som muligt. Vent ikke indtil den næste planlagte serie. Efterfølgende vedligeholdelsesdoser bør administreres 7 eller 21 dage senere i henhold til henholdsvis ugentlige eller 3-ugers doseringsregimer.

Hvis patienten undlader en dosis af trastuzumab i mere end en uge, bør der administreres en ny støddosis af trastuzumab over ca. 90 minutter (ugentligt doseringsregime: 4 mg/kg; 3-ugers doseringsregime: 8 mg/kg) så hurtigt som muligt. Efterfølgende vedligeholdelsesdoser af trastuzumab (ugentligt regime: 2 mg/kg; tre ugers regime: 6 mg/kg) skal administreres 7 dage eller 21 dage senere i henhold til henholdsvis det ugentlige.

Specielle populationer

Egentlige farmakokinetiske studier hos ældre og hos personer med nedsat nyre- eller leverfunktion er ikke udført. I en populationsfarmakokinetisk analyse er det vist, at alder og nedsat nyrefunktion ikke påvirker den systemiske clearance af trastuzumab.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at bruge trastuzumab i den pædiatriske population.

Administration

Støddosis af trastuzumap bør administreres som en 90 minutters intravenøs infusion. Den må ikke administreres som intravenøst tryk eller bolus. Intravenøs infusion af trastuzumap bør administreres af sundhedspersonale, som er forberedt på at håndtere anafylaksi, og nødudstyr skal være tilgængeligt. Patienterne bør observeres for symptomer som feber og kulderystelser eller andre infusionsrelaterede symptomer i mindst 6 timer efter påbegyndelse af den første infusion og i 2 timer efter påbegyndelse af efterfølgende infusioner (se pkt. 4.4 og 4.8). Disse symptomer kan muligvis kontrolleres ved afbrydelse af infusionen eller ved at nedsætte infusionshastigheden. Infusionen kan genoptages, når symptomerne aftager.

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

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

Infusionsposer, der anvendes til administration af det færdige trastuzumab-produkt, skal være DEHP-frie.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for trastuzumab, murine proteiner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Svær hviledyspnø på grund af komplikationer fra fremskreden malignitet eller med behov for

supplerende ilt.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

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

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

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

Kardiel dysfunktion

Generelle overvejelser

Patienter, som behandles med trastuzumab, har en øget risiko for at udvikle kongestiv hjerteinsufficiens (New York Heart Association [NYHA] klasse II-IV) eller asymptomatisk kardiel dysfunktion. Disse bivirkninger er set hos patienter, som behandles med trastuzumab alene eller i kombination med paclitaxel eller docetaxel, specielt efter kemoterapi indeholdende antracyklin (doxorubicin eller epirubicin). Disse bivirkninger kan være moderate til alvorlige og har været dødelige i visse tilfælde (se pkt. 4.8). Herudover skal der udvises forsigtighed ved behandling af patienter med risikofaktorer for hjertesygdom f.eks. hypertension, dokumenteret koronararteriesygdom, kongestiv hjerteinsufficiens, LVEF < 55%, ældre patienter.

Alle kandidater til behandling med trastuzumab, men specielt de som tidligere har fået antracykliner og cyclophosphamid (AC), skal have foretaget en kardiel vurdering ved baseline, inklusive anamnese og objektiv undersøgelse, elektrokardiogram (EKG), ekkokardiografi og/eller MUGA-scanning eller magnetisk resonansscanning. Monitorering kan være en hjælp til at identificere patienter, som udvikler kardiel dysfunktion. Kardielle vurderinger, som udført ved baseline, skal gentages hver 3. måned under behandlingen og hver 6. måned efter ophør af behandlingen indtil 24 måneder efter den sidste administration af trastuzumab. Der skal foretages en grundig risk- benefit vurdering før det beslutes, om der skal behandles med trastuzumab.

Trastuzumab kan forblive i kredsløbet i op til 7 måneder efter ophør af Dazublys-behandlingen, baseret på populationsfarmakokinetiske analyser af alle tilgængelige data (se pkt. 5.2). Patienter, som får antracykliner efter ophør med trastuzumab, kan muligvis have øget risiko for kardiel dysfunktion. Hvis det er muligt, bør læger undgå antracyklinbaseret behandling i op til 7 måneder efter ophør med trastuzumab. Hvis antracykliner bruges, skal patientens kardielle funktion monitoreres omhyggeligt.

Formel kardiologisk vurdering bør overvejes hos patienter, hos hvem der er mistanke om kardiologisk sygdom efter baselinescreening. Hjertefunktionen bør monitoreres under behandlingen (f.eks. hver 12. uge) hos alle patienter. Monitorering kan muligvis hjælpe med til at identificere de patienter, som udvikler kardiel dysfunktion. Patienter, som udvikler asymptomatisk kardiel dysfunktion, kan have gavn af hyppigere monitorering (f.eks. hver 6.-8. uge). Hvis patienten har vedvarende nedsat venstre ventrikelfunktion, men forbliver asymptomatisk, bør lægen overveje at seponere behandlingen, hvis der ikke er set nogen klinisk fordel ved behandling med trastuzumab.

Sikkerheden ved fortsættelse eller genoptagelse af trastuzumab hos patienter, som oplever kardiel dysfunktion, er ikke undersøgt prospektivt. Ved et fald i LVEF-procenten på ≥ 10 point fra baseline OG til under 50%, bør behandlingen seponeres, og en ny LVEF-måling udføres inden for ca. 3 uger. Hvis LVEF ikke er forbedret eller er faldet yderligere, eller hvis der er udviklet symptomatisk kongestiv hjerteinsufficiens, bør det kraftigt overvejes at afbryde behandlingen med trastuzumab, medmindre fordelene for den enkelte patient anses at opveje risiciene. Disse patienter bør henvises til en kardiolog til kontrol og opfølgning.

Symptomatisk hjerteinsufficiens opstået under behandling med trastuzumab bør det behandles med standardlægemidler til kongestiv hjerteinsufficiens. De fleste patienter, som udviklede kongestiv hjerteinsufficiens eller asymptomatisk kardiell dysfunktion i de pivotale studier, opnåede en bedring med standardbehandling af kongestiv hjerteinsufficiens bestående af en ACE-hæmmer eller angiotensin II-receptorblokker (ARB) og en betablokker. Størstedelen af patienterne med kardielle symptomer og evidens på en klinisk fordel af behandling med trastuzumab fortsatte behandlingen uden yderligere kliniske kardielle hændelser.

Metastatisk brystkræft

Trastuzumab og antracykliner bør ikke anvendes i kombination hos patienter med metastatisk brystkræft.

Patienter med metastatisk brystkræft, som tidligere har fået antracykliner, er også i risikogruppe for kardiell dysfunktion ved behandling med trastuzumab, selvom risikoen er lavere end ved samtidig brug af trastuzumab og antracykliner.

Tidlig brystkræft

Hos patienter med tidlig brystkræft bør de kardiologiske vurderinger, som er udført ved baseline, gentages hver 3 måned under behandlingen og hver 6. måned efter seponering af behandlingen indtil 24 måneder efter sidste administration af trastuzumab. Yderligere monitorering anbefales hos patienter, som får antracyklin-baseret kemoterapi, og monitoreringen bør foregå årligt i op til 5 år efter sidste administration af trastuzumab eller længere, hvis kontinuerligt fald i LVEF observeres.

Patienter blev ekskluderet fra de pivotale studier med trastuzumab til adjuverende og neoadjuverende tidlig brystkræft, hvis de havde en anamnese med myokardieinfarkt, angina pectoris, der krævede medicinsk behandling, tidligere eller eksisterende kongestiv hjerteinsufficiens (NYHA-klasse II-IV), LVEF < 55%, anden kardiomyopati, hjerterytmie, der kræver medicinsk behandling, klinisk signifikant hjerteklapsygdom, dårligt kontrolleret hypertension (hvis hypertensionen var kontrolleret på almindelig medicinsk behandling, kunne patienten få præparatet) og hæmodynamisk effektiv perikardie-effusion. Behandling frarådes derfor hos disse patienter.

Adjuverende behandling

Trastuzumab og antracykliner bør ikke anvendes i kombination hos patienter, som får adjuverende behandling.

Hos patienter med tidlig brystkræft er der blevet observeret øget hyppighed af symptomatiske og asymptomatiske kardielle hændelser, når trastuzumab blev administreret efter antracyklin-baseret kemoterapi sammenlignet med administration af et ikke-antracyklin-baseret regime med docetaxel og carboplatin. Stigningen var mere markant, når trastuzumab blev administreret samtidig med taxaner end når trastuzumab blev administreret sekventielt til taxaner. De fleste symptomatiske kardielle hændelser optrådte inden for de første 18 måneder, uanset hvilket regime, der var blevet anvendt. I et af de 3 pivotale studier, hvor en median opfølgningstid på 5,5 år var tilgængelig (BCIRG 006), blev der observeret en kontinuerlig stigning i det samlede antal af symptomatiske kardielle eller LVEF-hændelser hos patienter, som fik trastuzumab administreret samtidig med et taxan efter antracyklinbehandling, på op til 2,37%, sammenlignet med ca. 1% i de to komparatorarme (antracyklin plus cyclophosphamid efterfulgt af taxan; taxan, carboplatin og trastuzumab).

Risikofaktorer for en kardiell bivirkning blev identificeret i fire store adjuverende studier og inkluderede fremskreden alder (> 50 år), lav LVEF ($< 55\%$) ved baseline før eller efter initiering af paclitaxel-behandling, fald i LVEF på 10 - 15 point samt tidligere eller samtidig brug af antihypertensiva. Risikoen for kardiell dysfunktion hos patienter, der fik trastuzumab efter afsluttet adjuverende kemoterapi, var associeret med en højere kumulativ antracyklin-dosis, givet før initiering af trastuzumab, og et body mass index (BMI) > 25 kg/m².

Neoadjuverende-adjuverende behandling

Hos patienter med tidlig brystkræft, som er egnede til neoadjuverende-adjuverende behandling, bør trastuzumab kun bruges samtidig med antracykliner hos kemoterapi-naive patienter og kun i regimer med lave antracyklindoser dvs. maksimale kumulative doser af doxorubicin 180 mg/m² eller epirubicin 360 mg/m².

Hvis patienterne er blevet behandlet samtidigt med et fuldt forløb af lavdosis-antracykliner og trastuzumab i et neoadjuverende behandlingsregime, bør yderligere cytotoxisk kemoterapi ikke gives efter operation. I andre situationer baseres beslutningen om behov for yderligere cytotoxisk kemoterapi på individuelle faktorer.

Erfaring med samtidig administration af trastuzumab med lavdosis antracyclinregimer er i øjeblikket begrænset til forsøg (MO16432 og BO22227).

I det pivotale studie MO16432 blev trastuzumab administreret samtidig med neoadjuverende kemoterapi, som indeholdt 3 serier med doxorubicin (kumulativ dosis 180 mg/m²).

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

I det pivotale studie BO22227 blev trastuzumab administreret samtidig med neoadjuverende kemoterapi, som indeholdt fire cyklusser med epirubicin (en kumulativ dosis på 300 mg/m²). Ved en medianopfølgning på mere end 70 måneder var forekomsten af hjerteinsufficiens/kongestiv hjerteinsufficiens 0,3 % i behandlingsarmen på intravenøs trastuzumab.

Den kliniske erfaring er begrænset hos patienter over 65 år.

Infusionsrelaterede reaktioner og overfølsomhed

Alvorlige infusionsrelaterede reaktioner, som er rapporteret efter infusion med trastuzumab, omfatter dyspnø, hypotension, hvæsende vejrtrækning, hypertension, bronkospasmer, supraventrikulær takyarytmi, nedsat iltmætning, anafylaksi, åndedrætsbesvær, urticaria og angioødem (se pkt. 4.8). Præmedicinering kan anvendes for at reducere risikoen for, at disse bivirkninger opstår. Størstedelen af disse hændelser forekommer under eller inden for 2,5 timer efter påbegyndelse af den første infusion. Hvis en infusionsreaktion indtræffer, skal infusionen afbrydes, eller infusionshastigheden nedsættes, og patienten skal monitoreres, indtil alle observerede symptomer er forsvundet (se pkt. 4.2). Disse symptomer kan behandles med et analgetikum/antipyretikum såsom meperidin eller paracetamol eller et antihistamin såsom diphenhydramin. Størstedelen af patienterne oplevede, at symptomerne forsvandt, og fik efterfølgende flere infusioner med trastuzumab. Alvorlige reaktioner er blevet behandlet succesfuldt med understøttende behandling såsom ilt, beta-agonister og kortikosteroider. I sjældne tilfælde er disse reaktioner forbundet med et klinisk forløb, der kulminerer med letal udgang. Patienter, som oplever hviledyspnø på grund af komplikationer fra fremskreden malignitet og ko morbiditet, har muligvis forhøjet risiko for letale infusionsreaktioner. Disse patienter bør derfor ikke behandles med trastuzumab (se pkt. 4.3).

En initial forbedring efterfulgt af klinisk forværring og forsinkede reaktioner med hurtig klinisk forværring er også blevet rapporteret. Dødsfald er forekommet inden for timer og op til en uge efter infusionen. I meget sjældne tilfælde har patienter oplevet frembrud af infusionssymptomer og pulmonale symptomer mere end 6 timer efter påbegyndelse af trastuzumab-infusionen. Patienter skal advares om muligheden for dette sene frembrud og instrueres i at kontakte deres læge, hvis disse symptomer forekommer.

Pulmonale hændelser

Efter markedsføringen er der rapporteret om alvorlige pulmonale bivirkninger ved anvendelse af trastuzumab (se pkt. 4.8). Disse bivirkninger har nogle gange haft letal udgang. Desuden er der

rapporteret om tilfælde af interstitiel lungesygdom inklusive lungeinfiltrater, akut respiratorisk distress syndrom, pneumoni, pneumonitis, pleuraeffusion, åndedrætsbesvær, akut lungeødem og respirationsinsufficiens. Risikofaktorer for interstitiel lungesygdom omfatter tidligere eller samtidig behandling med andre anti-neoplastiske stoffer, som er kendt for at være forbundet med interstitiel lungesygdom, såsom taxaner, gemcitabin og vinorelbin, og strålebehandling. Disse hændelser kan optræde som en del af en infusionsrelateret reaktion eller med forsinket frembrud. Patienter, som oplever hviledyspnø på grund af komplikationer fra fremskreden malignitet og komorbiditet, har muligvis forhøjet risiko for pulmonale hændelser. Disse patienter bør derfor ikke behandles med trastuzumab (se pkt. 4.3). Der skal udvises forsigtighed ved pneumonitis specielt hos patienter, der samtidig bliver behandlet med taxaner.

Natrium

Dazublys indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, det vil sige stort set natriumfrit.

Polysorbat 20

Dette lægemiddel indeholder 0,6 mg eller 1,7 mg polysorbat 20 pr. 150 mg/hætteglas eller 420 mg/hætteglas svarende til 0,6 mg/60 kg/7,4 ml eller 1,7 mg/60 kg/20,8 ml. Polysorbat(er) kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. Der er ikke observeret klinisk signifikante interaktioner mellem trastuzumab og de andre lægemidler, der blev anvendt samtidigt i de kliniske studier.

Trastuzumabs påvirkning af andre antineoplastiske stoffers farmakokinetik

Farmakokinetiske data fra BO15935- og M77004-studierne udført med kvinder med HER2-positiv metastatisk brystkræft tydede på, at eksponeringen for paclitaxel og doxorubicin (og hovedmetabolitterne 6- α -hydroxylpaclitaxel, POH og doxorubicinol, DOL) ikke blev ændret ved tilstedeværelse af trastuzumab (henholdsvis 8 mg/kg eller 4 mg/kg i.v.-støddosis efterfulgt af 6 mg/kg hver 3. uge eller 2 mg/kg hver uge). Trastuzumab kan dog øge den samlede eksponering for en af doxorubicins metabolitter (7-deoxy-13-dihydro-doxorubicinon, D7D). Den biologiske aktivitet af D7D og den kliniske betydning af øget eksponering for denne metabolit var uklar.

Data fra studie JP16003, et enkelt-arm-studie med trastuzumab (4 mg/kg i.v.-støddosis og 2 mg/kg i.v. ugentligt) og docetaxel (60 mg/m² i.v.) hos japanske kvinder med HER2-positiv metastatisk brystkræft, tydede på, at samtidig administration af trastuzumab ikke påvirkede docetaxels farmakokinetik i enkelt dosis. Studie JP19959, et sub studie i BO18255 (ToGA), blev udført hos japanske mænd og kvinder med fremskreden ventrikelkræft for at undersøge capecitabins og cisplatins farmakokinetik, når de blev anvendt med eller uden Trastuzumab. Resultaterne af dette substudie tydede på, at eksponeringen for capecitabins biologisk aktive metabolitter (f.eks. 5-FU) ikke blev påvirket af samtidig anvendelse af cisplatin eller cisplatin plus trastuzumab. Capecitabin viste dog højere koncentrationer og længere halveringstid, når det blev kombineret med trastuzumab. Data tydede også på, at cisplatins farmakokinetik ikke blev påvirket af samtidig anvendelse af capecitabin eller capecitabin plus trastuzumab.

Farmakokinetiske data fra studie H4613g/GO01305 hos patienter med metastatisk eller lokalt fremskreden inoperabel HER2-positiv cancer tydede på, at trastuzumab ikke påvirkede carboplatins farmakokinetik.

Antineoplastiske stoffers påvirkning af trastuzumabs farmakokinetik

Ved sammenligning af simulerede serumkoncentrationer af trastuzumab efter trastuzumab-monoterapi (4 mg/kg støddosis/2 mg/kg ugentlig i.v.) og observerede serumkoncentrationer hos japanske kvinder med HER2-positiv metastatisk brystkræft (studie JP16003) blev der ikke fundet evidens for, at

samtidig administration af docetaxel påvirkede trastuzumabs farmakokinetik.

Sammenligning af farmakokinetiske resultater fra to fase II-studier (BO15935 og M77004) og et fase III-studie (H0648g), hvor patienter blev behandlet med trastuzumab og paclitaxel samtidigt, og 2 fase II-studier, hvor trastuzumab blev administreret som monoterapi (W016229 og MO16982) til kvinder med HER2-positiv metastatisk brystkræft, indikerer, at individuel og gennemsnitlig dalværdi af trastuzumab-serumkoncentration varierede inden for og imellem studier. Der var imidlertid ingen klar påvirkning af trastuzumabs farmakokinetik ved samtidig administration af paclitaxel. Sammenligning af trastuzumabs farmakokinetiske data fra studie M77004, hvor kvinder med HER2-positiv metastatisk brystkræft blev behandlet samtidigt med trastuzumab, paclitaxel og doxorubicin, med trastuzumabs farmakokinetiske data i studier, hvor trastuzumab blev administreret som monoterapi (H0649g) eller i kombination med antracykliner plus cyclophosphamid eller paclitaxel (studie H0648g), tydede på, at doxorubicin og paclitaxel ikke påvirker trastuzumabs farmakokinetik.

Farmakokinetiske data fra studie H4613g/GO01305 tydede på, at carboplatin ikke påvirkede trastuzumabs farmakokinetik.

Samtidig administration af anastrozol synes ikke at påvirke trastuzumabs farmakokinetik.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal rådes til at bruge sikker prævention under behandlingen med trastuzumab og i 7 måneder efter afslutning af behandlingen (se pkt. 5.2).

Graviditet

Reproduktionsstudier er blevet udført på cynomolgusaber med doser, der er op til 25 gange højere end den humane ugentlige vedligeholdelsesdosis på 2 mg/kg intravenøst formuleret trastuzumab, og har ikke vist tegn på nedsat fertilitet eller skader på fosteret. Det blev observeret, at trastuzumab trængte igennem placentabarrieren i den tidlige (dag 20 - 50 af drægtighedsperioden) og sene (dag 120 - 150 af drægtighedsperioden) føtale udviklingsperiode. Det vides ikke, om trastuzumab kan påvirke reproduktionskapaciteten. Da reproduktionsstudier på dyr ikke altid er prædiktive for mennesker, bør trastuzumab undgås under graviditet medmindre den potentielle fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Efter markedsføringen er der blevet rapporteret tilfælde af føtal nyrevæksts nedsættelse og/eller nyrefunktions nedsættelse i forbindelse med oligohydramnion hos gravide kvinder, der får trastuzumab. Nogle af tilfældene var forbundet med letal pulmonal hypoplasi hos fosteret. Kvinder, som bliver gravide, skal informeres om muligheden for, at fosteret kan tage skade. Hvis en gravid kvinde behandles med trastuzumab, eller hvis en patient bliver gravid under behandlingen med trastuzumab eller inden for 7 måneder efter den sidste dosis trastuzumab, anbefales tæt monitorering af et tværfagligt hold.

Amning

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

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Dazublys påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8). Svimmelhed og døsighed kan forekomme ved behandling med trastuzumab (se pkt. 4.8). Patienter, som oplever infusionsrelaterede symptomer (se pkt. 4.4), skal rådes til ikke at køre bil og betjene maskiner, før symptomerne er aftaget.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Blandt de mest alvorlige og/eller almindelige bivirkninger, der hidtil er rapporteret ved intravenøs brug af trastuzumab, er kardiell dysfunktion, infusionsrelaterede reaktioner, hæmatotoksicitet (især neutropeni), infektioner og pulmonale bivirkninger.

Tabel over bivirkninger

I dette punkt er følgende kategorier for hyppighed blevet anvendt: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/1.0000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/1.0000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data).

Bivirkningerne præsenteres efter faldende alvorlighed inden for hver hyppighedsgruppering.

Bivirkninger, som er blevet rapporteret i forbindelse med anvendelse af intravenøst trastuzumab alene eller i kombination med kemoterapi i pivotale kliniske studier og efter markedsføringen, er præsenteret i tabel 1.

Alle inkluderede termer er baseret på den højeste procent set i de pivotale kliniske studier. Termer rapporteret efter markedsføringen er ligeledes inkluderet i tabel 1.

Tabel 1: Bivirkninger rapporteret med intravenøs trastuzumab-monoterapi eller i kombination med kemoterapi i pivotale kliniske studier (N = 8.386) samt efter markedsføring.

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner	Meget almindelig
	Nasopharyngitis	Meget almindelig
	Neutropenisk sepsis	Almindelig
	Cystitis	Almindelig
	Influenza	Almindelig
	Sinuitis	Almindelig
	Hudinfektion	Almindelig
	Rhinitis	Almindelig
	Øvre luftvejsinfektion	Almindelig
	Urinvejsinfektion	Almindelig
	Pharyngitis	Almindelig
Benigne, maligne og uspecificerede neoplasmer (inkl. cyster og polypper)	Progression af malign neoplasma	Ikke kendt
	Neoplasma progression	Ikke kendt
Blod og lymfesystem	Febril neutropenia	Meget almindelig
	Anæmi	Meget almindelig
	Neutropeni	Meget almindelig
	Nedsat antal hvide blodlegemer / leukopeni	Meget almindelig
	Trombocytopeni	Meget almindelig
	Hypoprotrombinæmi	Ikke kendt
	Immun trombocytopeni	Ikke kendt
	Overfølsomhed	Almindelig

Systemorganklasse	Bivirkning	Hypighed
Metabolisme og ernæring	⁺ Anafylaktisk reaktion	Sjælden
	⁺ Anafylaktisk shock	Sjælden
	Vægttab	Meget almindelig
	Anoreksi	Meget almindelig
Psykiske forstyrrelser	Tumorlyse syndrom	Ikke kendt
	Hyperkaliaemi	Ikke kendt
	Søvnløshed	Meget almindelig
	Angst	Almindelig
Nervesystemet	Depression	Almindelig
	¹ Tremor	Meget almindelig
	Svimmelhed	Meget almindelig
	Hovedpine	Meget almindelig
Øjne	Paræstesi	Meget almindelig
	Smagsforstyrrelser	Meget almindelig
	Perifer neuropati	Almindelig
	Hypertoni	Almindelig
Øre og labyrint	Dødsighed	Almindelig
	Konjunktivitis	Meget almindelig
	Øget tåreflåd	Meget almindelig
	Tørre øjne	Almindelig
Hjerte	Papilødem	Ikke kendt
	Retinal blødning	Ikke kendt
	Døvhed	Ikke almindelig
	¹ Formindsket blodtryk	Meget almindelig
Vaskulære sygdomme	¹ Forhøjet blodtryk	Meget almindelig
	¹ Uregelmæssig hjerteslag	Meget almindelig
	¹ Hjerteflagren	Meget almindelig
	Nedsat ejektionsfraktion*	Meget almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	⁺¹ Hjerteinsufficiens (kongestiv)	Almindelig
	⁺¹ Supraventrikulær takyarytmi	Almindelig
	Kardiomyopati	Almindelig
	¹ Hjertebanken	Almindelig
	Perikardial effusion	Ikke almindelig
	Kardiogent shock	Ikke kendt
	Galopperende rytme til stede	Ikke kendt
	Hedetur	Meget almindelig
	⁺¹ Hypotension	Almindelig
	Vasodilatation	Almindelig
	⁺ Dyspnø	Meget almindelig
	Hoste	Meget almindelig
	Epistaxis	Meget almindelig
	Rinoré	Meget almindelig
	⁺ Pneumoni	Almindelig
	Astma	Almindelig
	Lungesygdomme	Almindelig
	⁺ Pleuraeffusion	Almindelig
	⁺¹ Hvæsende vejrtrækning	Ikke almindelig
	Pneumonitis	Ikke almindelig
	⁺ Pulmonal fibrose	Ikke kendt
	⁺ Åndedrætsbesvær	Ikke kendt
	⁺ Respirationsinsufficiens	Ikke kendt
	⁺ Lungeinfiltrater	Ikke kendt
	⁺ Akut lungeødem	Ikke kendt
	⁺ Akut respiratorisk distress syndrom	Ikke kendt
	⁺ Bronkospasmer	Ikke kendt
	⁺ Hypoksi	Ikke kendt
	⁺ Nedsat iltmætning	Ikke kendt
	Laryngeal ødem	Ikke kendt
	Ortopnø	Ikke kendt

Systemorganklasse	Bivirkning	Hypighed
	Lungeødem	Ikke kendt
	Interstitiel lungesygdom	Ikke kendt
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Meget almindelig
	Opkastning	Meget almindelig
	Kvalme	Meget almindelig
	¹ Opsvulmede læber	Meget almindelig
	Abdominale smerter	Meget almindelig
	Dyspepsi	Meget almindelig
	Forstoppelse	Meget almindelig
	Stomatitis	Meget almindelig
	Hæmorrider	Almindelig
	Mundtørhed	Almindelig
Lever og galdeveje	Hepatocellulær skade	Almindelig
	Hepatitis	Almindelig
	Ømhed i leveren	Almindelig
	Gulsot	Sjælden
Hud og subkutane væv	Erytem	Meget almindelig
	Udslæt	Meget almindelig
	¹ Opsvulmet ansigt	Meget almindelig
	Alopeci	Meget almindelig
	Neglesygdomme	Meget almindelig
	Palmopantar erytrodysæstesi-syndrom	Meget almindelig
	Acne	Almindelig
	Tør hud	Almindelig
	Ekkymose	Almindelig
	Hyperhydrose	Almindelig
	Makulopapuløst udslæt	Almindelig
	Kløe	Almindelig
	Skøre negle	Almindelig
	Dermatitis	Almindelig
	Urticaria	Ikke almindelig
	Angioødem	Ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	Meget almindelig
	¹ Muskelstivhed	Meget almindelig
	Myalgi	Meget almindelig
	Artrit	Almindelig
	Rygsmarter	Almindelig
	Knoglesmerter	Almindelig
	Muskelkramper	Almindelig
	Nakkesmerter	Almindelig
	Ekstremitetersmerter	Almindelig
Nyrer og urinveje	Nyresygdomme	Almindelig
	Membranøs glomerulonephritis	Ikke kendt
	Glomerulonefropati	Ikke kendt
	Nyreinsufficiens	Ikke kendt
Graviditet, puerperium og den perinatale periode	Oligohydramnios	Ikke kendt
	Renal hypoplasi	Ikke kendt
	Pulmonal hypoplasi	Ikke kendt
Det reproduktive system og mammae	Brystinflammation/mastitis	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni	Meget almindelig
	Brystsmarter	Meget almindelig
	Kulderystelser	Meget almindelig
	Træthed	Meget almindelig
	Influenzalignende symptomer	Meget almindelig
	Infusionsrelateret reaktion	Meget almindelig
	Smerter	Meget almindelig
	Pyreksi	Meget almindelig
	Slimhindeinflammation	Meget almindelig
	Perifere ødemer	Meget almindelig

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
	Utilpashed	Almindelig
	Ødemer	Almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Kontusion	Almindelig

⁺ Angiver bivirkninger, som er blevet rapporteret i forbindelse med en letal udgang.

¹ Angiver bivirkninger, som er rapporteret i stor udstrækning i forbindelse med infusionsrelaterede reaktioner. Specifikke procenter for disse er ikke tilgængelige.

* Observeret ved kombinationsbehandling efter antracykliner og kombineret med taxaner.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Kardiel dysfunktion

Kongestiv hjerteinsufficiens (NYHA-klasse II-IV) er en almindelig bivirkning forbundet med anvendelse af trastuzumab og er blevet forbundet med letal udgang (se pkt. 4.4). Der er observeret tegn og symptomer på kardiel dysfunktion såsom dyspnø, ortopnø, tiltagende hoste, lungeødem, S3-galoprytme eller nedsat ventrikulær ejektionsfraktion hos patienter behandlet med trastuzumab (se pkt. 4.4).

I 3 pivotale kliniske studier, hvor adjuverende trastuzumab blev administreret i kombination med kemoterapi, var hyppigheden af kardiel dysfunktion af grad 3/4 (især symptomatisk kongestiv hjerteinsufficiens) tilsvarende hos patienter, der fik administreret kemoterapi alene (dvs. som ikke fik trastuzumab), som hos patienter, der fik trastuzumab sekventielt efter et taxan (0,3-0,4%).

Hyppigheden var højest hos patienter, der fik administreret trastuzumab samtidig med et taxan (2,0%). Ved neoadjuverende behandling er erfaringen med samtidig administration af trastuzumab og et lavdosis antracyklin-regime begrænset (se pkt. 4.4).

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

Reversibiliteten af svær kongestiv hjerteinsufficiens (defineret som en sekvens på mindst to på hinanden følgende LVEF-værdier $\geq 50\%$ efter hændelsen) var evident hos 71,4% af de trastuzumab-behandlede patienter. Reversibilitet af let symptomatisk og asymptomatisk dysfunktion af venstre ventrikel blev påvist hos 79,5% af patienterne. Ca. 17% af de bivirkninger, der repræsenterede kardiel dysfunktion, indtraf efter afslutning af trastuzumab.

I de pivotale metastatiske studier med intravenøst trastuzumab varierede incidensen af kardiel dysfunktion mellem 9% og 12%, når trastuzumab blev givet i kombination med paclitaxel sammenlignet med 1% - 4%, når paclitaxel blev givet alene. Ved monoterapi var frekvensen 6% - 9%. Den største hyppighed af kardiel dysfunktion blev set hos patienter, der fik trastuzumab samtidigt med antracyklin/cyclophosphamid (27%), og var signifikant højere end ved antracyklin/cyclophosphamid alene (7% - 10%). I et efterfølgende studie med prospektiv monitorering af hjertefunktionen var incidensen af symptomatisk kongestiv hjerteinsufficiens 2,2% hos patienter, der fik Trastuzumab og docetaxel, sammenlignet med 0% hos patienter, der fik doxetaxel alene. Størstedelen af de patienter (79%), der udviklede kardiel dysfunktion i disse studier, oplevede en forbedring på standardbehandling af kongestiv hjerteinsufficiens.

Infusionsreaktioner, allergilignende reaktioner og overfølsomhed

Det estimeres, at ca. 40% af patienterne, som bliver behandlet med trastuzumab, vil opleve infusionsrelaterede reaktioner i en eller anden form. Størstedelen af infusionsrelaterede reaktioner er dog milde til moderate i styrke (NCI-CTC-klassificeringssystem) og plejer at opstå tidligt i behandlingen, det vil sige under infusion nummer et, to og tre og formindskes i hyppighed ved

efterfølgende infusioner. Reaktionen inkluderer, kulderystelser, feber, dyspnø, hypotension, hvæsende vejrtrækning, bronkospasmer, takykardi, nedsat iltmætning, åndedrætsbesvær, udslæt, kvalme, opkastning og hovedpine (se pkt. 4.4). Hyppigheden af infusionsrelaterede reaktioner af alle grader varierede mellem studierne afhængigt af indikation og metode til dataindsamling og afhængigt af, om trastuzumab blev givet samtidig med kemoterapi eller som monoterapi.

Alvorlige anafylaktiske reaktioner, som kræver øjeblikkelig yderligere intervention, kan forekomme normalt under enten den første eller anden infusion af trastuzumab (se pkt. 4.4) og er blevet forbundet med letal udgang.

Der er observeret anafylaktoide reaktioner i isolerede tilfælde.

Hæmatotoksicitet

Febril neutropeni, leukopeni, anæmi, trombocytopeni og neutropeni forekom med hyppighed. Hyppigheden af hypoprotrombinæmi er ikke kendt. Risikoen for neutropeni kan være let forhøjet, når trastuzumab administreres med docetaxel efter antracyklinbehandling.

Pulmonale bivirkninger

Alvorlige pulmonale bivirkninger forekommer i forbindelse med anvendelse af trastuzumab og er blevet forbundet med letal udgang. Disse inkluderer, men er ikke begrænset til, lungeinfiltrater, akut respiratorisk distress syndrom, pneumoni, pneumonitis, pleuraeffusion, åndedrætsbesvær, akut lungeødem og respirationsinsufficiens (se pkt. 4.4).

Detaljer omkring risikominimeringsaktiviteter, som er i overensstemmelse med EU's risikostyringsprogrammet, er præsenteret i (pkt. 4.4) Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen.

Immunogenicitet

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

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

Der er ikke tilgængelige immunogenicitetsdata for trastuzumab ved ventrikelkræft.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering i humane kliniske studier. I de kliniske studier er der ikke givet enkeltdoser over 10 mg/kg af trastuzumab alene. I et klinisk studie med patienter der havde metastatisk ventrikelkræft, blev en vedligeholdelsesdosis på 10 mg/kg i 3-ugers intervaller efter en støddosis på 8 mg/kg undersøgt. Doser op til dette niveau var veltolereret.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01FD01

Dazublys er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Trastuzumab er et rekombinant humant IgG1 monoklonalt antistof mod den humane epidermale vækstfaktorreceptor 2 (HER2). Der er observeret overekspression af HER2 i 20% - 30% af primær brystkræft. Studier af HER2-positivitetsrater ved ventrikelkræft ved brug af immunhistokemi (IHC) og fluorescens in situ hybridisering (FISH) eller kromogen in situ hybridisering (CISH) har vist, at der er udstrakt variation af HER2-positivitet, som rækker fra 6,8% til 34,0% for IHC og 7,1% til 42,6% for FISH. Studier tyder på, at brystkræftpatienter med overekspression af HER2 har en kortere sygdomsfri overlevelse end patienter, hvis tumorer ikke har overekspression af HER2. Det ekstracellulære domæne af receptoren (ECD, p105) kan spredes til blodet og måles i serumprøver.

Virkningsmekanisme

Trastuzumab binder med høj affinitet og specificitet til subdomæne IV, en juxtamembranregion i HER2's ekstracellulære domæne. Bindingen af trastuzumab til HER2 hæmmer ligand-uaafhængig HER2-signaler og forhindrer den proteolytiske spaltning af dennes ekstracellulære domæne, en aktiveringsmekanisme for HER2. Som følge heraf har trastuzumab, både i in vitro analyser og på dyr, vist sig at hæmme proliferationen af humane tumorceller med overekspression af HER2. Trastuzumab er desuden en potent mediator af antistofafhængig celledødelighed (ADCC). Det er vist in vitro, at trastuzumab-medieret ADCC fortrinsvis virker på cancerceller med overekspression af HER2 sammenlignet med celler, som ikke har overekspression af HER2.

Detektion af overekspression af HER2 eller genamplifikation af HER2

Detektion af HER2-overekspression eller amplifikation af HER2-genet i brystkræft
Trastuzumab bør kun anvendes til patienter med tumorer, som har overekspression af HER2 eller amplifikation af HER2-genet, som bestemt ved en præcis og valideret analyse. HER2-overekspression bør detekteres ved brug af en immunhistokemisk (IHC)-baseret vurdering af fikserede tumorblokke (se pkt. 4.4). Amplifikation af HER2-genet bør detekteres ved brug af fluorescens in situ hybridisering (FISH) eller kromogen in situ hybridisering (CISH) af fikserede tumorblokke. Patienterne er egnede til behandling med Trastuzumab, hvis de udviser stærk overekspression af HER2, som beskrevet med en 3+ score ved IHC eller et positivt FISH- eller CISH-resultat.

For at sikre nøjagtige og reproducerbare resultater skal testningen udføres af et speciallaboratorium, som kan sikre validering af testprocedurerne.

Det anbefalede scoringssystem til evaluering af de IHC-farvede mønstre er som angivet i tabel 2:

Tabel 2: Anbefalet scoringssystem til evaluering af de IHC-farvede mønstre ved brystkræft

Score	Farvningsmønstre	Vurdering af HER2-overekspression
0	Der ses ingen farvning eller membranfarvning ses i < 10% af tumorcellerne.	Negativ
1+	Svag/lige akkurat synlig membranfarvning detekteres i > 10% af tumorcellerne. Cellerne farves kun i dele af membranen.	Negativ
2+	En svag til moderat fuldstændig membranfarvning detekteres i > 10% af tumorcellerne.	Tvetydig
3+	Stærk, fuldstændig membranfarvning detekteres i > 10% af tumorcellerne.	Positiv

Generelt anses FISH for at være positiv, hvis forholdet mellem antallet af kopier af HER2-genet per tumorcelle relativt til antallet af kromosom 17-kopier er større end eller lig med 2, eller hvis der er flere end 4 kopier af HER2-genet per tumorcelle, såfremt der ikke anvendes kromosom 17-kontrol.

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

For fuldstændige anvisninger i udførelse af analyser og fortolkning af resultater henvises til de vedlagte produktinformationer i validerede FISH- og CISH-analyser. Officielle anbefalinger for HER2-testning kan også anvendes.

For enhver anden metode, der anvendes til bestemmelse af HER2-protein- eller genekspression, skal analyserne kun foretages af laboratorier, der tilbyder tilstrækkelig avanceret udførelse af validerede metoder. Sådanne metoder skal være præcise og nøjagtige nok til at påvise overekspression af HER2 og skal være i stand til at skelne mellem moderat (kongruent med 2+) og stærk (kongruent med 3+) overekspression af HER2.

Detektion af HER2-overekspression eller amplifikation af HER2-genet i ventrikelkræft

Kun en præcist og valideret analysemetode bør bruges til at bestemme HER2-overekspression eller HER2-genamplifikation. IHC anbefales som den første testmetode, og i tilfælde, hvor HER2-genamplifikationsstatus også er påkrævet, skal enten sølvforstærket in situ hybridisering (SISH) eller en FISH-teknik anvendes. SISH-teknologi anbefales dog for at tillade den parallelle vurdering af tumorhistologien og -morfologien. For at sikre validering af testmetoderne og produktion af præcise og reproducerbare resultater skal HER2-testning udføres i et laboratorium med uddannet personale. Fuldstændige anvisninger i analysens ydeevne og fortolkning af resultaterne bør tages fra produktinformationen leveret med de anvendte HER2-testanalyser.

I ToGA-studiet (BO18255) blev patienter med tumorer, som enten var IHC3+ eller FISH-positive, defineret som HER2-positive og dermed inkluderet i studiet. De gavnlige effekter, baseret på det kliniske studies resultater, var begrænset til patienter med de højeste niveauer af overekspression af HER2-proteinet, defineret ved en 3+ score ved IHC eller 2+ score ved IHC og et positivt FISH-resultat.

I et studie (studie D008548), der sammenlignede metoder, blev der observeret en høj grad af overensstemmelse (> 95%) mellem SISH- og FISH-teknikker til detektion af HER2-genamplifikation hos patienter med ventrikelkræft.

HER2-overekspression bør detekteres ved brug af en immunhistokemisk (IHC)-baseret vurdering af fikserede tumorblokke. HER2-genamplifikation bør detekteres ved brug af in situ hybridisering ved brug af enten SISH eller FISH på fikserede tumorblokke.

Det anbefalede scoringsystem til evaluering af de IHC-farvede mønstre er som angivet i tabel 3:

Tabel 3. Anbefalet scoringsystem til evaluering af de IHC-farvede mønstre ved ventrikelkræft

Score	Kirurgisk prøve – farvningsmønster	Biopsiprøve - farvningsmønster	Vurdering afHER2-overekspression
0	Ingen reaktivitet eller membranøs reaktivitet i < 10% af tumorcellerne	Ingen reaktivitet eller membranøs reaktivitet i nogen tumorcelle	Negative
1+	En svag/lige akkurat synlig membranøs reaktivitet i ≥ 10% af tumorcellerne; cellerne er kun reaktive i dele af deres membran	Tumorcellegruppe med en svag/lige akkurat synlig membranøs reaktivitet uden hensyntagen til procentdelen af farvede tumorceller	Negativ
2+	En svag til moderat komplet, basolateral eller lateral membranøs reaktivitet i ≥ 10% af tumorcellerne	Tumorcellegruppe med en svagtil moderat komplet, basolateraleller lateral membranøs reaktivitet uden	Tvetydig

		hensyntagen til procentdelen af farvede tumorceller	
3+	Stærk komplet, basolateral eller lateral membranøs reaktivitet i $\geq 10\%$ af tumorcellerne	Tumorcellegruppe med stærk komplet, basolateral eller lateral membranøs reaktivitet uden hensyntagen til procentdelen af farvede tumorceller	Positiv

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Metastatisk brystkræft

Trastuzumab er blevet anvendt i kliniske studier som monoterapi til patienter med metastatisk brystkræft, som har tumorer, som viser overekspression af HER2, og hvis metastatiske sygdom ikke har responderet på et eller flere kemoterapiregimer (trastuzumab alene).

Trastuzumab er også blevet anvendt i kombination med paclitaxel eller docetaxel til behandling af patienter, som ikke har fået kemoterapi for deres metastatiske sygdom. Patienter, som tidligere har fået antracyklinbaseret adjuverende kemoterapi, blev behandlet med paclitaxel (175 mg/m² infunderet over 3 timer) med eller uden trastuzumab. I det pivotale studie med docetaxel (100 mg/m² infunderet over 1 time) med eller uden trastuzumab, havde 60% af patienterne tidligere fået antracyklinbaseret adjuverende kemoterapi. Patienterne blev behandlet med trastuzumab, indtil progression af sygdommen.

Effekten af trastuzumab i kombination med paclitaxel hos patienter, som ikke tidligere havde fået adjuverende antracyklin, er ikke blevet undersøgt. Trastuzumab plus docetaxel var dog virkningsfuld hos patienterne, uanset om de tidligere havde fået adjuverende antracyklin eller ej.

Den testmetode for overekspression af HER2, som blev brugt til at bestemme patienternes egnethed i det pivotale studie med trastuzumab-monoterapi og i de kliniske studier med trastuzumab plus paclitaxel, anvendte immunhistokemisk farvning for HER2 af fikseret materiale fra brysttumorer ved hjælp af de murine monoklonale antistoffer CB11 og 4D5. Disse væv blev fikseret i formalin eller Bouin's fiksativ. Denne testmetode, som blev udført af et centrallaboratorium, fra de kliniske studier benyttede en skala fra 0 til 3+. Patienter, som blev klassificeret som farvning 2+ eller 3+, blev inkluderet, mens patienter, som scorede 0 eller 1+, blev ekskluderet. Mere end 70% af de inkluderede patienter udviste en 3+ overekspression. Data tyder på, at den gavnlige effekt var højere hos patienter med højere HER2-overekspression (3+).

Den testmetode, der hovedsageligt blev anvendt til bestemmelse af HER2-positivitet i det pivotale studie med docetaxel med eller uden trastuzumab, var immunhistokemi. Et fåtal af patienterne blev testet under anvendelse af fluorescens in situ-hybridisering (FISH). I dette studie havde 87% af de inkluderede patienter sygdom, som var IHC3+, og 95% af de inkluderede patienter havde sygdom, der var IHC3+ og/eller FISH-positiv.

Ugentligt doseringsregime ved metastatisk brystkræft

Effektresultaterne fra monoterapi og kombinationsterapi studierne er sammenfattet i tabel 4:

Tabel 4: Effektresultater fra studier med monoterapi og kombinationsterapi

Parameter	Monoterapi	Kombinationsterapi			
	Trastuzumab ¹	Trastuzumab plus paclitaxel ²	Paclitaxel ²	Trastuzumab plus docetaxel ³	Docetaxel ³
	N = 172	N = 68	N = 77	N = 92	N = 94
Responsrate	18%	49%	17%	61%	34%

(95% konfidensinterval)	(13 - 25)	(36 - 61)	(9 - 27)	(50 - 71)	(25 - 45)
Median responsvarighed (måneder)	9,1	8,3	4,6	11,7	5,7
(95% konfidensinterval)	(5,6 - 10,3)	(7,3 - 8,8)	(3,7 - 7,4)	(9,3 - 15,0)	(4,6 - 7,6)
Median TTP (måneder)	3,2	7,1	3,0	11,7	6,1
(95% konfidensinterval)	(2,6 - 3,5)	(6,2 - 12,0)	(2,0 - 4,4)	(9,2 - 13,5)	(5,4 - 7,2)
Median overlevelse (måneder)	16,4	24,8	17,9	31,2	22,74
(95% konfidensinterval)	(12,3 - ne)	(18,6 - 33,7)	(11,2 - 23,8)	(27,3 - 40,8)	(19,1 - 30,8)

TTP = tid indtil progression; "ne" betyder, at grænsen ikke kunne estimeres, eller at den endnu ikke var nået.

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

Kombinationsbehandling med trastuzumab og anastrozol

Trastuzumab er blevet undersøgt i kombination med anastrozol ved første linjebehandling af metastatisk brystkræft hos hormon-receptor-positive (dvs. østrogen-receptor og/eller progesteron-receptor) postmenopausale patienter med HER2-overekspression. Den progressionsfri overlevelse blev fordoblet i armen med Trastuzumab plus anastrozol sammenlignet med anastrozol (4,8 måneder versus 2,4 måneder). For de øvrige parametre blev der med kombinationsbehandlingen set følgende forbedringer: Samlet respons (16,5% versus 6,7%), klinisk benefit ratio (42,7% versus 27,9%), tid til progression (4,8 måneder versus 2,4 måneder). Der blev ikke registreret forskel mellem de to behandlingsarme med hensyn til tid til respons og responsvarighed. Den mediane samlede overlevelse blev forlænget med 4,6 måneder for patienter i armen med kombinationsbehandlingen. Forskellen var ikke statistisk signifikant, men mere end halvdelen af patienterne i armen med anastrozol alene skiftede til et regime indeholdende trastuzumab efter sygdomsprogression.

3-ugers doseringsregime ved metastatisk brystkræft

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

Tabel 5: Effektresultater fra ikke-komparative studier med monoterapi og kombinationsterapi

Parameter	Monoterapi		Kombinationsterapi	
	Trastuzumab ¹	Trastuzumab ²	Trastuzumab plus paclitaxel ³	Trastuzumab plus docetaxel ⁴
	N = 105	N = 72	N = 32	N = 110
Responstrate (95% konfidensinterval)	24% (15 - 35)	27% (14 - 43)	59% (41 - 76)	73% (63 - 81)
Median responsvarighed (måneder) (interval)	10,1 (2,8 - 35,6)	7,9 (2,1 - 18,8)	10,5 (1,8 - 21)	13,4 (2,1 - 55,1)
Median TTP (måneder) (95% konfidensinterval)	3,4 (2,8 - 4,1)	7,7 (4,2 - 8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11 - 16)
Median overlevelse (måneder) (95% konfidensinterval)	ne	ne	ne	47,3 (32 - ne)

TTP = tid indtil progression; "ne" betyder, at grænsen ikke kunne estimeres, eller at den endnu ikke var nået.

1. Studie WO16229: støddosis 8 mg/kg efterfulgt af 6 mg/kg med 3-ugers intervaller
2. Studie MO16982: støddosis 6 mg/kg ugentlig x 3 efterfulgt af 6 mg/kg med 3-ugers intervaller
3. Studie BO15935
4. Studie MO16419

Steder for progression

Hypigheden af progression i leveren var signifikant lavere hos patienter, som blev behandlet med kombinationen af trastuzumab og paclitaxel sammenlignet med paclitaxel alene (21,8% versus 45,7%, p = 0,004). Flere patienter, som blev behandlet med trastuzumab og paclitaxel, progredierede i

centralnervesystemet sammenlignet med dem, som blev behandlet med paclitaxel alene (12,6% versus 6,5%, $p = 0,377$).

Tidlig brystkræft (adjuverende behandling)

Tidlig brystkræft er defineret som et ikke-metastatisk, primær, invasivt karcinom i brystet. Trastuzumab blev undersøgt som adjuverende behandling i 4 store multicenter, randomiserede studier.

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

Tidlig brystkræft i HERA-studiet var begrænset til operabel, primær, invasiv adenokarcinom i brystet med positive lymfeknuder i aksillen, eller med negative lymfeknuder i aksillen, hvis tumoren var mindst 1 cm i diameter.

I den samlede analyse af NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne var tidlig brystkræft begrænset til kvinder med operabel brystkræft med høj risiko, defineret som HER2-positiv og med positive lymfeknuder i aksillen eller HER2-positiv og med negative lymfeknuder i aksillen med høje risikofaktorer (tumorstørrelse > 1 cm og ER-negativ eller tumorstørrelse > 2 cm, uanset hormonstatus).

I BCIRG 006-studiet var HER2-positiv tidlig brystkræft defineret som brystkræft hos enten patienter med positive lymfeknuder eller hos højrisiko-patienter med negative lymfeknuder, hvor ingen (pN0) lymfeknude var involveret og mindst 1 af følgende faktorer: tumorstørrelse større end 2 cm, østrogenreceptor- og progesteronreceptor-negative, histologisk og/eller kernegrad 2-3 eller alder < 35 år).

Effektresultaterne fra studie BO16348 efter 12 måneders* og 8 års** median opfølgning er sammenfattet i tabel 6:

Tabel 6: Effektresultater fra studie BO16348

Parameter	Median opfølgning 12 måneder*		Median opfølgning 8 år**	
	Observation N = 1.693	Trastuzumab 1 år N = 1.693	Observation N = 1.697***	Trastuzumab 1 år N = 1.702***
Sygdomsfri overlevelse				
- Antal patienter med en hændelse	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- Antal patienter uden en hændelse	1.474 (87,1%)	1.566 (92,5%)	1.127 (66,4%)	1.231 (72,3%)
P - værdi versus observation	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio versus observation	0,54		0,76	
Tilbagefaldsfri overlevelse				
- Antal patienter med en hændelse	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
- Antal patienter uden en hændelse	1.485 (87,7%)	1.580 (93,3%)	1.191 (70,2%)	1.303 (76,6%)
P - værdi versus observation	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio versus observation	0,51		0,73	

Distant sygdomsfri overlevelse				
- Antal patienter med en hændelse	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
- Antal patienter uden en hændelse	1.508 (89,1%)	1.594 (94,6%)	1.209 (71,2%)	1.303 (76,6%)
P - værdi versus observation	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio versus observation	0,50		0,76	
Samlet overlevelse (død)				
- Antal patienter med en hændelse	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- Antal patienter uden en hændelse	1.653 (97,6%)	1.662 (98,2%)	1.347 (79,4%)	1.424 (83,7%)
P - værdi versus observation	0,24		0,0005	
Hazard ratio versus observation	0,75		0,76	

* Co-primære endepunkt for sygdomsfri overlevelse på 1 år versus observation overholdt de prædefinerede statistiske grænser

** Endelig analyse (inkluderende overgang af 52% af patienterne fra observations-armen til Trastuzumab)

*** Der er diskrepans i den samlede prøvestørrelse grundet et lille antal patienter, der blev randomiseret efter skæringsdatoen for analysen for 12 måneders median opfølgning.

Effektresultaterne fra interimanalysen af effekt krydsede protokollens præspecificerede statistiske grænse for sammenligningen af 1-år med Trastuzumab versus observation. Efter en median opfølgning på 12 måneder var hazard ratio for sygdomsfri overlevelse 0,54 (95% konfidensinterval 0,44 - 0,67), hvilket overføres til en absolut gavnlige effekt udtrykt i en 2-års sygdomsfri overlevelseshastighed på 7,6 procentpoint (85,8% versus 78,2%) til fordel for trastuzumab-armen.

En endelig analyse blev udført efter en median opfølgning på 8 år, hvilket viste, at 1 års Trastuzumab-behandling er associeret med 24% risikoreduktion sammenlignet med observation alene (hazard ratio = 0,76; 95% konfidensinterval 0,67 - 0,86). Dette overføres til en absolut gavnlige effekt udtrykt i en 8 års sygdomsfri overlevelseshastighed på 6,4 procentpoint til fordel for 1 års trastuzumab-behandling.

I denne endelige analyse viste forlængelse af trastuzumab-behandling til en varighed af 2 år ikke yderligere fordel over behandling i 1 år [Sygdomsfri overlevelse hazard ratio i intent-to-treat- (ITT) populationen 2 år versus 1 år = 0,99 (95% konfidensinterval: 0,87 - 1,13), p-værdi = 0,90 og samlet overlevelse hazard ratio = 0,98 (0,83 - 1,15); p-værdi = 0,78]. Hyppigheden af asymptomatisk kardiell dysfunktion var forøget i 2-års-behandlingsarmen (8,1% versus 4,6% i 1-års-behandlingsarmen). Flere patienter oplevede mindst en grad 3 eller 4 bivirkning i 2-års-behandlingsarmen (20,4%) sammenlignet med 1-års-behandlingsarmen (16,3%).

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

Doxorubicin og cyclophosphamid blev administreret samtidig som følger:

- intravenøs bolus doxorubicin på 60 mg/m², administreret hver 3. uge i 4 serier.
- intravenøs cyclophosphamid på 600 mg/m² over 30 minutter, administreret hver 3. uge i 4 serier.

Paclitaxel i kombination med Trastuzumab blev administreret som følger:

- intravenøs paclitaxel – 80 mg/m² som kontinuerlig intravenøs infusion, administreret hver uge i 12 uger.
- eller
- intravenøs paclitaxel – 175 mg/m² som kontinuerlig intravenøs infusion, administreret hver 3. uge i 4 serier (dag 1 i hver serie).

Effektresultaterne fra den samlede analyse af NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne efter den endelige analyse af sygdomsfri overlevelse* er sammenfattet i tabel 7. Den mediane opfølgningstid var 1,8 år for patienterne i AC→P-armen og 2,0 år for patienterne i AC→PH-armen.

Tabel 7: Sammenfatning af effektresultater fra den samlede analyse af NSABP B-31- og NCCTG N9831- studierne efter den endelige analyse af sygdomsfri overlevelse*

Parameter	AC→P (n = 1.679)	AC→PH (n = 1.672)	Hazard Ratio versus AC→P (95% konfidens-interval) p-værdi
Sygdomsfri overlevelse Antal patienter med en hændelse (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39 - 0,59) p < 0,0001
Distant tilbagefald Antal patienter med en hændelse	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37 - 0,60) p < 0,0001
Død (OS hændelse) Antal patienter med en hændelse	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48 - 0,92) p = 0,014**

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

* Ved median opfølgningstid, som var 1,8 år for patienterne i AC→P-armen og 2,0 år for patienterne i AC→PH-armen.

** P-værdi for samlet overlevelse krydsede ikke den præspecificerede statistiske grænse for sammenligning af AC→PH versus AC→P

For det primære endepunkt, sygdomsfri overlevelse, resulterede tilføjelse af Trastuzumab til paclitaxel- kemoterapi i en 52% nedsættelse af risikoen for sygdomstilbagefald. Hazard ratioen kan overføres til en absolut gavnlige effekt udtrykt i en 3-års sygdomsfri estimeret overlevelse på 11,8 procentpoint (87,2% versus 75,4%) til fordel for AC→PH (trastuzumab)-armen.

På tidspunktet for en sikkerhedsopdatering efter en median opfølgningstid på 3,5 - 3,8 år genbekræfter en analyse af sygdomsfri overlevelse størrelsen af den gavnlige effekt vist i den endelige analyse af sygdomsfri overlevelse. På trods af overkrydsning til trastuzumab i kontrolarmen resulterede tilføjelse af trastuzumab til paclitaxel-kemoterapi i en 52% nedsættelse af risikoen for sygdomstilbagefald. Tilføjelse af trastuzumab til paclitaxel-kemoterapi resulterede også i en 37% nedsættelse af risikoen for død.

Den på forhånd planlagte endelige analyse af samlet overlevelse fra den samlede analyse af NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne blev udført, da 707 dødsfald var forekommet (median opfølgningstid var 8,3 år i AC→PH-gruppen). Behandling med AC→PH resulterede i en statistisk signifikant forbedring af samlet overlevelse sammenlignet med AC→P (stratificeret hazard ratio = 0,64; 95% konfidensinterval [0,55 - 0,74]; log-rank p-værdi < 0,0001). Efter 8 år blev overlevelseshraten estimeret til 86,9% i AC→PH-armen og 79,4% i AC→P-armen, hvilket giver en absolut gavnlige effekt på 7,4% (95 % konfidensinterval = 4,9%-10,0%).

De endelige resultater for samlet overlevelse fra den samlede analyse af NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne er opsummeret i tabel 8 nedenfor:

Tabel 8: Endelig analyse af samlet overlevelse (OS) fra den samlede analyse af NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne

Parameter	AC→P (N = 2.032)	AC→PH (N = 2.031)	p-værdi versus AC→P	Hazard ratio versus AC→P (95% konfidens interval)
Død (OS-hændelse): Antal patienter med en hændelse (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55 - 0,74)

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

Ved den endelige analyse af samlet overlevelse fra den samlede analyse af studierne NSABP B-31 og NCCTG N9831 blev der også udført en analyse af sygdomsfri overlevelse. Resultatet af den opdaterede analyse af sygdomsfri overlevelse (stratificeret hazard ratio = 0,61; 95% konfidensinterval [0,54 - 0,69]) viste lignende gavnlige effekt med hensyn til sygdomsfri overlevelse sammenlignet med den endelige primære analyse af sygdomsfri overlevelse på trods af, at 24,8% af patienterne i AC→P armene skiftede til at få Trastuzumab. Den sygdomsfrie overlevelseshrate blev efter 8 år estimeret til at være 77,2% (95% konfidensinterval: 75,4 - 79,1) i AC→PH-armen, en absolut gavnlige effekt på 11,8% sammenlignet med AC→P-armen.

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

Docetaxel blev administreret som følger:

- intravenøs docetaxel – 100 mg/m² som intravenøs infusion over 1 time, administreret hver 3. uge i 4 serier (dag 2 i første docetaxel serie, derefter dag 1 i hver af de efterfølgende serier)

eller

- intravenøs docetaxel – 75 mg/m² som intravenøs infusion over 1 time, administreret hver 3. uge i 6 serier (dag 2 i serie 1, derefter dag 1 i hver af de efterfølgende serier)

som blev efterfulgt af:

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

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

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

Tabel 9: Oversigt over effektanalyserne af AC→D versus AC→DH fra BCIRG 006-studiet

Parameter	AC→D (n = 1.073)	AC→DH (n = 1.074)	Hazard Ratio versus AC→D (95% konfidens-interval) p-værdi
Sygdomsfri overlevelse	195	134	0,61 (0,49 - 0,77)
Antal patienter med en hændelse			p < 0,0001
Distant tilbagefald	144	95	0,59 (0,46 - 0,77)
Antal patienter med en hændelse			p < 0,0001
Død (OS hændelse)	80	49	0,58 (0,40 - 0,83)
Antal patienter med en hændelse			p = 0,0024

AC→D = doxorubicin og cyclophosphamid efterfulgt af docetaxel. AC→DH = doxorubicin og cyklofosfamid, efterfulgt af docetaxel og trastuzumab; CI = konfidensinterval

Tabel 10: Oversigt over effektanalyserne af AC→D versus DCarbH fra BCIRG 006-studiet

Parameter	AC→D (n = 1.073)	DcarbH (n = 1.074)	Hazard Ratio versus AC→D (95% konfidens-interval) p-værdi
Sygdomsfri overlevelse	195	145	0,67 (0,54-0,83)
Antal patienter med en hændelse			p = 0,0003
Distant tilbagefald	144	103	0,65 (0,50-0,84)
Antal patienter med en hændelse			p = 0,0008
Død (OS hændelse)	80	56	0,66 (0,47-0,93)
Antal patienter med en hændelse			p = 0,0182

AC→D = doxorubicin og cyklofosfamid, efterfulgt af docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatin og trastuzumab; CI = konfidensinterval

I BCIRG 006-studiet kan hazard ratioen for det primære endepunkt, sygdomsfri overlevelse, overføres til en absolut gavnlig effekt udtrykt i en 3-års sygdomsfri estimeret overlevelse på 5,8 procentpoint (86,7% versus 80,9%) til fordel for AC→DH (Trastuzumab)-armen og 4,6 procentpoint (85,5% versus 80,9%) til fordel for DCarbH (Trastuzumab)-armen sammenlignet med AC→D.

I BCIRG 006-studiet havde 213/1.075 patienter i DCarbH (TCH)-armen, 221/1.074 patienter i AC→DH (AC→TH) -armen og 217/1.073 patienter i AC→D (AC→T) -armen en Karnofsky performance status ≤ 90 (enten 80 eller 90). Der blev ikke set nogen gavnlig effekt mht. sygdomsfri overlevelse i denne undergruppe af patienter (hazard ratio = 1,16, 95% konfidensinterval [0,73 - 1,83] for DCarbH (TCH) versus AC→D (AC→T); hazard ratio = 0,97, 95% konfidensinterval [0,60 - 1,55] for AC→DH (AC→TH) versus AC→D).

Desuden blev en post-hoc eksplorativ analyse udført på datasættene fra den samlede analyse fra studierne NSABP B-31/NCCTG N9831* og BCIRG 006, hvor sygdomsfri overlevelse og symptomatiske kardielle hændelser blev kombineret. Resultaterne opsummeres i tabel 11:

Tabel 11: Resultater for post-hoc eksplorativ analyse fra den samlede analyse fra de kliniske studier NSABP B-31/NCCTG N9831* og BCIRG006, hvor sygdomsfri overlevelse og symptomatiske kardielle bivirkninger blev kombineret

	AC→PH (versus AC→P)(NSABP B31 og NCCTG N9831)*	AC→DH (versus AC→D) (BCIRG 006)	DcarbH (versus AC→D) (BCIRG 006)
Primær effektanalyse Sygdomsfri overlevelse Hazard ratio (95% konfidensinterval) p-værdi	0,48 (0,39-0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49-0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54-0,83) p = 0,0003
Effektanalyse af længerevarende opfølgning ** Sygdomsfri overlevelse Hazard ratio (95% konfidensinterval) p-værdi	0,61 (0,54-0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61-0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65-0,90) p = 0,0011
Post-hoc eksplorativ analyse med sygdomsfri overlevelse og symptomatiske kardielle hændelser længerevarende opfølgning ** Hazard ratio (95% konfidensinterval)	0,67 (0,60 - 0,75)	0,77 (0,66 - 0,90)	0,77 (0,66 - 0,90)

A: doxorubicin; C: cyclophosphamid; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatin; H: trastuzumab

* På tidspunktet for den endelige analyse af sygdomsfri overlevelse. Median opfølgningstid var 1,8 år i AC→P-armen og 2,0 år i AC→PH-armen.

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

Tidlig brystkræft (neoadjuverende-adjuverende behandling)

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

I den neoadjuverende-adjuverende behandling var studie MO16432, et multicenter, randomiseret studie, designet til at undersøge den kliniske effekt af samtidig administration af trastuzumab og neoadjuverende kemoterapi inkluderende både et antracyclin og et taxan, efterfulgt af adjuverende trastuzumab til en total behandlingsvarighed på 1 år. Studiet rekrutterede patienter med nyligt diagnosticeret lokalt fremskreden (stadium III) eller inflammatorisk tidlig brystkræft. Patienter med HER2 + tumorer blev randomiseret til at få enten neoadjuverende kemoterapi samtidig med neoadjuverende-adjuverende trastuzumab eller neoadjuverende kemoterapi alene.

I studie MO16432 blev trastuzumab (8 mg/kg støddosis efterfulgt af 6 mg/kg vedligeholdelsesdosis hver 3. uge) administreret samtidig med 10 serier af neoadjuverende kemoterapi på følgende måde:

- Doxorubicin 60 mg/m² og paclitaxel 150 mg/m² administreret hver 3. uge i 3 serier, som blev efterfulgt af:
- Paclitaxel 175 mg/m², administreret hver 3. uge i 4 serier, som blev efterfulgt af:
- CMF på dag 1 og 8 hver 4. uge i 3 serier, som efter operation blev efterfulgt af:
- Yderligere serier af adjuverende trastuzumab (indtil 1 års behandling var fuldført).

Effektresultaterne i studie MO16432 er sammenfattet i tabel 12. Den mediane opfølgningstid i

Trastuzumab-armen var 3,8 år.

Tabel 12: Effektræsultater fra MO16432

Parameter	Kemo + Trastuzumab (n = 115)	Kemo alene (n = 116)	
Hændelsesfri overlevelse Antal patienter med en hændelse	46	59	Hazard ratio (95% konfidens-interval) 0,65 (0,44 - 0,96) p = 0,0275
Komplet patologisk response* (95% konfidensinterval)	40 % (31,0 - 49,6)	20,7 % (13,7 - 29,2)	p = 0,0014
Samlet overlevelse			Hazard ratio (95% konfidens-interval)
Antal patienter med en hændelse	22	33	0,59 (0,35 - 1,02) p = 0,0555

* defineret som fravær af hvilken som helst invasiv kræft både i bryst og aksilknuder

En absolut gavnlig effekt på 13 procentpoint til fordel for trastuzumab-armen blev estimeret, udtrykt i 3-års hændelsesfri overlevelse (65% versus 52%).

Metastatisk ventrikelkræft

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

Kemoterapien blev administreret som følger:

- capecitabin – 1.000 mg/m² oralt 2 gange dagligt i 14 dage hver 3. uge i 6 serier (aften på dag 1 til morgen på dag 15 i hver serie)

eller

- intravenøs 5-fluoruracil – 800 mg/m²/dag som en kontinuerlig intravenøs infusion over 5 dage, administreret hver 3. uge i 6 serier (dag 1 til 5 af hver serie)

Begge blev administreret med:

- cisplatin – 80 mg/m² hver 3. uge i 6 serier på dag 1 i hver serie.

Effektræsultaterne fra studie BO18255 er sammenfattet i tabel 13:

Tabel 13. Effektræsultater fra BO18225

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

FP+H: Fluoropyrimidin/cisplatin + Trastuzumab

FP: Fluoropyrimidin/cisplatin

a Sandsynlighedsratio

Patienterne, som blev inkluderet i studiet, var tidligere ubehandlet for HER2-positiv, inoperabel, lokalt fremskreden eller tilbagevendende og/eller metastatisk adenokarcinom i ventriklen eller den gastroøsofageale overgang, som ikke kunne underkastes en kurativ behandling. Det primære endepunkt var samlet overlevelse, som blev defineret som tiden fra datoen for randomiseringen til datoen for dødsfald uanset årsag. På det tidspunkt, analysen blev foretaget, var i alt 349 randomiserede patienter døde: 182 patienter (62,8%) i kontrolarmen og 167 patienter (56,8%) i behandlingsarmen.

Størstedelen af dødsfaldene skyldtes hændelser relateret til den grundliggende cancer.

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

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

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har frafaldet forpligtelsen til at indsende resultaterne af undersøgelser med referencelægemidlet i alle undergrupper af den pædiatriske befolkningsgruppe for bryst- og mavekræft (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk brug).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

De populations-forudsagte farmakokinetiske eksponeringsværdier (median med 5 - 95 Percentiler) og farmakokinetiske parameterværdier ved klinisk relevante koncentrationer (C_{max} og C_{min}) hos patienter med metastatisk brystkræft, tidlig brystkræft og fremskreden ventrikelkræft behandlet med de godkendte ugentlige og 3-ugers doseringsregimer er vist nedenfor i tabel 14 (serie 1), tabel 15 (steady-state) og tabel 16 (farmakokinetiske parametre).

Tabel 14: Populations-forudsagte farmakokinetiske eksponeringsværdier (median med 5 - 95 percentiler) i serie 1 for intravenøse trastuzumab-doseringsregimer hos patienter med metastatisk brystkræft, tidlig brystkræft og fremskreden ventrikelkræft

Doserings- regime	Primær tumortype	N	C _{min} (mikrog/ml)	C _{max} (mikrog/ml)	AUC _{0-21 dage} (mikrog.dag/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg 3-ugers doseringsregime	Metastatisk brystkræft	805	28,7 (2,9 - 46,3)	182 (134 - 280)	1.376 (728 - 1.998)
	Tidlig brystkræft	390	30,9 (18,7 - 45,5)	176 (127 - 227)	1.390 (1.039 - 1.895)
	Fremskreden ventrikelkræft	274	23,1 (6,1 - 50,3)	132 (84,2 - 225)	1.109 (588 - 1.938)
4 mg/kg + 2 mg/kg ugentlig doseringsregime	Metastatisk brystkræft	805	37,4 (8,7 - 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1.073 (597 - 1.584)
	Tidlig brystkræft	390	38,9 (25,3 - 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1.074 (783 - 1.502)

Tabel 15: Populationsforudsagte steady-state farmakokinetiske eksponeringsværdier (med 5-95 percentiler) for intravenøse trastuzumab-doseringsregimer hos patienter med metastatisk brystkræft, tidlig brystkræft og fremskreden ventrikelkræft

Doserings- regime	Primær tumortype	N	C _{min, ss} * (mikrog/ml)	C _{max, ss} ** (mikrog/ml)	AUC _{ss 0-21 dage} (mikrog.dag/ml)	Tid til steady-state*** (uge)
8 mg/kg + 6 mg/kg 3-ugers doseringsregime	Metastatisk brystkræft	805	44,2 (1,8 - 85,4)	179 (123 - 266)	1.736 (618 - 2.756)	12
	Tidlig brystkræft	390	53,8 (28,7 - 85,8)	184 (134 - 247)	1.927 (1.332 - 2.771)	15
	Fremskreden ventrikelkræft	274	32,9 (6,1 - 88,9)	131 (72,5 - 251)	1.338 (557 - 2.875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg ugentlig doseringsregime	Metastatisk brystkræft	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1.710 (581-2.715)	12
	Tidlig brystkræft	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1.893 (1.309 - 2.734)	14

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

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

*** Tid til 90% af steady state

Tabel 16: Populationsforudsagte farmakokinetiske parameterværdier ved steady state for intravenøse trastuzumab-doseringsregimer hos patienter med metastatisk brystkræft, tidlig brystkræft og fremskreden ventrikelkræft

Doserings- regime	Primær tumortype	N	Samlet CL- interval fra C _{max, ss} til C _{min, ss} (l/dag)	t _{1/2} -interval fra C _{max, ss} til C _{min, ss} (dag)
8 mg/kg + 6 mg/kg 3-ugers doseringsregime	Metastatisk brystkræft	805	0,183 - 0,302	15,1 - 23,3
	Tidlig brystkræft	390	0,158 - 0,253	17,5 - 26,6
	Fremskreden ventrikelkræft	274	0,189 - 0,337	12,6 - 20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg ugentlig doseringsregime	Metastatisk brystkræft	805	0,213 - 0,259	17,2 - 20,4
	Tidlig brystkræft	390	0,184 - 0,221	19,7 - 23,2

Udvaskning af trastuzumab

Udvaskningsperioden for trastuzumab blev vurderet efter ugentlige og 3-ugers intravenøse doseringsregimer ved hjælp af den populationsfarmakokinetiske model. Resultaterne af disse simuleringer indikerer, at mindst 95% af patienterne vil nå koncentrationer < 1 mikrog/ml (ca. 3% af den populationsforudsagte C_{min, ss} eller omkring 97% udvaskning) i løbet af 7 måneder.

Cirkulerende shed HER2 ekstracellulære domæne

De eksplorative analyser af kovarianter fra en patientundergruppe tydede på, at patienter med forhøjet

niveau af shed HER2-ekstracellulære domæne havde en hurtigere ikke-lineær clearance (lavere K_m) ($p < 0,001$). Der var en sammenhæng mellem niveauerne af shed-antigen og serum-aspartat-aminotransferase. En del af shed-antigenets indvirkning på clearance kan muligvis forklares ud fra niveauet af serum-aspartat-aminotransferase.

Der blev observeret sammenlignelige baseline-niveauer af shed HER2 ekstracellulære domæne i patienter med metastatisk ventrikelkræft og patienter med henholdsvis metastatisk brystkræft og tidlig brystkræft. Der blev ikke observeret tydelig indvirkning på trastuzumabs clearance.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

L-histidin
L-histidinhydrochlorid monohydrat
 α,α -trehalosedihydrat
polysorbat 20 (E 432)**

**Dette lægemiddel indeholder 0,6 mg eller 1,7 mg polysorbat 20 pr. 150 mg/hætteglas eller 420 mg/hætteglas svarende til 0,6 mg/60 kg/7,4 ml eller 1,7 mg/60 kg/20,8 ml. Polysorbat(er) kan forårsage allergiske reaktioner.

6.2 Uforligeligheder

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

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

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år.

Aseptisk rekonstituering og fortynding:

Efter aseptisk rekonstituering med sterilt vand til injektion blev den kemiske og fysiske stabilitet af den rekonstituerede opløsning påvist i 48 timer ved 2 °C-8 °C.

Efter aseptisk fortynding i poser af polyvinylchlorid, polyethylen eller polypropylen indeholdende en injektionsvæske med natriumklorid på 9 mg/ml 0,9% er der påvist kemisk og fysisk stabilitet af trastuzumab i op til 48 timer ved 5 °C $\pm$ 3 °C og 30 °C $\pm$ 2 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede opløsning og trastuzumab-infusionsopløsningen anvendes straks. Hvis den ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiden og -betingelserne før brug brugerens ansvar og bør normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C

til 8 °C, medmindre rekonstitution og fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Den rekonstituerede opløsning må ikke fryses.

Se pkt. 6.3 og 6.6 for opbevaringsbetingelser for det åbnede lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Dazublys 150 mg pulver til koncentrat til opløsning til infusionsvæske.

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

Dazublys 420 mg pulver til koncentrat til opløsning til infusionsvæske.

Et 50 ml hætteglas af klart glas type I med butylgummiprop, lamineret med en fluorharpiksfilm, der indeholder 420 mg trastuzumab.

Hver karton indeholder ét hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

Der skal anvendes passende aseptisk teknik til rekonstituerings- og fortyndingsprocedurer. Der skal udvises forsigtighed for at sikre steriliteten af de præparerede opløsninger. Da lægemidlet ikke indeholder antimikrobielle konserveringsmidler eller bakteriostatisk midler, skal der anvendes en aseptisk teknik.

Aseptisk præparering, håndtering og opbevaring:

Der skal sikres aseptisk håndtering ved præparering af infusionen. Præparationen bør være:

- udført under aseptiske forhold af uddannet personale i overensstemmelse med reglerne for god praksis, især med hensyn til aseptisk præparering af parenterale produkter.
- præpareret i et laminært flow eller biologisk sikkerhedsskab ved brug af standard forholdsregler til sikker håndtering af intravenøse midler.
- efterfølges af tilstrækkelig opbevaring af den klargjorte intravenøse infusionsvæske, opløsning, for at sikre vedligeholdelse af de aseptiske betingelser.

Dazublys 150 mg pulver til koncentrat til opløsning til infusionsvæske.

Hvert 150mg hætteglas med Dazublys rekonstitueres med 7,2 ml sterilt vand til injektion (medfølger ikke). Brug af andre rekonstitueringsmidler bør undgås.

Dette giver en 7,4 ml opløsning til brug i en enkelt dosis, der indeholder ca. 21 mg/ml trastuzumab ved en pH-værdi på ca. 6,0. Et volumenoverskud på 4% sikrer, at den mærkede dosis på 150 mg kan trækkes ud af hvert hætteglas.

Dazublys 420 mg pulver til koncentrat til opløsning til infusionsvæske.

Hvert 420 mg hætteglas med Dazublys rekonstitueres med 20 ml sterilt vand til injektion (medfølger

ikke). Brug af andre rekonstitueringsmidler bør undgås.

Dette giver en 20,8 ml opløsning til brug i en enkelt dosis, der indeholder ca. 21 mg/ml trastuzumab ved en pH-værdi på ca. 6,0. Et volumenoverskud på 4 % sikrer, at den mærkede dosis på 420 mg kan trækkes ud af hvert hætteglas.

Dazublys hætteglas	Mængde sterilt vand til injektionsvæsker	Slutkoncentration
150 mg Vial	7.2 mL	21 mg/mL
420 mg Vial	20 mL	21 mg/mL

Dazublys skal håndteres forsigtigt under rekonstitueringen. Hvis der dannes for meget skum under rekonstitueringen, eller hvis den rekonstituerede opløsning rystes, kan det resultere i problemer med den mængde trastuzumab, der kan trækkes ud af hætteglasset.

Den rekonstituerede opløsning må ikke fryses

Instruktioner til aseptisk rekonstitution:

- 1) Brug en steril sprøjte til langsomt at injicere passende volumen (som nævnt ovenfor) sterilt vand til injektion i hætteglasset med frysetørret trastuzumab, så strømmen ledes ind i den frysetørrede kage.
- 2) Sving hætteglasset forsigtigt for at understøtte rekonstitueringen. HÆTTEGLASSET MÅ IKKE OMRYSTES!

Let skumdannelse ved rekonstitueringen er ikke ualmindelig. Lad hætteglasset stå i ro i ca. 5 minutter. Det rekonstituerede trastuzumab resulterer i en farveløs til svagt gul, klar opløsning, som hovedsagelig skal være fri for synlige partikler.

Instruktioner for aseptisk fortynding af den rekonstituerede opløsning:

Beregn det nødvendige volumen af opløsningen:

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

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

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

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

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

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

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

Der er ikke observeret nogen uforenelighed mellem trastuzumab og poser af polyvinylchlorid, polyethylen eller polypropylen. Infusionsposer, der anvendes til administration af det færdige

trastuzumab-produkt, skal være DEHP-frie.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 30. juni 2025

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

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

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

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

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

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD-listen), som fastsat i artikel 107c, stk.(7), i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dazublys 150 mg pulver til koncentrat til opløsning til infusionsvæske
trastuzumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 150 mg trastuzumab. Efter rekonstitution indeholder 1 ml koncentrat 21 mg trastuzumab. Skal rekonstitueres med 7,2 ml sterilt vand til injektion.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

L-histidinhydrochloridmonohydrat, L-histidin, polysorbat 20 (E 432), α,α -trehalosedihydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til opløsning til infusionsvæske, 1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs infusion efter rekonstitution og fortynding, Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Den rekonstituerede opløsning må ikke fryses.
Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte den mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE

ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Kassér den ubrugte del.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1949/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Lægemidlet er receptpligtigt.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

Må ikke rystes efter rekonstitution.
Kun til engangsbrug.

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Begrundelsen for ikke at inkludere blindeskrift accepteret.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Dazublys 150 mg pulver til pulver til koncentrat
trastuzumab.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Kun til intravenøs anvendelse

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dazublys 420 mg pulver til koncentrat til opløsning til infusionsvæske

trastuzumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 420 mg trastuzumab. Efter rekonstitution indeholder 1 ml koncentrat 21 mg trastuzumab. Skal rekonstitueres med 20 ml sterilt vand til injektion.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

L-histidinhydrochloridmonohydrat, L-histidin, polysorbat 20 (E 432), α,α -trehalosedihydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til opløsning til infusionsvæske, 1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs infusion efter rekonstitution og fortynding, Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Den rekonstituerede opløsning må ikke fryses.

Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte den mod lys.

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

Kassér den ubrugte del.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1949/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Lægemidlet er receptpligtigt.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

Må ikke rystes efter rekonstitution.
Kun til engangsbrug.

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Begrundelsen for ikke at inkludere blindeskrift accepteret.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Dazublys 420 mg pulver til pulver til koncentrat
trastuzumab.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Kun til intravenøs anvendelse

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Dazublys 150 mg pulver til koncentrat til opløsning til infusionsvæske
Dazublys 420 mg pulver til koncentrat til opløsning til infusionsvæske

Trastuzumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

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

Oversigt over indlægssedlen:

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

1. Virkning og anvendelse

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

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

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

2. Det skal du vide, før du får dazublys

Du må ikke få Dazublys hvis:

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Din læge vil nøje overvåge din behandling.

Kontrol af hjertet

Behandling med Dazublys alene eller sammen med et taxan kan påvirke hjertet, især hvis du tidligere har fået antracykliner (taxaner og antracykliner er to andre slags lægemidler, der anvendes til at behandle kræft). Påvirkningerne kan være moderate til svære og kan forårsage død. Derfor skal din hjertefunktion kontrolleres før, under (hver tredje måned), og efter behandlingen med Dazublys (op til to til fem år). Hvis du udvikler tegn på hjertesvigt (dårlig pumpefunktion af hjertet), kan din hjertefunktion blive undersøgt oftere (hver 6. til 8. uge). Det kan være nødvendigt at du får behandling for hjertesvigt, eller at du stopper behandlingen med Dazublys.

Kontakt lægen, apotekspersonalet, eller sygeplejersken, før du får Dazublys, hvis:

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

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

Brug til børn og unge

Dazublys frarådes til børn og unge under 18 år.

Brug af et andet lægemiddel sammen med Dazublys

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

Det kan tage op til 7 måneder at udskille Dazublys fra kroppen. Du bør derfor fortælle din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, at du har fået Dazublys, hvis du begynder at anvende enhver form for nyt lægemiddel inden for 7 måneder efter ophør med Dazublys-behandlingen.

Graviditet

- Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge, apotekspersonalet, eller sygeplejersken til råds, før du får dette lægemiddel.
- Du skal bruge effektiv prævention under behandlingen med Dazublys og i mindst 7 måneder efter, at behandlingen er stoppet.
- Lægen vil rådgive dig om risici og fordele ved at tage Dazublys under graviditet. I sjældne tilfælde er der hos gravide kvinder, der får trastuzumab, blevet observeret en nedsat mængde

fostervand (den væske, der omgiver barnet i livmoderen). Denne tilstand kan være skadelig for dit foster og er blevet forbundet med ufuldstændig udvikling af lungerne, hvilket kan resultere i fosterdød.

Amning

Du må ikke amme dit barn under behandling med Dazublys og i de første 7 måneder efter, du har fået den sidste dosis Dazublys, da Dazublys kan overføres til dit barn gennem mælken. Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, inden du tager nogen form for lægemiddel.

Trafik- og arbejdsikkerhed

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

Natrium

Dazublys indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, det vil sige stort set natriumfrit.

Polysorbat 20

Dette lægemiddel indeholder 0,6 mg eller 1,7 mg polysorbat 20 pr. 150 mg/hætteglas eller 420 mg/hætteglas svarende til 0,6 mg/60 kg/7,4 ml eller 1,7 mg/60 kg/20,8 ml. Polysorbat(er) kan forårsage allergiske reaktioner.

3. Sådan får du dazublys

Inden din behandling påbegyndes, vil lægen bestemme mængden af HER2 i din tumor. Kun patienter med store mængder HER2 vil blive behandlet med Dazublys. Dazublys må kun gives af en læge eller sygeplejerske. Din læge vil ordinere en dosis og en behandlingsmåde, som passer til dig. Dazublys-dosen afhænger af din kropsvægt.

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

Dazublys gives som en infusion i en vene (intravenøs infusion, drop); denne intravenøse formulering er ikke til subkutan brug og bør kun gives som en intravenøs infusion.

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

Ved tidlig brystkræft, brystkræft, der har spredt sig (metastatisk) og mavekræft, der har spredt sig (metastatisk) gives Dazublys hver 3. uge. Dazublys kan også gives én gang om ugen ved brystkræft, der har spredt sig (metastatisk).

Hvis du holder op med at få Dazublys

Hold ikke op med at få dette lægemiddel uden at tale med din læge først. Alle doser skal tages på det rigtige tidspunkt hver uge eller hver tredje uge (afhængigt af dit doseringsskema). Dette får lægemidlet til at virke bedst muligt.

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

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

4. Bivirkninger

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

Under en Dazublys-infusion kan der forekomme kulderystelser, feber og andre influenzalignende symptomer. De er meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter). Andre symptomer som har forbindelse med infusionen er: Utilpashedsfølelse (kvalme), opkastning, smerter, forøget muskelspænding og rystelser, hovedpine, svimmelhed, besvær med at trække vejret, forhøjet eller for lavt blodtryk, forstyrrelser i hjerterytmen (hjerterbanken, hjerterflimmer eller uregelmæssig hjerterytme), hævelse i ansigtet og læberne, udslæt og træthedsfølelse. Nogle af disse symptomer kan være alvorlige, og nogle patienter er døde (se punkt 2 under punktet ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

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

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

Alvorlige bivirkninger

Andre bivirkninger kan indtræffe på ethvert tidspunkt under behandlingen med s, og som ikke kun er relateret til en infusion.

Fortæl øjeblikkeligt din læge eller sygeplejerske, hvis du oplever en af følgende bivirkninger:

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

Lægen vil kontrollere dit hjerte regelmæssigt under og efter behandlingen, men du skal øjeblikkeligt fortælle lægen, hvis du får nogle af ovenstående symptomer.

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

Hvis du får nogle af ovenstående symptomer, når behandlingen med Dazublys er afsluttet, skal du kontakte din læge og fortælle, at du tidligere er blevet behandlet med Dazublys.

Meget almindelige bivirkninger ved trastuzumab: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10

patienter

- infektioner
- diarré
- forstoppelse
- halsbrand (dyspepsi)
- træthed
- hududslæt
- brystmerter
- mavesmerter
- ledsmerter
- lavt antal røde blodlegemer og hvide blodlegemer (som hjælper med at bekæmpe infektion)
nogle gange med feber
- muskelsmerter
- øjenbetændelse
- øjnene løber i vand
- næseblod
- løbende næse
- hårtab
- rysten
- hedeture
- svimmelhed
- sygdom i neglene
- vægttab
- appetitløshed
- søvnløshed
- smagsforstyrrelser
- lavt antal blodplader
- blå mærker
- følelsesløshed eller stikken og prikken i fingre og tæer, som i nogle tilfælde kan brede sig til
resten af lemmerne
- rødme, hævelse eller sår i munden og/eller halsen
- smerter, hævelse, rødme eller snurren i hænder og/eller fødder
- åndenød
- hovedpine
- hoste
- opkastning
- kvalme

Almindelige bivirkninger ved trastuzumab: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter

- allergiske reaktioner
- halsinfektioner
- infektion i blæren og huden
- betændelse i brystet
- betændelse af leveren
- nyresygdomme
- øget muskeltonus eller muskelspænding (hypertoni)
- smerter i armene og/eller benene
- kløende udslæt
- søvnighed (døsighed)
- hæmorider
- kløen
- mund- og hudtørhed

- tørre øjne
- sveden
- svagheds- og utilpashedsfølelse
- angst
- depression
- astma
- lungeinfektion
- lungesygdomme
- rygsmerte
- nakkesmerter
- knoglesmerter
- acne
- kramper i benene

Ualmindelige bivirkninger ved trastuzumab: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter

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

Sjældne bivirkninger ved trastuzumab: kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 patienter

- gulsot
- anafylaktisk reaktion

Andre bivirkninger, der er blevet rapporteret ved brug af trastuzumab: hyppighed kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data

- unormal eller dårligere blodstørkning
- høje kaliumkoncentrationer
- hævelse eller blødning bagest i øjnene
- shock
- abnorm hjerterytme
- åndedrætsbesvær
- åndedrætssvigt
- akut væskeansamling i lungerne
- akut forsnævring af luftvejene
- abnormt lave iltkoncentrationer i blodet
- problemer med at trække vejret i liggende position
- leverskade
- hævelse af ansigt, læber og hals
- nyresvigt
- unormalt lidt fostervand omkring barnet i livmoderen
- utilstrækkelig udvikling af fosterets lunger i livmoderen
- unormal udvikling af fosterets nyrer i livmoderen

Nogle af de bivirkninger, som du oplever, kan skyldes din underliggende kræftsygdom. Hvis du får Dazublys i kombination med kemoterapi, kan nogle af bivirkningerne skyldes kemoterapien.

Tal med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette

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

5. Opbevaring

Dazublys vil blive opbevaret af sundhedspersonale på hospitalet eller i klinikken.

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på den ydre pakning og på etiketten på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Det uåbnede hætteglas skal opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).
- Den rekonstituerede opløsning må ikke fryses.
- Infusionsopløsninger skal anvendes umiddelbart efter fortynding. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiderne og opbevaringsbetingelserne inden ibrugtagningen brugerens ansvar og bør normalt ikke være længere end 48 timer ved 2 °C - 8 °C.
- Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.
- Brug ikke Dazublys hvis du bemærker nogle partikler eller misfarvning inden brug.
- Lægemidler må ikke bortskaffes via spildevand eller husholdningsaffald. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemidler, som du ikke længere har brug for. Disse foranstaltninger vil hjælpe med at beskytte miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Dazublys indeholder:

- Det aktive stof er trastuzumab. Et hætteglas indeholder enten:
 - 150 mg trastuzumab, der skal opløses i 7,2 ml sterilt vand til injektionsvæsker, eller 420 mg trastuzumab, der skal opløses i 20 ml sterilt vand til injektionsvæsker. Den resulterende opløsning indeholder cirka 21 mg/ml trastuzumab
- De øvrige indholdsstoffer er L-histidinhydrochlorid monohydrat, L-histidin, α,α -trehalosedihydrat og polysorbat 20 (E 432).

Udseende og pakningsstørrelser

Trastuzumab er et pulver til koncentreret opløsning til intravenøs infusionsvæske, som bliver leveret i et hætteglas med en gummiprop og indeholder 150 mg eller 420 mg trastuzumab. Pulveret er en hvid til lysegul pille. Hver karton indeholder et hætteglas med pulver.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Malta

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

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 Tél: + 33 4 72 72 60 72	Portugal Generis Farmaceutica S. A 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	
--	--

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>. Denne indlægsseddel findes på alle EU/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

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

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

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

Der skal anvendes passende aseptisk teknik til rekonstituerings- og fortyndingsprocedurer. Der skal udvises forsigtighed for at sikre steriliteten af de tilberedte opløsninger. Da lægemidlet ikke indeholder antimikrobielle konserveringsmidler eller bakteriostatisk midler, skal der anvendes en aseptisk teknik.

Et hætteglas Dazublys aseptisk rekonstitueret med sterilt vand til injektionsvæsker (følger ikke med) er kemisk og fysisk stabilt i 48 timer efter rekonstitueringen ved 2 °C - 8 °C, og det må ikke nedfryses.

Efter aseptisk fortynding i poser af polyvinylchlorid, polyethylen eller polypropylen indeholdende natriumchlorid 9 mg/ml 0,9% opløsning til injektionsvæske, er fysisk og kemisk stabilitet af Dazublys blevet påvist i op til 48 timer ved 5 °C ± 3 °C og 30 °C ± 2 °C.

Set fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede opløsning og infusionsvæsken med Trastuzumab anvendes med det samme. Hvis den ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiden og -betingelserne før brug brugerens ansvar og bør normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre rekonstitution og fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Aseptisk klargørelse, håndtering, og opbevaring:

Der skal sikres aseptisk håndtering ved præparering af infusionen. Præparationen bør være:

- udføres under aseptiske forhold af uddannet personale i overensstemmelse med reglerne for god praksis, især med hensyn til aseptisk tilberedning af parenterale produkter.
- præpareret i en laminært flow eller et biologisk sikkerhedsskab under anvendelse af standardforholdsregler for sikker håndtering af intravenøse midler.
- efterfulgt af passende opbevaring af den præparerede intravenøse opløsning til infusionsvæske, for at sikre vedligeholdelse af de aseptiske betingelser.

Dazublys 150 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Hvert 150 mg hætteglas med Dazublys rekonstitueres med 7,2 ml sterilt vand til injektion (medfølger ikke). Brug af andre rekonstitueringsmidler bør undgås. Det giver en opløsning på 7,4 ml til enkelt dosisbrug, som indeholder ca. 21 mg/ml trastuzumab. Et volumenoverskud på 4% sikrer, at den mærkede dosis på 150 mg kan trækkes ud af hvert hætteglas.

Dazublys 420 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Hvert 420 mg hætteglas med Dazublys rekonstitueres med 20 ml sterilt vand til injektion (medfølger ikke). Brug af andre rekonstitueringsmidler bør undgås. Det giver en opløsning på 20,8 ml til enkeltdosisbrug, som indeholder ca. 21 mg/ml trastuzumab. Et volumenoverskud på 4 % sikrer, at den mærkede dosis på 420 mg kan trækkes ud af hvert hætteglas.

Dazublys skal håndteres forsigtigt under rekonstitueringen. Hvis der dannes for meget skum under rekonstitueringen, eller hvis den rekonstituerede trastuzumab rystes, kan der opstå problemer med den mængde trastuzumab, der kan trækkes ud af hætteglasset.

Instruktioner for rekonstituering:

- 1) Brug en steril sprøjte til langsomt at injicere passende volumen (som nævnt ovenfor) vand til injektion i hætteglasset med frysetørret Dazublys, så strømmen ledes ind i den frysetørrede kage.
- 2) Sving hætteglasset forsigtigt for at understøtte rekonstitueringen. **HÆTTEGLASSET MÅ IKKE OMRYSTES!**

Let skumdannelse ved rekonstitueringen er ikke ualmindelig. Lad hætteglasset stå i ro i ca. 5 minutter. Det rekonstituerede Dazublys resulterer i en farveløs til svagt gul, klar opløsning, som hovedsagelig skal være fri for synlige partikler.

Beregn det nødvendige volumen af opløsningen:

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

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

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

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

Den passende mængde opløsning skal trækkes ud af hætteglasset med en steril nål og sprøjte og tilsættes poser af polyvinylchlorid, polyethylen eller polypropylen, der indeholder 250 ml 0,9% natriumkloridopløsning. Må ikke bruges sammen med glukoseholdige opløsninger. Posen skal vendes forsigtigt for at blande opløsningen for at undgå skumdannelse. Parenterale opløsninger skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Når infusionen er klargjort, skal den gives med det samme. Hvis den er fortyndet aseptisk, kan den opbevares i 48 timer ved $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ og $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$.