

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dazublys 150 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 150 mg de trastuzumab, un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 produit par une culture de cellules de mammifère (ovaire de hamster chinois) et purifié par chromatographie d'affinité et d'échange d'ions, comportant des procédés d'inactivation et d'élimination virales spécifiques.

La solution reconstituée de Dazublys contient 21 mg/mL de trastuzumab.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer pour perfusion).

Poudre lyophilisée blanche à jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer du sein

Cancer du sein métastatique

Dazublys est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif :

- en monothérapie, chez les patients déjà prétraités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à cette hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas.
- en association avec le paclitaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé.
- en association avec le docétaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.
- en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab.

Cancer du sein précoce

Dazublys est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif :

- après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée) (voir rubrique 5.1).
- après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docétaxel.
- en association à une chimiothérapie adjuvante associant le docétaxel et le carboplatine.
- en association à une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec Dazublys, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Dazublys ne doit être utilisé que chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce ou métastatique dont les tumeurs présentent soit une surexpression de HER2, soit une amplification du gène HER2 déterminée par une méthode précise et validée (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Cancer gastrique métastatique

Dazublys est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif, en association à la capécitabine ou au 5-fluoro-uracile et au cisplatine, chez les patients adultes naïfs de traitement pour leur maladie métastatique.

Dazublys doit être utilisé uniquement chez les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique dont les tumeurs présentent une surexpression de HER2 définie par IHC2+ confirmée par un résultat FISH+ ou SISH+, ou par un résultat IHC3+. Des méthodes d'analyse précises et validées doivent être utilisées (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Un test HER2 doit être obligatoirement effectué avant le début du traitement (voir rubriques 4.4 et 5.1). Le traitement par Trastuzumab doit être initié uniquement par un médecin expérimenté dans l'administration de chimiothérapie cytotoxique (voir rubrique 4.4) et administré uniquement par un professionnel de santé.

La formulation intraveineuse de Dazublys n'est pas destinée à l'administration sous-cutanée et doit être administrée uniquement par perfusion intraveineuse.

Si une autre voie d'administration est nécessaire, il convient d'utiliser d'autres produits à base de trastuzumab offrant une telle option

Afin d'éviter les erreurs médicamenteuses, il est important de vérifier les étiquettes du flacon pour s'assurer que le médicament préparé et administré est Dazublys (trastuzumab) et non un autre produit contenant du trastuzumab (par exemple trastuzumab emtansine ou trastuzumab deruxtecan).

Posologie

Cancer du sein métastatique

Administration toutes les trois semaines

La dose de charge initiale recommandée est de 8 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée est de 6 mg/kg de poids corporel administrée toutes les trois semaines, en débutant trois semaines après l'administration de la dose de charge.

Administration hebdomadaire

La dose de charge initiale recommandée de trastuzumab est de 4 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien hebdomadaire recommandée de trastuzumab est de 2 mg/kg de poids corporel, en débutant une semaine après l'administration de la dose de charge.

Administration en association avec le paclitaxel ou le docétaxel

Dans les études pivots (H0648g, M77001), le paclitaxel ou le docétaxel a été administré le lendemain de la première dose de trastuzumab (pour la dose, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du paclitaxel ou du docétaxel) et immédiatement après les doses suivantes de trastuzumab, si la dose précédente de trastuzumab a été bien tolérée.

Administration en association à un inhibiteur de l'aromatase

Dans l'étude pivot (BO16216), le trastuzumab et l'anastrozole étaient administrés à partir du jour 1. Il n'y avait pas de restriction quant à l'ordre d'administration du trastuzumab et de l'anastrozole (pour la dose, voir le RCP de l'anastrozole ou des autres inhibiteurs de l'aromatase).

Cancer du sein précoce

Administration hebdomadaire et toutes les trois semaines

Pour une administration toutes les trois semaines, la dose de charge initiale recommandée de trastuzumab est de 8 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée de trastuzumab est de 6 mg/kg de poids corporel administrée toutes les trois semaines, en débutant trois semaines après l'administration de la dose de charge.

Pour une administration hebdomadaire en association avec le paclitaxel après une chimiothérapie avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, la dose de charge initiale recommandée de Dazublys est de 4 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée de Dazublys est de 2 mg/kg de poids corporel administrée toutes les semaines.

Voir rubrique 5.1 pour les posologies de la chimiothérapie associée.

Cancer gastrique métastatique

Administration toutes les trois semaines

La dose de charge initiale recommandée est de 8 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée est de 6 mg/kg de poids corporel administrée toutes les trois semaines, en débutant trois semaines après l'administration de la dose de charge.

Cancer du sein et cancer gastrique

Durée du traitement

Les patients atteints d'un cancer du sein métastatique ou d'un cancer gastrique métastatique doivent être traités par trastuzumab jusqu'à progression de la maladie. Les patients atteints d'un cancer du sein précoce doivent être traités par trastuzumab pendant une durée de 1 an ou jusqu'à rechute de la maladie, si elle survient avant la fin de la durée de 1 an de traitement. L'extension de la durée du traitement dans le cancer du sein précoce au-delà de 1 an n'est pas recommandée (voir rubrique 5.1).

Réduction de dose

Aucune réduction de la dose de trastuzumab n'a été effectuée lors des études cliniques. Les patients peuvent poursuivre le traitement au cours des périodes de myélosuppression réversible induite par la

chimiothérapie, tout en étant étroitement surveillés pendant ces périodes, en raison des complications neutropéniques. Se référer au RCP du paclitaxel, du docétaxel ou de l'inhibiteur de l'aromatase pour des informations sur la réduction ou le report de la dose.

Si le pourcentage de fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) diminue de ≥ 10 points par rapport à sa valeur initiale ET qu'il est inférieur à 50%, le traitement doit être suspendu et une nouvelle évaluation de la FEVG doit être réalisée dans un délai d'environ 3 semaines. Si la FEVG ne s'est pas améliorée ou qu'elle s'est aggravée ou si une insuffisance cardiaque congestive (ICC) symptomatique est survenue, l'arrêt du traitement par trastuzumab doit être sérieusement envisagé, à moins que le bénéfice individuel attendu pour le patient ne soit supérieur aux risques encourus. Ce type de patient doit être adressé à un cardiologue pour évaluation et suivi.

Oubli de dose

Si le patient n'a pas reçu une dose programmée de trastuzumab dans un délai d'une semaine ou moins, la dose habituelle d'entretien (administration hebdomadaire : 2 mg/kg; administration toutes les trois semaines : 6 mg/kg) doit être administrée dès que possible. Il ne convient pas d'attendre le cycle suivant. Les doses d'entretien ultérieures doivent être administrées 7 jours ou 21 jours plus tard, selon les calendriers respectifs d'administration hebdomadaire ou toutes les trois semaines.

Si le patient n'a pas reçu une dose programmée de trastuzumab dans un délai de plus d'une semaine, la charge de trastuzumab doit être administrée dès que possible pendant environ 90 minutes (administration hebdomadaire : 4 mg/kg ; administration toutes les trois semaines : 8 mg/kg). Les doses d'entretien ultérieures de trastuzumab sont décrites ci-après (schéma posologique hebdomadaire : 2 mg/kg ; schéma posologie toutes les 3 semaines : 6 mg/kg respectivement) à administrer 7 jours ou 21 jours plus tard selon les schémas posologique hebdomadaire ou toutes les trois semaines respectivement.

Populations particulières

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été conduite chez les sujets âgés ou présentant une insuffisance hépatique ou rénale. L'analyse d'une pharmacocinétique de population n'a pas montré quel'âge et l'insuffisance rénale affectaient l'élimination du trastuzumab.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de trastuzumab dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

La dose de charge de trastuzumab doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Le produit ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux. La perfusion intraveineuse de trastuzumab doit être administrée par un professionnel de santé préparé à prendre en charge des réactions anaphylactiques et un kit d'urgence doit être disponible. Les patients doivent être surveillés pendant au moins six heures après le début de la première perfusion et pendant deux heures après le début des perfusions suivantes pour des symptômes tels que fièvre, frissons ou d'autres symptômes liés à la perfusion (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'interruption ou la diminution de la vitesse de la perfusion peuvent aider à contrôler ces symptômes. La perfusion peut être reprise après disparition des symptômes.

Si la dose de charge initiale a été bien tolérée, les doses suivantes peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes.

Pour les instructions sur la reconstitution de la formulation intraveineuse de trastuzumab avant administration, voir rubrique 6.6.

Toutes les poches de perfusion utilisées pour l'administration du produit fini trastuzumab ne doivent

pas contenir de DEHP.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au trastuzumab, aux protéines murines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Dyspnée de repos sévère en rapport avec des complications liées au stade avancé de la maladie ouoxygénodépendante.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro du lot du produit administré doivent être clairement consignés.

Le test HER2 doit être effectué dans un laboratoire spécialisé pouvant garantir la validation adéquate des procédures d'analyses (voir rubrique 5.1).

À ce jour, aucune donnée d'études cliniques n'est disponible concernant le re-traitement des patients déjà traités par trastuzumab en situation adjuvante.

Dysfonctionnement cardiaque

Considérations générales

Les patients traités par trastuzumab présentent un risque accru de développer une ICC (Classe II-IV de la New York Heart Association [NYHA]) ou un dysfonctionnement cardiaque asymptomatique. Ces événements ont été observés chez les patients recevant le trastuzumab seul ou en association avec le paclitaxel ou le docétaxel, en particulier après l'administration d'une chimiothérapie contenant une anthracycline (doxorubicine ou épirubicine). Ils peuvent être modérés à sévères et voire même d'issue fatale (voir rubrique 4.8). De plus, une attention particulière doit être portée aux patients traités présentant un risque cardiaque augmenté, par exemple une hypertension artérielle, une maladie coronarienne documentée, une ICC, une FEVG < 55%, un âge avancé.

Tous les patients susceptibles d'être traités par trastuzumab, en particulier ceux déjà exposés aux anthracyclines et au cyclophosphamide (AC), doivent bénéficier d'une évaluation cardiaque initiale comportant une anamnèse et un examen clinique, un électrocardiogramme (ECG), un échocardiogramme et/ou une scintigraphie cardiaque (MUGA) ou une imagerie par résonance magnétique. La surveillance peut permettre d'identifier les patients développant un dysfonctionnement cardiaque. Les évaluations de la fonction cardiaque réalisées à l'initiation du traitement doivent être répétées tous les 3 mois pendant le traitement et tous les 6 mois après l'arrêt du traitement et ce, jusqu'à 24 mois après la dernière administration de trastuzumab. Une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque doit être effectuée avant de décider d'un traitement par trastuzumab.

Le trastuzumab peut persister dans la circulation jusqu'à 7 mois après l'arrêt du traitement par Dazublys sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population de l'ensemble des données disponibles (voir rubrique 5.2). Les patients qui reçoivent des anthracyclines après l'arrêt de trastuzumab peuvent présenter un risque accru de dysfonctionnement cardiaque. Dans la mesure du possible, les médecins doivent éviter les traitements à base d'anthracyclines jusqu'à 7 mois après l'arrêt de trastuzumab. Si des anthracyclines sont utilisées, la fonction cardiaque du patient doit être étroitement surveillée.

Une évaluation cardiologique formelle doit être envisagée chez les patients présentant des troubles cardiovasculaires après l'évaluation cardiaque initiale. Chez tous les patients, la fonction cardiaque doit être surveillée pendant le traitement (par exemple toutes les 12 semaines). La surveillance peut permettre d'identifier les patients développant un dysfonctionnement cardiaque. Les patients ayant

développé un dysfonctionnement cardiaque asymptomatique peuvent faire l'objet de contrôles plus fréquents (par exemple toutes les 6 à 8 semaines). Si les patients montrent une diminution persistante de leur fonction ventriculaire gauche, mais restent asymptomatiques, le médecin devra envisager l'interruption du traitement, si aucun bénéfice clinique du traitement par trastuzumab n'a été observé.

Sur le plan de la sécurité, l'intérêt de la poursuite ou de la réintroduction du traitement par trastuzumab chez les patients présentant un dysfonctionnement cardiaque n'a pas été étudié de manière prospective. Si le pourcentage de FEVG diminue de ≥ 10 points par rapport à sa valeur initiale ET qu'il est inférieur à 50%, le traitement doit être suspendu et une nouvelle évaluation de la FEVG doit être réalisée dans un délai d'environ 3 semaines. Si la FEVG ne s'est pas améliorée, ou qu'elle s'est aggravée ou qu'une ICC symptomatique est survenue, l'arrêt du traitement par trastuzumab doit être sérieusement envisagé, à moins que le bénéfice individuel attendu pour le patient ne soit supérieur aux risques encourus. Ce type de patient doit être adressé à un cardiologue pour évaluation et suivi.

Si une insuffisance cardiaque symptomatique se développe lors du traitement par trastuzumab, elle doit être traitée avec les médicaments habituellement utilisés pour l'ICC. La plupart des patients ayant développé une ICC ou un dysfonctionnement cardiaque asymptomatique dans les études cliniques pivots ont montré une amélioration avec un traitement standard de l'ICC comprenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine (ARA) et un bêtabloquant. La majorité des patients présentant des symptômes cardiaques et chez lesquels le traitement par trastuzumab s'avérait cliniquement bénéfique ont poursuivi leur traitement sans événements cardiaques cliniques supplémentaires.

Cancer du sein métastatique

Trastuzumab ne doit pas être administré en association aux anthracyclines chez les patients atteints d'un cancer du sein en situation métastatique.

Les patients atteints d'un cancer du sein métastatique ayant précédemment reçu des anthracyclines présentent également un risque de dysfonctionnement cardiaque avec le traitement par trastuzumab, bien que ce risque soit plus faible qu'avec une utilisation simultanée de trastuzumab et des anthracyclines.

Cancer du sein précoce

Chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce, des évaluations cardiaques identiques à l'évaluation cardiaque initiale doivent être répétées tous les 3 mois pendant le traitement et tous les 6 mois après l'arrêt du traitement et ce, jusqu'à 24 mois après la dernière administration de trastuzumab. Chez les patients ayant reçu une chimiothérapie contenant une anthracycline, une surveillance supplémentaire est recommandée et doit être réalisée annuellement jusqu'à 5 ans après la dernière administration de trastuzumab, ou plus longtemps si une diminution durable de la FEVG est observée.

Les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde, d'angine de poitrine nécessitant un traitement médicamenteux, un antécédent ou une ICC existante (Classe II – IV de la NYHA), une FEVG < 55%, une autre cardiomyopathie, une arythmie cardiaque nécessitant un traitement médicamenteux, une valvulopathie cardiaque cliniquement significative, une hypertension artérielle mal contrôlée (une hypertension contrôlée par un traitement médicamenteux standard était éligible) et un épanchement péricardique avec retentissement hémodynamique ont été exclus des études cliniques pivots avec le trastuzumab dans le cancer du sein précoce en situation adjuvante et néoadjuvante. Par conséquent, le traitement ne peut pas être recommandé chez ces patients.

Traitement adjuvant

Trastuzumab ne doit pas être administré en association aux anthracyclines en situation adjuvante.

Chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce en situation adjuvante, une augmentation de l'incidence des événements cardiaques symptomatiques et asymptomatiques a été observée lorsque le

trastuzumab était administré après une chimiothérapie contenant une anthracycline comparé à l'administration avec un traitement sans anthracycline associant le docétaxel et le carboplatine. Cette augmentation était plus marquée lorsque le trastuzumab était administré en association avec des taxanes plutôt qu'administré séquentiellement à des taxanes. Quel que soit le traitement utilisé, la plupart des événements cardiaques symptomatiques sont survenus dans les 18 premiers mois. Dans l'une des trois études cliniques pivots menées pour laquelle un suivi médian de 5,5 ans était disponible (BCIRG006), une augmentation continue du taux cumulé des événements cardiaques symptomatiques ou des effets sur la FEVG a été observée (jusqu'à 2,37%) chez les patients ayant reçu le trastuzumab en association avec un taxane après un traitement par une anthracycline, comparé à environ 1% dans les deux bras comparateurs (anthracycline et cyclophosphamide suivis par taxane et taxane, carboplatine et trastuzumab).

Les facteurs de risque d'événement cardiaque identifiés dans quatre grandes études cliniques en situation adjuvante incluaient un âge avancé (> 50 ans), une FEVG basse ($< 55\%$) à l'état initial, avant ou après l'initiation du traitement par le paclitaxel, une diminution de la FEVG de 10 à 15 points et l'utilisation antérieure ou concomitante de médicaments antihypertenseurs. Chez les patients recevant du trastuzumab après la fin de la chimiothérapie adjuvante, le risque de dysfonctionnement cardiaque a été associé à une dose cumulative plus élevée d'anthracycline donnée avant le début du traitement par trastuzumab et à un indice de masse corporelle (IMC) > 25 kg/m².

Traitement néoadjuvant-adjuvant

Chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce éligibles à un traitement néoadjuvant-adjuvant, trastuzumab doit être administré en association aux anthracyclines uniquement chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie et uniquement en association à un traitement par anthracycline à faible dose c.-à-d. avec des doses cumulées maximales de doxorubicine de 180 mg/m² ou d'épirubicine de 360 mg/m².

Si les patients ont été traités en situation néoadjuvante par trastuzumab en association à un traitement complet d'anthracyclines à faible dose, aucune chimiothérapie cytotoxique supplémentaire ne doit être administrée après la chirurgie. Dans d'autres situations, la décision relative à la nécessité d'une chimiothérapie cytotoxique supplémentaire est déterminée en fonction des facteurs individuels.

L'expérience de l'administration du trastuzumab en association à des traitements avec anthracycline à faible dose est actuellement limitée à l'essai MO16432.

Dans l'étude clinique pivot MO16432, le trastuzumab a été administré en association à une chimiothérapie néoadjuvante comprenant trois cycles de doxorubicine (dose cumulée de 180 mg/m²).

L'incidence d'un dysfonctionnement cardiaque symptomatique a été de 1,7% dans le bras du trastuzumab.

L'expérience clinique est limitée chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Réactions liées à la perfusion et d'hypersensibilité

Des réactions graves liées à la perfusion de trastuzumab incluant une dyspnée, une hypotension, des râles sibilants, une hypertension, un bronchospasme, une tachycardie supraventriculaire, une désaturation en oxygène, une anaphylaxie, une détresse respiratoire, une urticaire et un angio-œdème ont été rapportées (voir rubrique 4.8). Une prémédication peut être utilisée afin de réduire le risque d'apparition de ces événements. La majorité de ces événements est survenue durant ou dans les 2 h 30 après le début de la première perfusion. Si une réaction liée à la perfusion survient, elle doit être interrompue ou la vitesse de perfusion diminuée et le patient doit être surveillé jusqu'à régression complète des symptômes (voir rubrique 4.2). Ces symptômes peuvent être traités avec un analgésique/antipyrétique comme la mépéridine ou le paracétamol ou un antihistaminique comme la diphenhydramine. Chez la majorité des patients, la résolution des symptômes a été observée et les perfusions suivantes ont pu leur être administrées. Des réactions graves ont pu être traitées

favorablement à l'aide de traitements symptomatiques, tels que l'oxygénothérapie, les bêta-mimétiques et les corticostéroïdes. Dans de rares cas, ces réactions sont allées en s'aggravant jusqu'à une issue fatale. Les patients ayant une dyspnée de repos en relation avec un stade avancé de la maladie et des facteurs de comorbidité peuvent présenter un risque accru de réaction fatale liée à la perfusion. En conséquence, l'utilisation du trastuzumab est contre-indiquée chez ces patients (voir rubrique 4.3).

Une amélioration initiale suivie d'une détérioration clinique et des réactions retardées avec détérioration clinique rapide ont également été rapportées. Des issues fatales sont survenues dans les heures et jusqu'à une semaine après la perfusion. À de très rares occasions, les patients ont présenté des symptômes de réactions liées à la perfusion et des symptômes pulmonaires plus de six heures après le début de la perfusion de trastuzumab. Les patients doivent être alertés concernant la possibilité d'une telle survenue tardive et il doit leur être recommandé de contacter leur médecin si ces symptômes surviennent.

Événements pulmonaires

Des événements pulmonaires sévères ont été rapportés lors de l'utilisation de trastuzumab après sa commercialisation (voir rubrique 4.8). Ces événements ont occasionnellement été fatals. De plus, des cas de pneumopathie interstitielle incluant infiltrats pulmonaires, syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumonie, pneumopathie, épanchement pleural, détresse respiratoire, œdème aigu du poumon et insuffisance respiratoire ont été rapportés. Les facteurs de risques des pneumopathies interstitielles comprennent un traitement précédent ou concomitant avec d'autres anticancéreux connus pour y être associés tels que les taxanes, la gemcitabine, la vinorelbine et la radiothérapie. Ces événements peuvent être observés lors de la réaction liée à la perfusion, mais peuvent aussi survenir de façon retardée. Les patients ayant une dyspnée de repos en relation avec des complications liées au stade avancé de la maladie et des facteurs de comorbidité peuvent présenter un risque accru d'événements pulmonaires. En conséquence, ces patients ne doivent pas être traités par trastuzumab (voir rubrique 4.3). La prudence est nécessaire en cas de pneumopathies, en particulier pour les patients qui ont eu un traitement concomitant avec des taxanes.

Sodium

Dazublys contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est pratiquement sans sodium.

Polysorbate 20

Ce médicament contient 0,6 mg de polysorbate 20 par flacon de 150 mg (21 mg/mL) équivalent à 0,6 mg/60 kg/7,4 mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre trastuzumab et les médicaments associés au cours des études cliniques.

Effet du trastuzumab sur la pharmacocinétique d'autres agents anticancéreux

Les données pharmacocinétiques des études BO15935 et M77004 chez des femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 positif suggéraient que l'exposition au paclitaxel et à la doxorubicine (ainsi qu'à leurs principaux métabolites, le 6- α hydroxypaclitaxel ou POH et le doxorubicinol ou DOL) n'était pas modifiée en présence de trastuzumab (dose de charge de 8 mg/kg ou 4 mg/kg en IV suivie par 6 mg/kg toutes les trois semaines ou 2 mg/kg toutes les semaines en IV, respectivement).

Cependant, le trastuzumab peut augmenter l'exposition globale à un métabolite de la doxorubicine (7-deoxy-13 dihydro-doxorubicinone ou D7D). L'activité biologique du D7D et l'impact clinique d'une

élévation de ce dernier n'étaient pas connus.

Les données de l'étude JP16003, une étude à un seul bras de trastuzumab (dose de charge de 4 mg/kg en IV et 2 mg/kg en IV toutes les semaines) et du docétaxel (60 mg/m² en IV) chez des femmes japonaises atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2-positif suggéraient que l'administration concomitante de trastuzumab n'avait pas d'effet sur la pharmacocinétique d'une dose unique de docétaxel. L'étude JP19959 était une sous-étude de l'étude BO18255 (ToGA) réalisée chez des patients et des patientes japonais atteints d'un cancer gastrique avancé afin d'étudier la pharmacocinétique de la capécitabine et du cisplatine en association ou non avec le trastuzumab. Les résultats de cette sous-étude suggéraient que l'exposition aux métabolites biologiquement actifs de la capécitabine (par exemple, le 5-FU) n'avait pas été modifiée par l'utilisation concomitante du cisplatine ou par celle du cisplatine associé au trastuzumab. Cependant, lorsque la capécitabine était associée au trastuzumab, des concentrations plus élevées de capécitabine et une demi-vie allongée ont été observées. Les données suggéraient également que la pharmacocinétique du cisplatine n'avait pas été affectée par l'utilisation concomitante de la capécitabine ou par celle de la capécitabine associée au trastuzumab.

Les données pharmacocinétiques issues de l'étude H4613g/GO01305 chez les patients atteints d'un cancer HER2 positif métastatique ou localement avancé et inopérable suggéraient que le trastuzumab n'avait pas d'impact sur la pharmacocinétique du carboplatine.

Effet d'agents anticancéreux sur la pharmacocinétique du trastuzumab

En comparant les concentrations sériques simulées du trastuzumab après une administration en monothérapie (dose de charge de 4 mg/kg puis 2 mg/kg toutes les semaines en IV) avec les concentrations sériques observées chez des femmes japonaises atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2-positif (étude JP16003), aucun effet pharmacocinétique de l'administration concomitante du docétaxel sur la pharmacocinétique du trastuzumab n'a été mis en évidence.

Une comparaison des résultats pharmacocinétiques de deux études de phase II (BO15935 et M77004) et d'une étude de phase III (H0648g) dans lesquelles les patients recevaient concomitamment du trastuzumab et du paclitaxel avec deux études de phase II dans lesquelles le trastuzumab était administré en monothérapie (WO16229 et MO16982), chez des femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2-positif, montre que les concentrations sériques résiduelles individuelles et moyennes de trastuzumab variaient au sein de chaque étude et entre les différentes études mais qu'il n'y avait pas d'impact clair de l'administration concomitante du paclitaxel sur la pharmacocinétique du trastuzumab. La comparaison des données de pharmacocinétique du trastuzumab issues de l'étude M77004, dans laquelle des femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2-positif étaient traitées avec du trastuzumab en association au paclitaxel et à la doxorubicine, aux données de pharmacocinétique du trastuzumab issues d'études dans lesquelles le trastuzumab était administré en monothérapie (H0649g) ou en association à une anthracycline plus cyclophosphamide ou paclitaxel (étude H0648g), suggéraient que la doxorubicine et le paclitaxel n'avaient pas d'effet sur la pharmacocinétique du trastuzumab.

Les données de pharmacocinétique issues de l'étude H4613g/GO01305 suggéraient que le carboplatine n'avait pas d'impact sur la pharmacocinétique du trastuzumab.

L'administration concomitante de l'anastrozole ne semble pas influencer la pharmacocinétique du trastuzumab.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par trastuzumab et pendant 7 mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 5.2).

Grossesse

Des études destinées à évaluer les effets du trastuzumab sur la reproduction ont été menées chez le singe *Cynomolgus* en utilisant des doses jusqu'à 25 fois supérieures à la dose d'entretien hebdomadaire de 2 mg/kg de formulation intraveineuse de trastuzumab préconisée chez l'homme. Ces études n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité, ni de fœtotoxicité. Il a été observé un passage transplacentaire du trastuzumab durant les périodes initiales (du 20^e au 50^e jour de la gestation) et tardives (du 120^e au 150^e jour de la gestation) du développement fœtal. On ignore si le trastuzumab peut avoir des effets délétères sur la fonction de reproduction. Dans la mesure où les études de reproduction menées chez l'animal ne sont pas toujours prédictives de la réponse chez l'homme, l'administration de trastuzumab doit être évitée pendant la grossesse, hormis dans les cas où le bénéfice potentiel pour la mère est supérieur au risque encouru par le fœtus.

Depuis la commercialisation, des cas d'altération de la fonction et/ou de la croissance rénale fœtale avec oligohydramnios ont été rapportés chez des femmes enceintes recevant du trastuzumab. Certains de ces cas ont été associés à une hypoplasie pulmonaire fatale du fœtus. En cas de grossesse durant le traitement, les femmes doivent être informées de la possibilité d'atteinte du fœtus. Si une femme enceinte est traitée par trastuzumab ou si la patiente tombe enceinte pendant le traitement par trastuzumab ou dans les 7 mois suivant la dernière administration de trastuzumab, une surveillance étroite par une équipe multidisciplinaire est recommandée.

Allaitement

Une étude menée chez des femelles *Cynomolgus* gravides de 120 à 150 jours à des doses 25 fois supérieures à la dose d'entretien hebdomadaire de 2 mg/kg de formulation intraveineuse de trastuzumab préconisée chez l'homme, a démontré que le trastuzumab passe dans le lait maternel postpartum. L'exposition au trastuzumab *in utero* et la présence de trastuzumab dans le sérum des bébés singes n'a été associée à aucun événement indésirable sur leur croissance ou leur développement entre la naissance et l'âge de 1 mois. Chez la femme, le passage du trastuzumab dans le lait maternel n'est pas connu. Étant donné que, dans l'espèce humaine, les IgG1 passent dans le lait maternel et que le risque potentiel pour le nourrisson n'est pas connu, la femme ne doit pas allaiter pendant le traitement par trastuzumab et les 7 mois qui suivent la dernière administration.

Fertilité

Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Dazublys a un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8). Des vertiges et une somnolence peuvent survenir durant le traitement par trastuzumab (voir rubrique 4.8). Les patients devront être avertis que s'ils présentent des symptômes liés à la perfusion (voir rubrique 4.4), ils doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines jusqu'à disparition de ces symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Parmi les effets indésirables les plus graves et/ou les plus fréquents rapportés à ce jour avec les formulations intraveineuses de trastuzumab, figurent l'insuffisance cardiaque, les réactions liées à la perfusion, l'hématotoxicité (en particulier la neutropénie), les infections et les effets indésirables pulmonaires.

Liste tabulée des réactions indésirables

Dans cette rubrique, les catégories suivantes de fréquence ont été utilisées : très fréquent ($\geq 1/10$),

fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les réactions indésirables sont présentées suivant un ordre décroissant de gravité.

Sont présentées dans le tableau 1 les réactions indésirables qui ont été rapportées avec l'utilisation de trastuzumab intraveineux en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie dans les études cliniques pivots et en post-commercialisation.

Tous les termes présentés sont basés sur le pourcentage le plus élevé observé dans les études cliniques pivots. De plus, les termes rapportés en post-commercialisation sont inclus dans le tableau 1.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés avec du trastuzumab intraveineux en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie dans les études cliniques pivots (N = 8 386) et en post-commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Réaction indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Infection	Très fréquent
	Rhinopharyngite	Très fréquent
	Neutropénie avec sepsis	Fréquent
	Cystite	Fréquent
	Grippe	Fréquent
	Sinusite	Fréquent
	Infection cutanée	Fréquent
	Rhinite	Fréquent
	Infection des voies respiratoires hautes	Fréquent
	Infection urinaire	Fréquent
	Pharyngite	Fréquent
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Progression d'une tumeur maligne	Indéterminée
	Progression d'une tumeur	Indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie fébrile	Très fréquent
	Anémie	Très fréquent
	Neutropénie	Très fréquent
	Diminution du nombre de globules blancs/leucopénie	Très fréquent
	Thrombocytopénie	Très fréquent
	Hypoprothrombinémie	Indéterminée
	Thrombocytopénie immune	Indéterminée
Affections du système immunitaire	Réaction d'hypersensibilité	Fréquent
	*Réaction anaphylactique	Rare
	*Choc anaphylactique	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte de poids	Très fréquent
	Anorexie	Très fréquent
	Syndrome de lyse tumorale	Indéterminée
	Hyperkaliémie	Indéterminée
Affections psychiatriques	Insomnie	Très fréquent
	Anxiété	Fréquent
	Dépression	Fréquent
Affections du système nerveux	¹ Tremblements	Très fréquent
	Étourdissements	Très fréquent
	Céphalée	Très fréquent
	Paresthésie	Très fréquent
	Dysgueusie	Très fréquent
	Neuropathie périphérique	Fréquent
	Hypertonie	Fréquent
	Somnolence	Fréquent
Affections oculaires	Conjonctivite	Très fréquent
	Augmentation du larmoiement	Très fréquent
	Sécheresse oculaire	Fréquent

Classe de systèmesd'organes	Réaction indésirable	Fréquence
	Cedème papillaire	Indéterminée
	Hémorragie rétinienne	Indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Surdité	Peu fréquent
Affections cardiaques	¹ Diminution de la tension artérielle	Très fréquent
	¹ Augmentation de la tension artérielle	Très fréquent
	¹ Rythme cardiaque irrégulier	Très fréquent
	¹ Flutter cardiaque	Très fréquent
	Diminution de la fraction d'éjection*	Très fréquent
	*Insuffisance cardiaque congestive	Fréquent
	⁺¹ Tachy-arythmie supra-ventriculaire	Fréquent
	Cardiomyopathie	Fréquent
	¹ Palpitations	Fréquent
	épanchement péricardique	Peu fréquent
	Choc cardiogénique	Indéterminée
	Bruit de galop	Indéterminée
Affections vasculaires	Bouffée de chaleur	Très fréquent
	⁺¹ Hypotension	Fréquent
	Vasodilatation	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	*Dyspnée	Très fréquent
	Toux	Très fréquent
	épistaxis	Très fréquent
	Rhinorrhée	Très fréquent
	*Pneumonie	Fréquent
	Asthme	Fréquent
	Troubles pulmonaires	Fréquent
	*�panchement pleural	Fréquent
	⁺¹ R�les sibilants	Peu fréquent
	Pneumopathie	Peu fréquent
	*Fibrose pulmonaire	Indéterminée
	*Détresse respiratoire	Indéterminée
	*Insuffisance respiratoire	Indéterminée
	*Infiltration pulmonaire	Indéterminée
	*�d�me aigu du poumon	Indéterminée
	*Syndrome de détresse respiratoire aiguë	Indéterminée
	*Bronchospasme	Indéterminée
	*Hypoxie	Indéterminée
	*Désaturation en oxygène	Indéterminée
	�d�me laryngé	Indéterminée
	Orthopnée	Indéterminée
	�d�me pulmonaire	Indéterminée
	Pneumopathie interstitielle	Indéterminée
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Très fréquent
	Vomissements	Très fréquent
	Nausées	Très fréquent
	¹ O�d�me labial	Très fréquent
	Douleur abdominale	Très fréquent
	Dyspepsie	Très fréquent
	Constipation	Très fréquent
	Stomatite	Très fréquent
	H�morro�ides	Fréquent
	Sécheresse buccale	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Atteinte hépatocellulaire	Fréquent
	Hépatite	Fréquent
	Sensibilité du foie à la palpation	Fréquent
	Ictère	Rare
Affections de la peau et dutissu sous-cutané	érythème	Très fréquent
	Rash	Très fréquent
	¹ O�d�me facial	Très fréquent

Classe de systèmesd'organes	Réaction indésirable	Fréquence
	Alopécie	Très fréquent
	Trouble unguéal	Très fréquent
	Erythrodysesthésie palmo-plantaire	Très fréquent
	Acné	Fréquent
	Sécheresse cutanée	Fréquent
	Ecchymose	Fréquent
	Hyperhydrose	Fréquent
	Rash maculopapuleux	Fréquent
	Prurit	Fréquent
	Onychoclasie	Fréquent
	Dermatite	Fréquent
	Urticaire	Peu fréquent
	Angio-œdème	Indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Très fréquent
	¹ Contraction musculaire	Très fréquent
	Myalgie	Très fréquent
	Arthrite	Fréquent
	Dorsalgie	Fréquent
	Douleur osseuse	Fréquent
	Spasmes musculaires	Fréquent
	Cervicalgie	Fréquent
Affections du rein et desvoies urinaires	Douleur des extrémités	Fréquent
	Trouble rénal	Fréquent
	Glomérulonéphrite membraneuse	Indéterminée
	Néphropathie glomérulaire	Indéterminée
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Insuffisance rénale	Indéterminée
	Oligohydramnios	Indéterminée
	Hypoplasie rénale	Indéterminée
Affections des organes de reproduction et du sein	Hypoplasie pulmonaire	Indéterminée
	Inflammation du sein/Mastite	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Très fréquent
	Douleur thoracique	Très fréquent
	Frissons	Très fréquent
	Fatigue	Très fréquent
	Syndrome pseudo-grippal	Très fréquent
	Réaction liée à la perfusion	Très fréquent
	Douleur	Très fréquent
	Fièvre	Très fréquent
	Inflammation des muqueuses	Très fréquent
	Œdème périphérique	Très fréquent
	Malaise	Fréquent
	Œdème	Fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Contusion	Fréquent

+ Indique les réactions indésirables qui ont été rapportées en association à une issue fatale.

¹ Indique les réactions indésirables qui ont été largement rapportées en association à des réactions liées à la perfusion. Des pourcentages spécifiques ne sont pas disponibles.

* Observé avec un traitement en association avec des taxanes après un traitement par des anthracyclines.

Description de réactions indésirables spécifiques

Dysfonctionnement cardiaque

L'insuffisance cardiaque congestive (Classe II-IV de la NYHA) est une réaction indésirable fréquente associée à l'utilisation du trastuzumab. Cette réaction a été associée à une issue fatale (voir rubrique 4.4). Les signes et les symptômes d'un dysfonctionnement cardiaque tels qu'une dyspnée, une orthopnée, une augmentation de la toux, un œdème pulmonaire, un galop S3 ou une réduction de la

fraction d'éjection ventriculaire ont été observés chez des patients traités par trastuzumab (voir rubrique 4.4).

Dans trois études cliniques pivots avec le trastuzumab en adjuvant administré en association avec une chimiothérapie, l'incidence des troubles cardiaques de grade 3/4 (spécifiquement une insuffisance cardiaque congestive symptomatique) a été similaire chez les patients ayant reçu la chimiothérapie seule (c.-à-d. n'ayant pas reçu de trastuzumab) et chez les patients ayant reçu du trastuzumab séquentiellement après un taxane (0,3 – 0,4%). L'incidence a été plus élevée chez les patients ayant reçu du trastuzumab en association avec un taxane (2,0%). En situation néoadjuvante, l'expérience de l'administration de trastuzumab en association avec un traitement par une anthracycline à faible dose est limitée (voir rubrique 4.4).

Lorsque le trastuzumab a été administré après la fin d'une chimiothérapie adjuvante, une insuffisance cardiaque de Classe III-IV de la NYHA a été observée chez 0,6% des patients dans le bras à un an après un suivi médian de 12 mois. Dans l'étude BO16348, après un suivi médian de 8 ans, l'incidence d'ICC sévère (Classes III & IV de la NYHA) dans le bras à un an de traitement par trastuzumab était de 0,8% et le taux de dysfonctionnement ventriculaire gauche modéré symptomatique et asymptomatique était de 4,6%.

La réversibilité d'une ICC sévère (définie comme une séquence d'au moins deux valeurs consécutives de FEVG $\geq$ 50% après l'événement) a été montrée chez 71,4% des patients traités par trastuzumab. La réversibilité d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche modéré symptomatique et asymptomatique a été démontrée chez 79,5% des patients. Environ 17% des événements liés à un dysfonctionnement cardiaque sont survenus après la fin du traitement par trastuzumab.

Dans les études cliniques pivots portant sur le cancer du sein métastatique avec le trastuzumab intraveineux, l'incidence d'un dysfonctionnement cardiaque a varié entre 9% et 12% lorsque le trastuzumab était associé au paclitaxel, comparé à 1% - 4% avec le paclitaxel seul. En monothérapie, le taux était de 6% - 9%. Le taux le plus élevé de dysfonctionnement cardiaque a été observé chez les patients recevant du trastuzumab en association avec une anthracycline ou du cyclophosphamide (27%) et a été significativement plus élevé qu'avec une anthracycline ou du cyclophosphamide seul (7% - 10%). Dans une étude clinique ultérieure avec une surveillance prospective de la fonction cardiaque, l'incidence d'ICC symptomatique a été de 2,2% chez les patients recevant du trastuzumab et du docétaxel, comparé à 0% chez les patients recevant du docétaxel seul. La plupart des patients (79 %) ayant développé un dysfonctionnement cardiaque dans ces études cliniques ont présenté une amélioration après avoir reçu un traitement standard pour l'ICC.

Réactions liées à la perfusion, réactions de type allergique et d'hypersensibilité

Il est estimé qu'environ 40% des patients qui sont traités par trastuzumab présenteront une forme de réaction liée à la perfusion. Cependant, la majorité des réactions liées à la perfusion sont d'intensité légère à modérée (système de gradation NCI-CTC) et tendent à survenir en début de traitement, c'est-à-dire durant la première, deuxième et troisième perfusion et de façon moins fréquente lors des perfusions ultérieures. Les réactions comprennent des frissons, de la fièvre, une dyspnée, une hypotension, des râles sibilants, un bronchospasme, une tachycardie, une désaturation en oxygène, une détresse respiratoire, une éruption cutanée, des nausées, des vomissements et des céphalées (voir rubrique 4.4). Le taux de réactions liées à la perfusion de tous grades variait selon les études en fonction de l'indication, de la méthodologie de recueil des données et selon que le trastuzumab était administré en association à une chimiothérapie ou en monothérapie.

Des réactions anaphylactiques sévères nécessitant une prise en charge immédiate surviennent généralement durant, soit la première perfusion, soit la deuxième perfusion de trastuzumab (voir rubrique 4.4) et ont été associées à une issue fatale.

Des réactions anaphylactoïdes ont été observées dans des cas isolés.

Hématotoxicité

Une neutropénie fébrile, une leucopénie, une anémie, une thrombocytopénie et une neutropénie surviennent très fréquemment. La fréquence de survenue d'une hypoprothrombinémie n'est pas déterminée. Le risque de neutropénie peut être légèrement augmenté lorsque le trastuzumab est administré avec le docétaxel après un traitement par une anthracycline.

Événements pulmonaires

Des réactions indésirables pulmonaires sévères surviennent en association à l'utilisation du trastuzumab et ont été associées à une issue fatale. Ceci inclut, de façon non exhaustive, des infiltrats pulmonaires, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une pneumonie, une pneumopathie, un épanchement pleural, une détresse respiratoire, un œdème aigu du poumon et une insuffisance respiratoire (voir rubrique 4.4).

Les détails des mesures de réduction du risque conformes au plan de gestion des risques européen sont présentés à la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

Immunogénicité

Dans l'étude clinique de traitement néoadjuvant-adjuvant du cancer du sein précoce (BO22227), après un suivi médian dépassant 70 mois, 10,1 % (30/296) des patients traités par du trastuzumab intraveineux ont développé des anticorps anti-trastuzumab. Des anticorps anti-trastuzumab neutralisants ont été décelés dans des échantillons post-administration chez 2 des 30 patients dans le bras trastuzumab intraveineux.

La pertinence clinique de ces anticorps n'est pas connue. La présence d'anticorps anti-trastuzumab n'a pas eu d'impact sur la pharmacocinétique, l'efficacité (déterminée par une réponse pathologique complète [pCR] et la survie sans événement [EFS]) et la sécurité déterminée par l'occurrence de réactions liées à l'administration de trastuzumab intraveineux.

Il n'y a pas de données d'immunogénicité disponibles pour le trastuzumab dans le cancer gastrique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été observé lors des essais cliniques menés chez l'homme. Dans les essais cliniques, aucune dose unique de trastuzumab seul n'a dépassé 10 mg/kg: une dose d'entretien de 10 mg/kg toutes les 3 semaines après une dose de charge de 8 mg/kg a été étudiée dans un essai clinique chez des patients atteints d'un cancer gastrique métastatique. Jusqu'à cette dose, le produit a été bien toléré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agent antinéoplasique, anticorps monoclonal, Code ATC : L01FD01

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Une surexpression de HER2 s'observe dans 20 à 30% des cancers primitifs du sein. Les études de détermination du statut HER2 dans le cancer gastrique ont utilisé l'immunohistochimie (IHC) et une hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) ou une hybridation *in situ* chromogénique (CISH) et ont montré qu'il existe une

large variation de la positivité de HER2 allant de 6,8% à 34,0% pour l'IHC et de 7,1% à 42,6% pour la FISH. Des études montrent que la survie sans maladie est plus courte chez les patients atteints d'un cancer du sein dont les tumeurs surexpriment HER2 que chez les patients dont les tumeurs ne présentent pas cette surexpression. Le domaine extracellulaire du récepteur (ECD, p105) peut passer dans la circulation sanguine et être dosé dans les échantillons sériques.

Mécanisme d'action

Le trastuzumab se lie avec une grande affinité et spécificité au sous-domaine IV, une région juxta-membranaire du domaine extracellulaire de HER2. La liaison du trastuzumab à HER2 inhibe l'activation des voies de signalisation HER2 indépendamment d'un ligand. Cette liaison empêche le clivage protéolytique de son domaine extracellulaire, un mécanisme d'activation de HER2. En conséquence, des études *in vitro* et chez l'animal ont montré que le trastuzumab inhibe la prolifération des cellules tumorales humaines qui surexpriment HER2. De plus, le trastuzumab est un puissant médiateur de la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC). *In vitro*, il a été établi que l'ADCC du trastuzumab s'exerce préférentiellement sur les cellules cancéreuses surexprimant HER2, comparé aux cellules qui ne présentent pas cette surexpression.

Détection de la surexpression de HER2 ou de l'amplification du gène HER2

Détection de la surexpression de HER2 ou de l'amplification du gène HER2 dans le cancer du sein
Trastuzumab ne doit être utilisé que chez les patients dont les tumeurs surexpriment HER2 ou amplifient le gène HER2, déterminé par une analyse précise et validée. La surexpression HER2 doit être détectée par immunohistochimie (IHC) sur des fragments tumoraux fixés (voir rubrique 4.4). L'amplification du gène HER2 doit être détectée par FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) ou par CISH (Chromogenic In Situ Hybridization) sur des fragments tumoraux fixés. Les patients pourront bénéficier du traitement par Trastuzumab s'ils présentent une forte surexpression de HER2, définie par un score 3+ par immunohistochimie ou par un résultat positif par FISH ou par CISH.

Afin d'assurer des résultats exacts et reproductibles, les analyses doivent être effectuées dans un laboratoire spécialisé, pouvant garantir la validation des procédures d'analyses.

La grille recommandée pour évaluer l'intensité de la coloration par immunohistochimie est présentée dans le tableau 2 :

Tableau 2 : Grille recommandée pour évaluer l'intensité de la coloration par immunohistochimie dans le cancer du sein

Score	Coloration	Évaluation de la surexpression de HER2
0	Aucune coloration n'est observée ou la coloration de la membrane est observée dans moins de 10% des cellules tumorales	Négative
1+	Une coloration faible ou à peine perceptible de la membrane est observée dans plus de 10% des cellules tumorales. Les cellules ne sont colorées que sur une partie de leur membrane.	Négative
2+	Une coloration faible à modérée de toute la membrane est observée dans plus de 10% des cellules tumorales	Équivoque
3+	Une coloration forte de toute la membrane est observée dans plus de 10% des cellules tumorales	Positive

En général, FISH est considéré positif si le rapport du nombre de copies du gène HER2 par cellule tumorale sur le nombre de copies du chromosome 17 est supérieur ou égal à 2, ou s'il y a plus de 4 copies du gène HER2 par cellule tumorale si le contrôle du chromosome 17 n'est pas utilisé.

En général, CISH est considéré positif s'il y a plus de 5 copies du gène HER2 par noyau dans plus de 50% des cellules tumorales.

Pour les instructions complètes sur la réalisation et l'interprétation des tests, faire référence à la notice des tests FISH et CISH homologués. Les recommandations nationales sur le test HER2 peuvent également s'appliquer.

Pour toutes les autres méthodes applicables pour évaluer la surexpression de la protéine HER2 ou l'amplification du gène HER2, les analyses devront être réalisées uniquement par des laboratoires qui utilisent des techniques de pointe ainsi que des méthodes validées. De telles méthodes doivent être suffisamment précises et exactes pour démontrer la surexpression HER2 et être en mesure de distinguer une surexpression HER2 modérée (équivalent à 2+) d'une surexpression HER2 élevée (équivalent à 3+).

Détection de la surexpression de HER2 ou de l'amplification du gène de HER2 dans le cancer gastrique

Seule une méthode précise et validée doit être utilisée pour la détection de la surexpression de HER2 ou de l'amplification du gène de HER2. Une méthode immunohistochimique (IHC) est recommandée à titre de première modalité de test. Dans les cas où le statut d'amplification du gène de HER2 est également nécessaire, une technologie d'hybridation *in situ* SISH (Silver In Situ Hybridization) ou FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) doit être utilisée. Une technologie SISH est cependant recommandée afin de permettre l'évaluation en parallèle de l'histologie et de la morphologie de la tumeur. Afin d'assurer la validation des méthodes de test et l'obtention de résultats précis et reproductibles, les déterminations concernant HER2 doivent être réalisées par un laboratoire disposant d'un personnel expérimenté. Pour les instructions complètes sur la réalisation et l'interprétation des tests, faire référence à la notice des tests HER2 utilisés.

Dans l'étude ToGA (BO18255), les patients dont les tumeurs étaient, soit IHC3+, soit FISH positif, étaient définis HER2 positifs et de ce fait, ont été inclus dans l'étude. En se basant sur les résultats de l'étude, les effets bénéfiques étaient limités aux patients dont les surexpressions de protéine HER2 avaient les taux les plus élevés, définis par un score 3+ par IHC, ou un score 2+ par IHC et un résultat FISH positif.

Dans une étude comparative de méthodes (étude D008548), un haut degré de concordance (> 95%) a été observé entre les technologies SISH et FISH pour la détection de l'amplification du gène de HER2 chez les patients atteints d'un cancer gastrique.

La surexpression de HER2 doit être détectée au moyen d'une méthode immunohistochimique (IHC) sur des fragments tumoraux fixés. L'amplification du gène de HER2 doit être détectée par hybridation *in situ*, en utilisant soit SISH, soit FISH sur des fragments tumoraux fixés.

La grille recommandée pour évaluer l'intensité de la coloration par immunohistochimie est présentée dans le tableau 3:

Tableau 3: Grille recommandée pour évaluer l'intensité de la coloration par immunohistochimie dans le cancer gastrique

Score	Coloration de l'échantillon chirurgical	Coloration de la biopsie	Évaluation de la surexpression de HER2
0	Aucune coloration ou une coloration membranaire dans < 10% des cellules tumorales	Aucune coloration ou une coloration membranaire dans les cellules tumorales	Négative
1+	Coloration membranaire faible/à peine perceptible dans ≥ 10% des cellules tumorales ; les cellules ne sont colorées que dans une partie de leur membrane	Amas de cellules tumorales avec une coloration membranaire faible / ou à peine perceptible indépendamment du pourcentage de cellules tumorales colorées	Négative
2+	Coloration membranaire complète, basolatérale ou latérale faible à	Amas de cellules tumorales avec une coloration membranaire faible à modérée,	Équivoque

Score	Coloration de l'échantillon chirurgical	Coloration de la biopsie	Évaluation de la surexpression de HER2
	modérée dans $\geq 10\%$ des cellules tumorales	basolatérale ou latérale complète, indépendamment du pourcentage de cellules tumorales colorées	
3+	Forte coloration membranaire complète, basolatérale ou latérale dans $\geq 1\%$ des cellules tumorales	Amas de cellules tumorales avec une coloration membranaire forte, basolatérale ou latérale complète, indépendamment du pourcentage de cellules tumorales colorées	Positive

En règle générale, la SISH ou la FISH est considérée comme positive si le rapport entre le nombre de copies du gène HER2 par cellule tumorale et le nombre de copies du chromosome 17 est supérieur ou égal à 2.

Efficacité et sécurité clinique

Cancer du sein métastatique

Dans les études cliniques, le trastuzumab a été utilisé en monothérapie chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique dont les tumeurs surexprimaient HER2, et après échec d'un ou plusieurs protocoles de chimiothérapie pour leur cancer métastatique (trastuzumab seul).

Le trastuzumab a également été utilisé en association avec le paclitaxel ou le docétaxel chez les patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie pour leur cancer métastatique. Les patients ayant précédemment reçu une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracyclines ont été traités par le paclitaxel (175 mg/m² par perfusion pendant 3 heures), avec ou sans trastuzumab. Dans l'étude pivot avec le docétaxel (100 mg/m² en perfusion pendant 1 heure), avec ou sans trastuzumab, 60% des patients avaient précédemment reçu une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracyclines. Les patients ont été traités par trastuzumab jusqu'à progression de la maladie.

L'efficacité du trastuzumab en association avec le paclitaxel chez les patients n'ayant pas reçu d'anthracyclines en adjuvant n'a pas été étudiée. Toutefois, l'association trastuzumab plus docétaxel a été efficace chez les patients, qu'ils aient préalablement reçu ou non un traitement adjuvant par anthracyclines.

La méthode d'évaluation de la surexpression de HER2 pour déterminer l'éligibilité des patients dans les essais cliniques pivots de trastuzumab en monothérapie et de trastuzumab plus paclitaxel était l'immunohistochimie sur du matériel fixé provenant de biopsies tissulaires utilisant des anticorps monoclonaux murins CB11 et 4D5. Le formol ou le Bouin ont été utilisés comme fixateur de tissus. Pour les essais cliniques, cette technique a été conduite dans un laboratoire central utilisant une échelle de 0 à 3+. Les patients cotés 2+ ou 3+ ont été inclus, tandis que les 0 ou 1+ ont été exclus. Plus de 70% des patients inclus présentaient une surexpression cotée 3+. Les données suggèrent que les bénéfices ont été supérieurs parmi les patients présentant les niveaux les plus élevés de surexpression de HER2 (3+).

La principale méthode utilisée pour déterminer la positivité du test HER2 dans l'essai clinique du docétaxel, avec ou sans trastuzumab, était l'immunohistochimie. Un test FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) a été utilisé chez une minorité de patients. Dans cette étude, 87% des patients inclus avaient un statut HER2 qui était IHC3+, et 95% des patients inclus avaient un statut HER2 qui était IHC3+ et/ou FISH positif.

Administration hebdomadaire dans le cancer du sein métastatique

Les données d'efficacité recueillies à partir des études cliniques en monothérapie et en association sont résumées dans le tableau 4:

Tableau 4: Données d'efficacité des études cliniques en monothérapie et en association

Paramètre	Monothérapie	Association			
	Trastuzumab ¹	Trastuzumab plus paclitaxel ²	Paclitaxel ²	Trastuzumab plus docétaxel ³	Docétaxel ³
	N = 172	N = 68	N = 77	N = 92	N = 94
Taux de réponse (IC 95%)	18% (13 - 25)	49% (36 - 61)	17% (9 - 27)	61% (50 - 71)	34% (25 - 45)
Durée médiane de la réponse (mois) (IC 95%)	9,1 (5,6 - 10,3)	8,3 (7,3 - 8,8)	4,6 (3,7 - 7,4)	11,7 (9,3 - 15,0)	5,7 (4,6 - 7,6)
TTP médian (mois) (IC 95%)	3,2 (2,6 - 3,5)	7,1 (6,2 - 12,0)	3,0 (2,0 - 4,4)	11,7 (9,2 - 13,5)	6,1 (5,4 - 7,2)
Durée médiane de survie (mois) (IC95%)	16,4 (12,3 - ne)	24,8 (18,6 - 33,7)	17,9 (11,2 - 23,8)	31,2 (27,3 - 40,8)	22,74 (19,1 - 30,8)

TTP = Time To Progression (délai avant progression) ; « ne » indique qu'il n'a pas pu être estimé ou n'a pas encore été atteint.

1. Étude H0649g : sous-population de patients IHC3+

2. Étude H0648g : sous-population de patients IHC3+

3. Étude M77001 : analyse de toute la population (en intention de traiter), résultats à 24 mois

Traitement associant le trastuzumab et l'anastrozole

Le trastuzumab a été étudié en association à l'anastrozole en première ligne de traitement du cancer du sein métastatique, chez des patientes ménopausées surexprimant HER2 et ayant des récepteurs hormonaux positifs (ex. récepteurs à l'œstrogène et/ou récepteurs à la progestérone). La survie sans progression a été doublée dans le bras trastuzumab plus anastrozole comparé à l'anastrozole seul (4,8 mois vs 2,4 mois). Pour les autres paramètres, l'association trastuzumab plus anastrozole a amélioré : la réponse globale (16,5% vs 6,7%), le bénéfice clinique (42,7% vs 27,9%), le temps jusqu'à progression (4,8 mois vs 2,4 mois). Pour le délai et la durée de la réponse, aucune différence n'a pu être mise en évidence entre les deux bras. La médiane de survie globale a été prolongée jusqu'à 4,6 mois pour les patients du bras trastuzumab plus anastrozole. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Toutefois, plus de la moitié des patientes du groupe anastrozole seul ont reçu un traitement à base de trastuzumab après progression de la maladie.

Administration toutes les trois semaines dans le cancer du sein métastatique

Les données d'efficacité recueillies à partir des études cliniques en monothérapie non-comparative et en association sont résumées dans le tableau 5:

Tableau 5: Données d'efficacité des études cliniques en monothérapie non-comparative et en association

Paramètre	Monothérapie		Association	
	Trastuzumab ¹	Trastuzumab ²	Trastuzumab plus paclitaxel ³	Trastuzumab plus docétaxel ⁴
	N = 105	N = 72	N = 32	N = 110
Taux de réponse (IC 9 %)	24% (15 = 35)	27% (14 = 43)	59% (41 = 76)	73% (63 = 81)
Durée médiane de la réponse (mois) (IC 95%)	10,1 (2,8 = 35,6)	7,9 (2,1 = 18,8)	10,5 (1,8 = 21)	13,4 (2,1 = 55,1)
TTP médian (mois) (IC 95%)	3,4 (2,8 = 4,1)	7,7 (4,2 = 8,3)	12,2 (6,2 = ne)	13,6 (11 = 16)
Durée médiane de survie (mois) (IC 95%)	ne	ne	ne	47,3 (32 = ne)

TTP = Time To Progression (délai avant progression) ; « ne » indique qu'il n'a pas pu être estimé ou n'a pas encore été atteint.

1. Étude WO16229 : dose de charge de 8 mg/kg, suivie de 6 mg/kg toutes les 3 semaines

2. Étude MO16982 : dose de charge de 6 mg/kg une fois par semaine pendant 3 semaines, suivies de 6 mg/kg

- toutes les 3 semaines
3. Étude BO15935
 4. Étude MO16419

Sites de progression

La fréquence de progression au niveau hépatique a été significativement réduite chez les patients recevant l'association trastuzumab/paclitaxel, comparé au paclitaxel seul (21,8% versus 45,7% ; $p = 0,004$). Chez les patients recevant trastuzumab et paclitaxel, la progression au niveau du système nerveux central a été plus importante que chez les patients sous paclitaxel seul (12,6% versus 6,5% ; $p = 0,377$).

Cancer du sein précoce (situation adjuvante)

Un cancer du sein précoce est défini comme un carcinome primitif du sein, infiltrant, non métastatique. En situation adjuvante, le trastuzumab a été évalué dans quatre grandes études cliniques multicentriques, randomisées :

- L'étude BO16348 comparant le trastuzumab une fois toutes les trois semaines pendant 1 an et 2 ans de traitement versus observation chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif, après chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie (si indiquée). De plus, une comparaison du traitement par trastuzumab pendant 1 an versus 2 ans a été réalisée. Les patients traités par trastuzumab ont reçu une dose de charge initiale de 8 mg/kg, suivie de 6 mg/kg toutes les trois semaines pendant 1 an ou 2 ans.
- Les études NSABP B-31 et NCCTG N9831, qui ont fait l'objet d'une analyse groupée, ont évalué l'intérêt clinique de l'association d'un traitement par trastuzumab avec le paclitaxel après une chimiothérapie associant doxorubicine et cyclophosphamide (AC). En outre, l'étude NCCTG N9831 a également évalué l'ajout de façon séquentielle de trastuzumab à une chimiothérapie AC → P (paclitaxel) chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif, après chirurgie.
- L'étude BCIRG 006 a évalué l'ajout d'un traitement par trastuzumab au docétaxel, soit après une chimiothérapie AC, soit en association avec le docétaxel et le carboplatine chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif, après chirurgie.

Dans l'étude HERA, les cancers du sein précoces étaient limités aux adénocarcinomes primitifs du sein, infiltrants, opérables, avec ou sans atteinte ganglionnaire si la tumeur mesurait au moins 1 cm de diamètre.

Dans l'analyse groupée des études NSABP B-31 et NCCTG N9831, les cancers du sein précoces étaient limités aux femmes avec un cancer du sein opérable à risque élevé, défini comme un cancer du sein HER2 positif avec atteinte ganglionnaire ou comme un cancer du sein HER2 positif sans atteinte ganglionnaire mais avec des facteurs de risque élevé (taille de la tumeur > 1 cm et RE négatif ou taille de la tumeur > 2 cm, quel que soit le statut hormonal).

Dans l'étude BCIRG 006, les cancers du sein précoces HER2 positifs étaient définis soit avec atteinte ganglionnaire, soit sans atteinte ganglionnaire avec un risque élevé (atteinte ganglionnaire négative (pN0) et au moins un des facteurs suivants : taille de la tumeur > 2 cm, récepteurs aux œstrogènes et récepteurs à la progestérone négatifs, grade histologique et/ou nucléaire 2-3 ou âge < 35 ans). Les résultats d'efficacité de l'étude BO16348 après un suivi médian de 12 mois* et de 8 ans** sont résumés dans le tableau 6:

Tableau 6: Résultats d'efficacité de l'étude BO16348

Paramètre	Suivi médian de 12 mois*		Suivi médian de 8 ans**	
	Observation N = 1 693	Trastuzumab 1 an N = 1 693	Observation N = 1 697***	Trastuzumab 1 an N = 1 702***
Survie sans maladie (Disease-free survival - DFS)				
- Nombre de patients avec événement	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	(27,7%)

Paramètre	Suivi médiane 12 mois*		Suivi médiane 8 ans**	
	Observation N = 1 693	Trastuzumab 1 an N = 1 693	Observation N = 1 697***	Trastuzumab 1 an N = 1 702***
- Nombre de patients sans événement	1 474 (87,1%)	1 566 (92,5%)	1 127 (66,4%)	1 231 (72,3%)
Valeur de p versus Observation	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio versus Observation	0,54		0,76	
Survie sans récurrence (Recurrence-free survival - RFS)				
- Nombre de patients avec événement	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	(23,4%)
- Nombre de patients sans événement	1 485 (87,7%)	1 580 (93,3%)	1 191 (70,2%)	1 303 (76,6%)
Valeur de p versus Observation	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio versus Observation	0,51		0,73	
Survie sans maladie à distance (Distant disease-free survival – DDFS)				
- Nombre de patients avec événement	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	(23,4%)
- Nombre de patients sans événement	1 508 (89,1%)	1 594 (94,6%)	1 209 (71,2%)	1 303 (76,6%)
Valeur de p versus Observation	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio versus Observation	0,50		0,76	
Survie globale (décès)				
- Nombre de patients avec événement	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	(16,3%)
- Nombre de patients sans événement	1 653 (97,6%)	1 662 (98,2%)	1 347 (79,4%)	1 424 (83,7%)
Valeur de p versus Observation	0,24		0,0005	
Hazard Ratio versus Observation	0,75		0,76	

* Le co-critère principal d'évaluation de DFS à 1 an versus observation a atteint le seuil statistique prédéfini

** Analyse finale (incluant un cross-over de 52 % des patients du bras observation dans le bras trastuzumab)

*** Il y a une discordance dans la taille globale de l'échantillon en raison d'un petit nombre de patients ayant été randomisés après la date de clôture pour l'analyse du suivi médian de 12 mois

Les résultats d'efficacité issus de l'analyse d'efficacité intermédiaire ont atteint le seuil statistique prédéfini dans le protocole pour la comparaison de 1 an de traitement par trastuzumab versus observation. Après un suivi médian de 12 mois, le hazard ratio (HR) pour la survie sans maladie (DFS) était de 0,54 (IC à 95% [0,44 – 0,67]), ce qui se traduit par une différence en bénéfice absolu, en terme de survie sans maladie à 2 ans, de 7,6 points de pourcentage (85,8% versus 78,2%) en faveur du bras trastuzumab.

Une analyse finale réalisée après un suivi médian de 8 ans a montré qu'un traitement par trastuzumab de 1 an est associé à une réduction du risque de 24% comparé à l'observation uniquement (HR = 0,76, IC à 95% [0,67 – 0,86]). Ceci se traduit par une différence en bénéfice absolu, en terme de survie sans maladie à 8 ans, de 6,4 points de pourcentage en faveur du traitement de 1 an par trastuzumab.

Dans l'analyse finale, l'extension de la durée de traitement par trastuzumab à 2 ans n'a pas montré de bénéfice supplémentaire par rapport au traitement de 1 an [HR de la DFS dans la population en intention de traiter (ITT) de 2 ans versus 1 an = 0,99 (IC à 95% [0,87 – 1,13]), valeur de p = 0,90 et HR de l'OS = 0,98 [0,83 – 1,15] ; valeur de p = 0,78]. Le taux de dysfonctionnement cardiaque asymptomatique a augmenté dans le bras de 2 ans de traitement (8,1% versus 4,6% dans le bras de 1 an de traitement). Davantage de patients ont présenté au moins un événement indésirable de grade 3 ou 4 dans le bras de 2 ans de traitement (20,4%) comparé au bras de 1 an de traitement (16,3%).

Dans les études NSABP B-31 et NCCTG N9831, le trastuzumab a été administré en association avec le paclitaxel, après une chimiothérapie AC.

La doxorubicine et le cyclophosphamide ont été administrés en association de la façon suivante :

- doxorubicine en bolus intraveineux, à 60 mg/m², administré toutes les 3 semaines pendant 4 cycles,
- cyclophosphamide intraveineux, à 600 mg/m² sur 30 minutes, administré toutes les 3 semaines pendant 4 cycles.

Le paclitaxel, en association avec le trastuzumab, a été administré de la façon suivante :

- paclitaxel intraveineux - 80 mg/m² par perfusion intraveineuse continue, administré chaque semaine pendant 12 semaines,
- ou
- paclitaxel intraveineux - 175 mg/m² par perfusion intraveineuse continue, administré toutes les 3 semaines pendant 4 cycles (jour 1 de chaque cycle).

Les résultats d'efficacité de l'analyse groupée des études NSABP B-31 et NCCTG 9831 au moment de l'analyse finale de DFS* sont résumés dans le tableau 7. La durée médiane de suivi a été de 1,8 ans pour les patients du bras AC → P et de 2,0 ans pour les patients du bras AC → PH.

Tableau 7 : Résumé des résultats d'efficacité de l'analyse groupée des études NSABP B-31 et NCCTG N9831 au moment de l'analyse finale de DFS*

Paramètre	AC→P (N = 1 679)	AC→PH (N = 1 672)	Hazard Ratio vs AC→P (IC 95%) Valeur de p
Survie sans maladie (Disease-free survival - DFS) N patients avec événement (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39 - 0,59) p < 0,0001
Récidive à distance N patients avec événement	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37 - 0,60) p < 0,0001
Décès (Survie globale) N patients avec événement (%)	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48 - 0,92) p = 0,014**

A : doxorubicine ; C : cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; H : trastuzumab

* À une durée médiane de suivi de 1,8 an pour les patients du bras AC→P et de 2 ans pour les patients du bras AC→PH

** La valeur de p pour la survie globale n'a pas franchi la limite statistique prédéfinie pour la comparaison de AC→PH versus AC→P

Pour le critère principal, la survie sans maladie (DFS), l'ajout de trastuzumab à une chimiothérapie avec le paclitaxel a permis d'obtenir une diminution de 52% du risque de récurrence de la maladie. Le hazard ratio se traduit par un bénéfice absolu, en terme de taux de survie sans maladie à 3 ans, estimé à 11,8 points (87,2% versus 75,4%) en faveur du bras AC→PH (trastuzumab).

Lors d'une actualisation de la sécurité après un suivi médian de 3,5 - 3,8 ans, une analyse de la survie sans maladie (DFS) reconferme l'ampleur du bénéfice montré dans l'analyse finale de la survie sans maladie (DFS). Malgré le cross-over avec le trastuzumab dans le bras contrôle, l'ajout de trastuzumab à une chimiothérapie avec le paclitaxel a permis d'obtenir une diminution de 52% du risque de récurrence de la maladie. L'ajout de trastuzumab à une chimiothérapie avec le paclitaxel a également permis d'obtenir une diminution de 37% du risque de décès.

L'analyse finale planifiée de la survie globale dans l'analyse groupée des études NSABP B-31 et NCCTG N9831 a été effectuée quand 707 décès sont survenus (suivi médian de 8,3 ans dans le groupe AC→PH). Le traitement avec AC→PH a conduit à une amélioration statistiquement significative de la survie globale comparé à AC→P (HR stratifié = 0,64; IC à 95% [0,55 – 0,74] ; valeur de p < 0,0001). A 8 ans, le taux de survie a été estimé à 86,9% dans le bras AC→PH et à 79,4% dans le bras AC→P, soit un bénéfice absolu de 7,4% (IC à 95% [4,9% – 10,0%]).

Les résultats finaux de survie globale dans l'analyse groupée des études NSABP B-31 et NCCTG N9831 sont résumés dans le tableau 8 ci-dessous :

Tableau 8: Analyse finale de la survie globale dans l'analyse groupée des études NSABP B-31 et NCCTG N9831

Paramètre	AC→P (N = 2 032)	AC→PH (N = 2 031)	Valeur de p versus AC→P	Hazard Ratio versus AC→P (IC à 95%)
-----------	---------------------	----------------------	----------------------------	---

Décès (Survie globale) N patients avec événement (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55 - 0,74)
---	-------------	-------------	----------	-----------------------

A : doxorubicine ; C : cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; H : trastuzumab

L'analyse de la DFS a également été réalisée lors de l'analyse finale de la survie globale dans l'analyse groupée des études NSABP B-31 et NCCTG N9831. Les résultats actualisés de l'analyse de la DFS (HR stratifié = 0,61; IC à 95% [0,54 – 0,69]) ont montré un bénéfice similaire de la DFS comparé à l'analyse primaire finale de DFS, malgré 24,8% des patients du bras AC→P ayant fait l'objet d'un cross-over pour recevoir le trastuzumab. A 8 ans, le taux de survie sans maladie a été estimé à 77,2% (IC à 95%: 75,4 – 79,1) dans le bras AC→PH, soit un bénéfice absolu de 11,8% comparé au bras AC→P.

Dans l'étude BCIRG 006, le trastuzumab a été administré soit en association avec le docétaxel après une chimiothérapie AC (AC→DH), soit en association avec le docétaxel et le carboplatine (DCarbH).

Le docétaxel a été administré de la façon suivante :

- docétaxel intraveineux - 100 mg/m² par perfusion intraveineuse sur 1 heure, administré toutes les 3 semaines pendant 4 cycles (jour 2 du premier cycle de docétaxel, puis jour 1 de chaque cycle suivant),
 - ou
 - docétaxel intraveineux - 75 mg/m² par perfusion intraveineuse sur 1 heure, administré toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (jour 2 du cycle 1, puis jour 1 de chaque cycle suivant),
- suivi par :
- carboplatine – pour atteindre une ASC = 6 mg/mL/min administré par perfusion intraveineuse sur 30-60 minutes toutes les 3 semaines pendant 6 cycles au total.

Le trastuzumab a été administré une fois par semaine avec la chimiothérapie, puis ensuite toutes les 3 semaines pendant 52 semaines au total.

Les résultats d'efficacité de l'étude BCIRG 006 sont résumés dans les tableaux 9 et 10. La durée médiane de suivi a été de 2,9 ans dans le bras AC→D et de 3,0 ans dans chacun des bras AC→DH et DCarbH.

Tableau 9: Résumé des analyses d'efficacité BCIRG 006 AC→D versus AC→DH

Paramètre	AC→D (N = 1 073)	AC→DH (N = 1 074)	Hazard Ratio vs AC→D (IC 95%) Valeur de p
Survie sans maladie (Disease- free survival - DFS) N patients avec événement	195	134	0,61 (0,49 - 0,77) p < 0,0001
Récidive à distance N patients avec événement	144	95	0,59 (0,46 - 0,77) p < 0,0001
Décès (Survie globale) N patients avec événement	80	49	0,58 (0,40 - 0,83) p = 0,0024

AC→D = doxorubicine et cyclophosphamide, suivi par docétaxel ; AC→DH = doxorubicine et cyclophosphamide, suivi par docétaxel et trastuzumab ; IC = intervalle de confiance

Tableau 10: Résumé des analyses d'efficacité BCIRG 006 AC→D versus DCarbH

Paramètre	AC→D (N = 1 073)	DCarbH (N = 1 074)	Hazard Ratio vs AC→D (IC 95%) Valeur de p
Survie sans maladie (Disease-free survival - DFS) N patients avec événement	195	145	0,67 (0,54 - 0,83) p = 0,0003
Récidive à distance N patients avec événement	144	103	0,65 (0,50 - 0,84) p = 0,0008
Décès (Survie globale) N patients avec événement	80	56	0,66 (0,47 - 0,93) p = 0,0182

AC→D = doxorubicine et cyclophosphamide, suivi par docétaxel ; DCarbH = docétaxel, carboplatine et trastuzumab ; IC = intervalle de confiance

Pour le critère principal de l'étude BCIRG 006, la survie sans maladie (DFS), le hazard ratio se traduit par un bénéfice absolu, en terme de taux de survie sans maladie à 3 ans, estimé à 5,8 points (86,7% versus 80,9%) en faveur du bras AC→DH (trastuzumab) et de 4,6 points (85,5% versus 80,9%) en faveur du bras DCarbH (trastuzumab) comparé au bras AC→D.

Dans l'étude BCIRG 006, 213/1 075 patients dans le bras DCarbH (TCH), 221/1 074 patients dans le bras AC→DH (AC→TH) et 217/1 073 patients dans le bras AC→D (AC→T) ont présenté un statut de performance de Karnofsky ≤ 90 (soit 80, soit 90). Aucun bénéfice en terme de survie sans maladie (DFS) n'a été observé dans ce sous-groupe de patients (hazard ratio = 1,16, IC 95% [0,73 - 1,83] pour le bras DCarbH (TCH) versus le bras AC→D (AC→T) ; hazard ratio 0,97, IC 95% [0,60 - 1,55] pour le bras AC→DH (AC→TH) versus le bras AC→D).

De plus, une analyse exploratoire post-hoc a été réalisée sur les données issues de l'analyse groupée des études cliniques NSABP B-31/NCCTG N9831* et de l'étude clinique BCIRG006 en combinant les événements de la survie sans maladie (DFS) et les événements cardiaques symptomatiques. Les résultats sont résumés dans le tableau 11:

Tableau 11: Résultats de l'analyse exploratoire post-hoc de l'analyse groupée des études NSABP B-31/NCCTG N9831* et de l'étude BCIRG006 combinant les événements de la survie sans maladie (DFS) et les événements cardiaques symptomatiques

	AC→PH (vs AC→P) (NSABP B-31 et NCCTG N9831)*	AC→DH (vs AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs AC→D) (BCIRG 006)
Analyse primaire d'efficacité hazard ratios de la survie sans maladie (DFS) (IC 95%) Valeur de p	0,48 (0,39 - 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49 - 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54 - 0,83) p = 0,0003
Analyse d'efficacité avec un suivi à long terme** Hazard ratios de la DFS (IC 95%) Valeur de p	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
Analyse exploratoire post-hoc avec la survie sans maladie (DFS) et les événements cardiaques symptomatiques Suivi à long terme** Hazard ratios (IC 95%)	0,67 (0,60 - 0,75)	0,77 (0,66 - 0,90)	0,77 (0,66 - 0,90)

A : doxorubicine ; C : cyclophosphamide ; P : paclitaxel ; D : docétaxel ; Carb : carboplatine ; H : trastuzumab
IC = intervalle de confiance

* Au moment de l'analyse finale de DFS. La durée médiane de suivi était de 1,8 ans dans le bras AC→P et de 2 ans dans le bras AC→PH

** La durée médiane de suivi à long terme pour l'analyse groupée des études cliniques était de 8,3 années (intervalle : 0,1 - 12,1) pour le bras AC →PH et de 7,9 années (intervalle : 0,0 - 12,2) pour le bras AC→P ; la durée médiane de suivi à long terme pour l'étude BCIRG 006 était de 10,3 années dans à la fois le bras AC →D (intervalle : 0,0 - 12,6) et le bras DCarbH (intervalle : 0,0 - 13,1) et était de 10,4 années (intervalle : 0,0 - 12,7) dans le bras AC→DH.

Cancer du sein précoce (situation néoadjuvante-adjuvante)

À ce jour, aucun résultat comparant l'efficacité du trastuzumab administré en association à une chimiothérapie en situation adjuvante avec celle obtenue en situation néoadjuvante-adjuvante n'est disponible.

En situation néoadjuvante-adjuvante, l'étude MO16432 multicentrique randomisée a étudié l'efficacité clinique d'une administration simultanée de trastuzumab avec une chimiothérapie néoadjuvante incluant à la fois une anthracycline et un taxane, suivie par un traitement adjuvant avec le trastuzumab, jusqu'à une durée totale de traitement d'une année. L'étude a inclus des patients atteints d'un cancer du sein précoce nouvellement diagnostiqué localement avancé (stade III) ou inflammatoire. Les

patients avec des tumeurs HER2 positives ont été randomisés pour recevoir soit une chimiothérapie néoadjuvante associée à un traitement néoadjuvant-adjuvant avec le trastuzumab, soit une chimiothérapie néoadjuvante seule.

Dans l'étude MO16432, le trastuzumab (dose de charge de 8 mg/kg, suivie par la dose d'entretien de 6 mg/kg toutes les 3 semaines) a été administré en association avec 10 cycles de chimiothérapie néoadjuvante de la façon suivante :

- Doxorubicine 60 mg/m² et paclitaxel 150 mg/m², administré toutes les 3 semaines pendant 3 cycles,

suivi par

- Paclitaxel 175 mg/m² administré toutes les 3 semaines pendant 4 cycles,

suivi par

- CMF à J1 et à J8 administré toutes les 4 semaines pendant 3 cycles,

suivi après la chirurgie par

- des cycles supplémentaires de trastuzumab en adjuvant (pour compléter 1 an de traitement).

Les résultats d'efficacité de l'étude MO16432 sont résumés dans le tableau 12. La durée médiane de suivi dans le bras trastuzumab a été de 3,8 ans.

Tableau 12: Résultats d'efficacité de l'étude MO16432

Paramètre	Chimiothérapie + trastuzumab (n = 115)	Chimiothérapie seule (n = 116)	Hazard Ratio (IC 95%) Valeur de p
Survie sans événement N patients avec événement	46	59	0,65 (0,44 - 0,96) p = 0,0275
Total des réponses pathologiques complètes* (IC 95%)	40% (31,0 - 49,6)	20,7% (13,7 - 29,2)	p = 0,0014
Survie globale N patients avec événement	22	33	0,59 (0,35 - 1,02) p = 0,0555

* définie comme l'absence de tout cancer invasif à la fois dans les seins et les ganglions

Un bénéfice absolu de 13 points de pourcentage en faveur du bras trastuzumab a été estimé en terme de taux de survie sans événement à 3 ans (65% versus 52%).

Cancer gastrique métastatique

L'essai de phase III ToGA (BO18255), randomisé et en ouvert, a évalué le trastuzumab en association à la chimiothérapie versus la chimiothérapie seule.

La chimiothérapie a été administrée de la façon suivante :

- capécitabine – 1 000 mg/m² par voie orale deux fois par jour pendant 14 jours toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (du soir du jour 1 au matin du jour 15 de chaque cycle)
- ou
- 5-fluoro-uracile intraveineux - 800 mg/m²/jour par perfusion intraveineuse continue pendant cinq jours toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (jours 1 à 5 de chaque cycle).

Chacun de ces deux traitements a été administré avec :

- Cisplatine - 80 mg/m² toutes les 3 semaines pendant 6 cycles le jour 1 de chaque cycle.

Les résultats d'efficacité de l'étude BO18225 sont résumés dans le tableau 13.

Tableau 13: Résultats d'efficacité de l'étude BO18255

Paramètre	FP N = 290	FP + H N = 294	HR (IC 95%)	Valeur dep
Survie globale, médiane en mois	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Survie sans progression, médiane en mois	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Délai avant progression de la maladie, médiane en mois	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
Taux de réponse globale, %	34,5%	47,3%	1,70 ^a (1,22, 2,38)	0,0017
Durée de la réponse, médiane en mois	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	< 0,0001

FP + H : Fluoropyrimidine et cisplatine + trastuzumab
 FP : Fluoropyrimidine et cisplatine ^a odds Ratio

Les patients recrutés pour l'essai étaient atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique localement avancé ou récidivant et/ou métastatique HER2 positif naïf de traitement, inopérable et ne relevant pas d'un traitement curatif. Le critère principal était la survie globale définie comme le temps écoulé entre la date de la randomisation et celle du décès, quelle qu'en soit la cause. Au moment de l'analyse, 349 patients randomisés étaient décédés : 182 (62,8%) dans le bras chimiothérapie seule et 167 (56,8%) dans le bras de traitement. La majorité des décès était due à des événements liés au cancer sous-jacent.

Des analyses en sous-groupes réalisées a posteriori, ont indiqué que les effets positifs du traitement étaient limités aux tumeurs ciblées avec les taux les plus élevés de protéine HER2 (IHC2+/FISH+ ou IHC 3+). La survie globale médiane dans le groupe exprimant fortement HER2 a été respectivement de 11,8 mois contre 16 mois, hazard ratio 0,65 (IC 95% 0,51 – 0,83) pour le bras FP versus le bras FP + H et la survie sans progression médiane a été respectivement de 5,5 mois contre 7,6 mois, hazard ratio 0,64 (IC 95% 0,51 – 0,79) pour le bras FP versus le bras FP + H. Pour la survie globale, le hazard ratio était de 0,75 (IC 95% 0,51 – 1,11) dans le groupe IHC 2+/FISH+ et de 0,58 (IC 95% 0,41 – 0,81) dans le groupe IHC 3+/FISH+.

Dans une analyse exploratoire en sous-groupe de l'étude ToGA (BO18255), il n'y avait pas de bénéfice apparent de l'ajout de trastuzumab sur la survie globale des patients avec : un PS 2 ECOG à l'inclusion [hazard ratio de 0,96 (IC 95% 0,51 – 1,79)], une maladie non mesurable [hazard ratio de 1,78 (IC 95% 0,87 – 3,66)] et une maladie localement avancée [hazard ratio de 1,20 (IC 95% 0,29 – 4,97)].

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a levé l'obligation de soumettre les résultats des études menées avec le médicament de référence contenant dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique pour le cancer du sein et le cancer gastrique (voir rubrique 4.2 pour des informations relatives à l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du trastuzumab a été évaluée lors d'une analyse selon un modèle pharmacocinétique de population utilisant des données poolées issues de 1 582 sujets recevant du trastuzumab en intraveineux, incluant des patients atteints d'un cancer du sein métastatique, d'un cancer du sein précoce, d'un cancer gastrique avancé HER2 positifs ou d'autres types de tumeurs et des volontaires sains, dans 18 études cliniques de phase I, II et III. Un modèle à deux compartiments avec une élimination parallèle linéaire et non-linéaire à partir du compartiment central a décrit la courbe de concentration du trastuzumab en fonction du temps. En raison de l'élimination non-linéaire, la clairance totale a augmenté lorsque la concentration a diminué. Par conséquent, il n'a pas été possible de déduire une valeur constante de demi-vie du trastuzumab. Au sein d'un intervalle de doses, la t_{1/2} diminue lorsque les concentrations diminuent (voir tableau 16). Les patients atteints d'un cancer du sein métastatique et ceux atteints d'un cancer du sein précoce avaient des paramètres pharmacocinétiques similaires (par exemple, clairance (CL), volume du compartiment central (V_c)) et

des expositions à l'état d'équilibre prédites par pharmacocinétique de population (C_{min} , C_{max} , et ASC) similaires. La clairance linéaire était de 0,136 L/jour pour les patients atteints d'un cancer du sein métastatique, de 0,112 L/jour pour les patients atteints d'un cancer du sein précoce et de 0,176 L/jour pour les patients atteints d'un cancer gastrique avancé. Les valeurs des paramètres d'élimination non-linéaire étaient de 8,81 mg/jour pour la vitesse d'élimination maximale (V_{max}) et de 8,92 microgrammes/mL pour la constante de Michaelis-Menten (K_m) pour les patients atteints d'un cancer du sein métastatique, d'un cancer du sein précoce et d'un cancer gastrique avancé. Le volume du compartiment central était de 2,62 L pour les patients atteints d'un cancer du sein métastatique ou d'un cancer du sein précoce et de 3,63 L pour les patients atteints d'un cancer gastrique avancé. Dans le modèle pharmacocinétique de population final, en plus du type de tumeur primitive, la masse corporelle, l'aspartate aminotransférase sérique et l'albumine sérique ont été identifiées comme des covariables statistiquement significatives affectant l'exposition au trastuzumab. Cependant, l'importance de l'effet de ces covariables sur l'exposition au trastuzumab suggère que ces covariables ne sont pas susceptibles d'avoir un effet cliniquement significatif sur les concentrations de trastuzumab.

Les valeurs d'exposition prédites par pharmacocinétique de population (médiane et 5^{ème} - 95^{ème} percentiles) et les valeurs des paramètres pharmacocinétiques aux concentrations cliniquement significatives (C_{max} et C_{min}) pour les patients atteints d'un cancer du sein métastatique, d'un cancer du sein précoce et d'un cancer gastrique avancé, traités selon les schémas posologiques approuvés d'administration hebdomadaire ou toutes les trois semaines, sont présentées ci-dessous dans le tableau 14 (Cycle 1), le tableau 15 (état d'équilibre) et le tableau 16 (paramètres pharmacocinétiques).

Tableau 14: Valeurs d'exposition au Cycle 1 prédites par pharmacocinétique de population (médiane et 5^{ème} - 95^{ème} percentiles) pour les schémas posologiques de trastuzumab intraveineux chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique, d'un cancer du sein précoce et d'un cancer gastrique avancé

Schéma posologique	Type de tumeur primitive	N	C_{min} (microgrammes /mL)	C_{max} (microgrammes /mL)	ASC _{0-21 jours} (microgrammes jour/mL)
8 mg/kg + 6 mg/kg toutes les trois semaines	Cancer du sein métastatique	805	28,7 (2,9 - 46,3)	182 (134 - 280)	1 376 (728 - 1 998)
	Cancer du sein précoce	390	30,9 (18,7 - 45,5)	176 (127 - 227)	1 390 (1039 - 1 895)
	Cancer gastrique avancé	274	23,1 (6,1 - 50,3)	132 (84,2 - 225)	1 109 (588 - 1 938)
4 mg/kg + 2 mg/kg hebdomadaire	Cancer du sein métastatique	805	37,4 (8,7 - 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1 073 (597 - 1 584)
	Cancer du sein précoce	390	38,9 (25,3 - 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1 074 (783 - 1 502)

Tableau 15: Valeurs d'exposition à l'état d'équilibre prédites par pharmacocinétique de population (médiane et 5^{ème} - 95^{ème} percentiles) pour les schémas posologiques de trastuzumab intraveineux chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique, d'un cancer du sein précoce et d'un cancer gastrique avancé

Schéma posologique	Type de tumeur primitive	N	$C_{min,éq}^*$ (microgrammes /mL)	$C_{max,éq}^{**}$ (microgrammes /mL)	ASC _{éq, 0-21 j} (microgrammes jour/mL)	Temps pour atteindre l'équilibre*** (semaines)
8 mg/kg + 6 mg/kg toutes les trois semaines	Cancer du sein métastatique	805	44,2 (1,8 - 85,4)	179 (123 - 266)	1 736 (618 - 2 756)	12
	Cancer du sein précoce	390	53,8 (28,7 - 85,8)	184 (134 - 247)	1 927 (1 332 - 2 771)	15
	Cancer gastrique avancé	274	32,9 (6,1 - 88,9)	131 (72,5 - 251)	1 338 (557 - 2 875)	9
4 mg/kg +	Cancer du sein	805	63,1	107	1 710	12

Schéma posologique	Type de tumeur primitive	N	C _{min,équ*} (microgrammes /mL)	C _{max,équ**} (microgrammes /mL)	ASC _{équ, 0-21 j} (microgrammes jour/mL)	Temps pour atteindre l'équilibre*** (semaines)
2 mg/kg hebdomadaire	métastatique		(11,7 - 107)	(54,2 - 164)	(581 - 2 715)	
	Cancer du sein précoce	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1 893 (1 309 - 2 734)	14

* C_{min,équ} = C_{min} à l'état d'équilibre

** C_{max,équ} = C_{max} à l'état d'équilibre

*** temps pour atteindre 90% de l'état d'équilibre

Tableau 16: Valeurs des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre prédites par pharmacocinétique de population pour les schémas posologiques de trastuzumab par voie intraveineuse chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique, d'un cancer du sein précoce et d'un cancer gastrique avancé

Schéma posologique	Type de tumeur primitive	N	Intervalle de CI totale de C _{max,équ} à C _{min,équ} (L/jour)	Intervalle de t _{1/2} de C _{max,équ} à C _{min,équ} (jour)
8 mg/kg + 6 mg/kg toutes les trois semaines	Cancer du sein métastatique	805	0,183 - 0,302	15,1 - 23,3
	Cancer du sein précoce	390	0,158 - 0,253	17,5 - 26,6
	Cancer gastrique avancé	274	0,189 - 0,337	12,6 - 20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg hebdomadaire	Cancer du sein métastatique	805	0,213 - 0,259	17,2 - 20,4
	Cancer du sein précoce	390	0,184 - 0,221	19,7 - 23,2

Élimination du trastuzumab de la circulation (washout)

La période d'élimination du trastuzumab de la circulation (washout) a été évaluée après une administration intraveineuse hebdomadaire ou toutes les trois semaines en utilisant le modèle pharmacocinétique de population. Les résultats de ces simulations indiquent qu'au moins 95 % des patients atteindront des concentrations < 1 microgrammes/mL (environ 3% de la C_{min,équ} prédite par pharmacocinétique de population ou environ 97% de washout) dans les 7 mois.

Taux de HER2-ECD circulant

Les analyses exploratoires des covariables avec des informations chez seulement un sous-groupe de patients ont suggéré que les patients avec des concentrations plus élevées de domaine extra-cellulaire du récepteur HER2 (HER2-ECD) avaient une clairance non-linéaire plus rapide (K_m plus basse) (p < 0,001). Il y avait une corrélation entre les concentrations de l'antigène circulant et celles de l'aspartate aminotransférase (ASAT/SGOT). Une partie de l'impact de l'antigène circulant sur la clairance peut être expliquée par les concentrations d'ASAT/SGOT.

Les concentrations à l'état initial de HER2-ECD circulant observées chez les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique étaient comparables à celles de patients atteints d'un cancer du sein métastatique et d'un cancer du sein précoce et aucun impact apparent sur la clairance du trastuzumab n'a été observé.

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'a été relevé aucun signe de toxicité aiguë ou chronique dose dépendante lors d'études ayant duré jusqu'à 6 mois, ni aucune toxicité pour la reproduction dans les études portant sur la tératogénèse, la fertilité des femelles ou la toxicité en fin de gestation/passage transplacentaire. Trastuzumab n'est pas génotoxique. Une étude avec le tréhalose, un important excipient entrant dans la composition du produit, n'a révélé aucune toxicité.

Aucune étude à long terme n'a été menée chez l'animal en vue de déterminer le potentiel carcinogène de trastuzumab ou d'évaluer ses effets sur la fertilité des mâles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-histidine chlorhydrate de
L-histidine monohydraté
 α , α -tréhalose dihydraté
Polysorbate 20 (E 432)**

**Ce médicament contient 0,6 mg de polysorbate 20 par 150 mg / flacon (21 mg/mL) équivalent à 0,6 mg/60 kg/7,4 mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé ou dilué avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Ne pas diluer dans des solutions de glucose, car elles entraînent l'agrégation de la protéine.

6.3 Durée de conservation

Flacon avant ouverture

3 années

Reconstitution aseptique et dilution:

Après reconstitution aseptique avec de l'eau stérile pour préparations injectables, la stabilité chimique et physique de la solution reconstituée a été démontrée pour une durée de 48 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

Après dilution aseptique dans poches de perfusion en chlorure de sacs en polychlorure de vinyle, polyéthylène ou polypropylène contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%), la stabilité chimique et physique du trastuzumab a été démontrée pour une durée de 48 heures à 5 °C $\pm$ 3 °C et à 30 °C $\pm$ 2 °C.

D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée et la solution pour intraveineuse de trastuzumab doivent être utilisées immédiatement. Si leur utilisation n'est pas immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la reconstitution et la dilution ont eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler la solution reconstituée.

Pour les conditions de conservation du médicament ouvert, voir les rubriques 6.3 et 6.6.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Un flacon de 15 mL en verre transparent de type I avec un bouchon en caoutchouc butyle recouvert d'un film de résine fluorée contenant 150 mg de trastuzumab.

Chaque boîte contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le Dazublys intraveineux est fourni dans des flacons stériles, à usage unique, apyrogènes et sans conservateur.

Il y a lieu d'utiliser une méthode aseptique appropriée pour les procédures de reconstitution et de dilution. Il est nécessaire de s'assurer de la stérilité des solutions préparées. Dans la mesure où le médicament ne contient pas de conservateur antimicrobien ni d'agent bactériostatique, il est nécessaire d'opter pour une méthode aseptique.

Préparation, manipulation et conservation aseptiques:

Une manipulation aseptique doit être assurée lors de la préparation de la perfusion. Il est impératif d'effectuer la préparation:

- dans des conditions aseptiques par un personnel qualifié, conformément aux règles de bonnes pratiques, notamment en ce qui concerne la préparation aseptique des produits administrés par voie entérale.
- réalisée sous une hotte à flux laminaire ou un poste de sécurité biologique en prenant les précautions standard en matière de manipulation sans risque des produits intraveineux.
- suivie par la conservation appropriée de la solution préparée pour perfusion intraveineuse afin d'assurer le maintien des conditions aseptiques.

Chaque flacon de Dazublys doit être reconstitué avec 7,2 mL d'eau stérile pour préparations injectables (non fournie). Il est indispensable d'éviter toute utilisation d'autres solvants de reconstitution.

La solution ainsi obtenue est de 7,4 mL pour une utilisation en dose unique, avec environ 21 mg/mL de trastuzumab à un pH avoisinant 6,0. Un excédent de volume de 4% permet de prélever la dose étiquetée de 150 mg dans chaque flacon.

Le Dazublys doit être manipulé avec précaution au cours de la reconstitution. La formation excessive de mousse pendant la reconstitution ou le fait de secouer la solution reconstituée peut rendre difficile le prélèvement de la quantité de trastuzumab du flacon.

La solution reconstituée ne doit pas être congelée.

Instructions pour la reconstitution aseptique :

- 1) A l'aide d'une seringue stérile, injecter lentement 7,2 mL d'eau stérile pour préparations injectables dans le flacon de Trastuzumab lyophilisé, en dirigeant le flux vers le lyophilisat.
- 2) Retourner le flacon doucement pour faciliter la reconstitution. NE PAS AGITER !

La formation d'une petite quantité de mousse lors de la reconstitution peut survenir. Laisser le flacon au repos pendant environ 5 minutes. La solution de trastuzumab reconstituée est transparente, incolore à jaune pâle, et ne doit pratiquement pas contenir de particules visibles.

Instructions pour la dilution aseptique de la solution reconstituée :

Calcul du volume de solution nécessaire :

- pour une dose de charge de 4 mg de trastuzumab par kg de poids corporel, ou une dose hebdomadaire suivante de 2 mg de trastuzumab par kg de poids corporel :

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Poids corporel (kg)} \times \text{dose (4 mg/kg pour une dose de charge ou 2 mg/kg pour une dose d'entretien)}}{21 \text{ (mg/mL, concentration de la solution reconstituée)}}$$

- pour une dose de charge de 8 mg de trastuzumab par kg de poids corporel, ou une dose suivante de 6 mg de trastuzumab par kg de poids corporel toutes les 3 semaines:

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Poids corporel (kg)} \times \text{dose (8 mg/kg pour une dose de charge ou 6 mg/kg pour une dose d'entretien)}}{21 \text{ (mg/mL, concentration de la solution reconstituée)}}$$

Le volume approprié de solution doit être prélevé du flacon à l'aide d'une aiguille et d'une seringue stériles et introduit dans une poche à perfusion contenant 250 mL d'une solution de chlorure de sodium à 0,9%. Ne pas utiliser de solution contenant du glucose (voir rubrique 6.2). La poche doit être retournée doucement pour éviter la formation de mousse lors du mélange de la solution.

Les médicaments pour usage parentéral doivent être inspectés visuellement pour mettre en évidence toute présence éventuelle de particules ou une décoloration avant administration.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Aucune incompatibilité entre le trastuzumab et les sacs en polychlorure de vinyle, polyéthylène ou polypropylène n'a été observée. Toutes les poches de perfusion utilisées pour l'administration du produit fini trastuzumab ne doivent pas contenir de DEHP.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prague 9,
République Tchèque.

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1949/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation:

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu> .

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments,
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Dazublys 150 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
trastuzumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 150 mg de trastuzumab. Après reconstitution, 1 mL de solution à diluer contient 21 mg de trastuzumab. À reconstituer avec 7,2 mL d'eau stérile pour injection

3. LISTE DES EXCIPIENTS

chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-histidine, polysorbate 20 (E 432), α , α -tréhalose dihydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion. 1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour perfusion intraveineuse après reconstitution et dilution.
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.
Ne pas congeler la solution reconstituée.
Conserver le récipient dans le carton extérieur, pour qu'il soit l'abri de la lumière

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter la quantité non utilisée

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prague 9,
République Tchèque.

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1949/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Ne pas agiter après reconstitution.
À usage unique seulement.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de la non-inclusion du Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D avec l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Dazublys 150 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
trastuzumab
Voie intraveineuse uniquement

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Dazublys 150 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

trastuzumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Dazublys et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Dazublys ne vous soit administré
3. Comment Dazublys vous est administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Dazublys
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Dazublys et dans quel cas est-il utilisé

La substance active de Dazublys est le trastuzumab, qui est un anticorps monoclonal. Les anticorps monoclonaux se lient à des protéines ou des antigènes spécifiques. Le trastuzumab est conçu pour se lier sélectivement à un antigène appelé récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). HER2 est retrouvé en grande quantité à la surface de certaines cellules cancéreuses dont il stimule la croissance. Lorsque trastuzumab se lie à HER2, il arrête la croissance de ces cellules et entraîne leur mort.

Votre médecin peut vous prescrire Dazublys pour le traitement d'un cancer du sein ou d'un cancer gastrique dans les cas suivants :

- Vous présentez un cancer du sein précoce, avec des niveaux élevés d'une protéine appelée HER2.
- Vous présentez un cancer du sein métastatique (un cancer du sein qui s'est diffusé au-delà de la tumeur initiale) avec des niveaux élevés de HER2. Trastuzumab peut être prescrit en association avec le médicament de chimiothérapie paclitaxel ou docétaxel comme premier traitement du cancer du sein métastatique ou il peut être prescrit seul si d'autres traitements n'ont montré d'efficacité. Il est également utilisé en association avec des médicaments appelés inhibiteurs de l'aromatase chez des patients présentant un cancer du sein métastatique avec des niveaux élevés de HER2 et des récepteurs hormonaux positifs (un cancer sensible à la présence d'hormones sexuelles féminines).
- Vous présentez un cancer gastrique métastatique avec des niveaux élevés de HER2. Dazublys est utilisé en association avec d'autres médicaments anticancéreux, la capécitabine ou le 5-fluoro-uracile et le cisplatine.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que Dazublys ne vous soit administré

N'utilisez jamais Dazublys si :

- vous êtes allergique au trastuzumab, aux protéines murines (de la souris) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6).
- vous avez des problèmes respiratoires graves au repos dus à votre cancer ou si vous avez besoin d'un traitement par oxygène.

Avertissements et précautions

Votre médecin surveillera de très près votre traitement par Dazublys.

Surveillance cardiaque

Le traitement par Dazublys seul ou avec un taxane peut perturber le fonctionnement de votre cœur, en particulier si vous avez déjà reçu une anthracycline (les taxanes et les anthracyclines sont deux autres types de médicaments utilisés pour traiter le cancer). Ces effets peuvent être modérés à sévères et peuvent entraîner le décès. C'est pourquoi votre fonction cardiaque sera vérifiée avant, pendant (tous les trois mois) et après (jusqu'à deux à cinq ans) le traitement par Dazublys. Si vous développez le moindre signe d'insuffisance cardiaque (pompage insuffisant du sang par le cœur), votre fonction cardiaque devra être vérifiée plus fréquemment (toutes les six à huit semaines), vous devrez recevoir un traitement pour l'insuffisance cardiaque ou vous pouvez devoir arrêter votre traitement par Dazublys.

Dites à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant que Dazublys ne vous soit administré si :

- vous avez présenté une insuffisance cardiaque, une maladie des artères coronaires, une maladie des valves cardiaques (souffle cardiaque), une pression artérielle élevée, vous avez pris ou vous prenez actuellement des médicaments contre la pression artérielle élevée.
- vous avez déjà reçu ou que vous recevez actuellement un médicament appelé doxorubicine ou épirubicine (médicaments utilisés pour traiter le cancer). Ces médicaments (ou toute autre anthracycline) peuvent endommager le muscle cardiaque et augmenter le risque de problème cardiaque avec Dazublys.
- vous souffrez d'essoufflements, en particulier si vous utilisez actuellement un taxane. Dazublys peut provoquer des difficultés à respirer, particulièrement lors de la première administration. Cela pourrait s'aggraver si vous êtes déjà essoufflé. Très rarement, des patients ayant de graves difficultés respiratoires avant d'initier la thérapie sont décédés au cours d'un traitement par Dazublys.
- vous avez déjà reçu tout autre traitement contre le cancer.

Si vous recevez Dazublys en association avec tout autre médicament destiné à traiter le cancer, tels que le paclitaxel, le docétaxel, un inhibiteur de l'aromatase, la capécitabine, le 5-fluoro-uracile ou le cisplatine, vous devez également lire les notices de ces produits.

Enfants et adolescents

L'utilisation de Dazublys n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent âgé de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Dazublys

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Une durée de 7 mois peut être nécessaire pour que Dazublys soit éliminé de votre corps. De ce fait, vous devez informer votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère que vous avez été traité par Dazublys, si vous prenez un nouveau médicament, quel qu'il soit, dans les 7 mois après l'arrêt de

vos traitement par Dazublys.

Grossesse

- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou avez l'intention de le devenir, vous devez en informer votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre ce médicament.
- Vous devez utiliser une contraception efficace durant le traitement par Dazublys et pendant au moins 7 mois après la fin du traitement.
- Votre médecin vous informera des risques et bénéfices liés à l'administration de Dazublys pendant la grossesse. Dans de rares cas, une réduction de la quantité du liquide amniotique qui assure le développement du bébé dans l'utérus a été observée chez les femmes enceintes recevant trastuzumab. Cela peut être nocif pour votre bébé pendant la grossesse et a été associé à un développement incomplet des poumons entraînant la mort du fœtus.

Allaitement

N'allaites pas votre bébé pendant le traitement par Dazublys et pendant les 7 mois après la dernière perfusion de Dazublys car ce médicament pourrait être transmis à votre bébé par votre lait maternel. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Dazublys peut avoir un effet sur votre capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Si vous ressentez pendant le traitement des symptômes tels que des vertiges, une envie de dormir, des frissons ou de la fièvre, vous ne devez pas conduire ou utiliser de machines, tant que ces symptômes n'ont pas disparu.

Sodium

Dazublys contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est pratiquement sans sodium.

Polysorbate 20

Ce médicament contient 0,6 mg de polysorbate 20 par flacon de 150 mg (21 mg/mL) équivalent à 0,6 mg/60 kg/7,4 mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez déjà présenté une allergie.

3. Comment Dazublys vous est administré

Avant le début du traitement, votre médecin déterminera la quantité de HER2 dans votre tumeur. Seuls les patients avec une quantité élevée de HER2 seront traités par Dazublys. Ce médicament doit uniquement être administré par un médecin ou un/une infirmier/ère. Votre médecin vous prescrira la dose et le protocole de traitement adaptés à **vos** cas. La dose de Dazublys dépend de votre poids corporel.

La première dose de votre traitement est administrée en 90 minutes et vous serez surveillé(e) par un professionnel de santé pendant l'administration au cas où vous présenteriez un effet indésirable. Si la dose initiale est bien tolérée, les doses suivantes peuvent être administrées en 30 minutes (voir rubrique 2 : « Avertissements et précautions »). Le nombre de perfusions que vous recevrez dépendra de votre réponse au traitement. Votre médecin en discutera avec vous.

Dazublys est administré en perfusion dans une veine (perfusion intraveineuse, goutte à goutte) ; cette formulation intraveineuse n'est pas destinée à un usage sous-cutané et doit être administrée exclusivement par perfusion intraveineuse.

Afin d'éviter les erreurs médicamenteuses, il est important de vérifier les étiquettes du flacon pour s'assurer que le médicament préparé et administré est Dazublys (trastuzumab) et non un autre produit contenant du trastuzumab (par exemple trastuzumab emtansine ou trastuzumab deruxtecan).

Dans le traitement du cancer du sein précoce, du cancer du sein métastatique et du cancer gastrique métastatique, Dazublys est administré toutes les 3 semaines. Dans le cancer du sein métastatique, Dazublys peut également être administré une fois par semaine.

Si vous arrêtez d'utiliser Dazublys

N'arrêtez pas d'utiliser ce médicament avant d'en avoir d'abord parlé avec votre médecin. Toutes les doses doivent être prises au bon moment chaque semaine ou toutes les trois semaines (selon votre schéma d'administration). Cela permettra à votre traitement d'être le plus efficace.

L'élimination de Dazublys de votre corps peut prendre jusqu'à 7 mois . Il se peut donc que votre médecin continue de vérifier votre fonction cardiaque, même après la fin de votre traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, trastuzumab peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Certains de ces effets indésirables peuvent être graves et conduire à l'hospitalisation.

Pendant la perfusion de Dazublys, vous pouvez présenter des réactions telles que frissons, fièvre ou autres symptômes pseudo-grippaux. Ces effets sont très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10). Les autres symptômes susceptibles d'être provoqués par la perfusion sont : mal au cœur (nausées), vomissements, douleurs, tension musculaire accrue et tremblements, maux de tête, étourdissements, difficultés respiratoires, augmentation ou diminution de la pression artérielle, troubles du rythme cardiaque (palpitations, battements rapides ou irréguliers du cœur), œdèmes du visage et des lèvres, éruptions cutanées et sensations de fatigue. Certains de ces symptômes peuvent être graves et certains patients sont décédés (voir rubrique 2: « Avertissements et précautions »).

Ces effets surviennent principalement lors de la première perfusion intraveineuse (« goutte-à-goutte » dans votre veine) et au cours des toutes premières heures suivant le début de la perfusion. Ils sont généralement temporaires. Vous ferez l'objet d'une surveillance par un professionnel de santé au cours de la perfusion, pendant au moins six heures après le début de la première perfusion et pendant deux heures après le début des perfusions suivantes. Si vous développez une réaction, la perfusion sera ralentie ou arrêtée et vous pourriez recevoir un traitement contre ces effets indésirables. Il sera possible de poursuivre la perfusion après amélioration des symptômes.

Parfois, les symptômes commencent à apparaître plus de 6 heures après le début de la perfusion. Si cela vous arrive, contactez votre médecin immédiatement. Quelquefois, les symptômes peuvent s'améliorer puis s'aggraver dans un deuxième temps.

Effets indésirables graves

D'autres effets indésirables graves qui ne sont pas uniquement liés à la perfusion peuvent survenir à tout moment au cours du traitement par Dazublys.

Si vous remarquez un des effets indésirables suivants, parlez-en immédiatement à votre médecin ou à votre infirmier/ère :

- Des problèmes cardiaques peuvent survenir soit durant le traitement soit après l'arrêt du

traitement et être graves. Ils incluent une faiblesse du muscle cardiaque pouvant conduire à une insuffisance cardiaque, une inflammation de la membrane entourant le cœur et des troubles du rythme cardiaque. Ceci peut conduire à des symptômes tels que des difficultés respiratoires (y compris la nuit), une toux, une rétention d'eau (œdème) dans les bras ou les jambes, des palpitations (battements cardiaques rapides ou irréguliers) (voir rubrique 2. Surveillance cardiaque).

Votre médecin surveillera régulièrement votre cœur pendant et après votre traitement mais vous devez l'avertir immédiatement si vous remarquez l'un des symptômes ci-dessus.

- Syndrome de lyse tumorale (un groupe de complications métaboliques apparaissant après le traitement anticancéreux et caractérisé par des taux sanguins élevés de potassium et de phosphate et un taux sanguin faible en calcium). Les symptômes peuvent inclure des problèmes rénaux (faiblesse, essoufflement, fatigue et confusion), des problèmes cardiaques (palpitations, battements du cœur plus rapides ou plus lents), des convulsions, des vomissements ou des diarrhées et des fourmillements dans la bouche, les mains ou les pieds.

Si vous présentez l'un des symptômes ci-dessus lorsque votre traitement par Dazublys est terminé, vous devez consulter votre médecin et l'informer que vous avez été précédemment traité par Dazublys.

Effets indésirables très fréquents du trastuzumab (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

- infections
- diarrhées
- constipation
- aigreurs d'estomac (dyspepsie)
- fatigue
- éruptions cutanées
- douleur thoracique
- douleur abdominale
- douleur articulaire
- faible nombre de globules rouges et de globules blancs (qui aident à combattre l'infection) avec parfois de la fièvre
- douleur musculaire
- conjonctivite
- yeux qui pleurent
- saignement de nez
- nez qui coule
- perte de cheveux
- tremblements
- bouffée de chaleur
- vertiges
- problèmes au niveau des ongles
- perte de poids
- perte d'appétit
- difficultés d'endormissement (insomnie)
- altération du goût
- diminution du nombre de plaquettes
- bleus
- engourdissements ou picotements des doigts et des orteils, qui peuvent occasionnellement s'étendre au reste du membre
- rougeur, gonflement ou lésion dans votre bouche et/ou votre gorge
- douleur, gonflement, rougeur ou picotement dans les mains et/ou les pieds
- essoufflement
- mal de tête
- toux

- vomissement
- nausée

Effets indésirables fréquents du trastuzumab (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- réactions allergiques
- infections de la gorge
- infections urinaires et cutanées
- inflammation du sein
- inflammation du foie
- trouble rénal
- augmentation du tonus ou de la tension musculaire (hypertonie)
- douleur dans les bras et/ou les jambes
- éruption cutanée avec démangeaisons
- envie de dormir (somnolence)
- hémorroïdes
- démangeaisons
- sécheresse buccale et cutanée
- yeux secs
- sueurs
- sensation de faiblesse et de malaise
- anxiété
- dépression
- asthme
- infections des poumons
- troubles pulmonaires
- douleur du dos
- douleur du cou
- douleur osseuse
- acné
- crampes dans les jambes

Effets indésirables peu fréquents du trastuzumab (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- surdité
- éruption cutanée avec bosses
- respiration sifflante
- inflammation ou fibrose des poumons

Effets indésirables rares du trastuzumab (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- jaunisse
- réactions allergiques

Autres effets indésirables rapportés lors de l'utilisation du Trastuzumab : la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- coagulation sanguine anormale ou diminuée
- concentrations élevées en potassium
- œdème ou saignement à l'arrière des yeux
- choc
- rythme cardiaque anormal
- détresse respiratoire
- insuffisance respiratoire
- accumulation rapide de liquide dans les poumons
- rétrécissement rapide des voies aériennes
- baisse anormale des concentrations en oxygène dans le sang
- difficulté à respirer en position allongée

- trouble au niveau du foie
- gonflement du visage des lèvres et de la gorge
- insuffisance au niveau des reins
- baisse anormale de la quantité de liquide autour du bébé dans l'utérus
- développement anormal des poumons du bébé dans l'utérus
- développement anormal des reins du bébé dans l'utérus

Certains des événements indésirables que vous présentez peuvent être dus à votre cancer. Si vous recevez Dazublys associé à une chimiothérapie, certains de ces effets peuvent également être causés par la chimiothérapie.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Dazublys

Dazublys sera conservé par les professionnels de santé à l'hôpital ou en clinique.

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas Dazublys après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.
- Le flacon avant ouverture doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
- Ne pas congeler la solution reconstituée.
- Les solutions pour perfusion doivent être utilisées immédiatement après dilution. Si leur utilisation n'est pas immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 48 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.
- Ne pas utiliser Dazublys si vous remarquez avant l'administration toute présence éventuelle de particules ou une décoloration.
- Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Dazublys

- La substance active est le trastuzumab. Chaque flacon contient 150 mg de trastuzumab qui doit être dissous dans 7,2 mL d'eau pour préparations injectables. La solution obtenue contient environ 21 mg/mL de trastuzumab.
- Les autres composants sont : chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-histidine, α,α -tréhalose dihydraté, polysorbate 20 (E 432).
- Ce médicament contient 0,6 mg de polysorbate 20 par flacon de 150 mg (21 mg/mL) équivalent à 0,6 mg/60 kg/7,4 mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez déjà présenté une allergie

Comment se présente Trastuzumab et contenu de l'emballage extérieur

Trastuzumab est une poudre pour solution à diluer pour perfusion intraveineuse, qui se présente en

flaconde verre contenant 150 mg de trastuzumab avec un bouchon en caoutchouc. La poudre est blanche à jaune pâle. Chaque boîte contient 1 flacon de poudre.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prague 9,
République tchèque.

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien Aurobindo NV/SA Tél/Tel: +32 24753540	Lietuva UAB Orion Pharma Tel: +370 5 276 9499
България Curateq Biologics s.r.o. Phone: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Luxembourg/Luxemburg Aurobindo NV/SA Tel/Tél: +32 24753540
Ceská republika Curateq Biologics s.r.o. Phone: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Magyarország Orion Pharma Kft. Tel.: +36 1 239 9095
Danmark Orion Pharma A/S Tlf.: +45 8614 0000	Malta Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu
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 s.r.o. Τηλ: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	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 s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	România Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu
Ireland Curateq Biologics s.r.o.	Slovenija Orion Pharma d.o.o.

Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Tel: +386 (0) 1 600 8015
Island Vistor hf. Sími: +354 535 7000	Slovenská republika Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu
Italia Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l. Tel: +39 02 9639 2601	Suomi/Finland Orion Corporation Puh/Tel: +358 10 4261
Κύπρος Curateq Biologics s.r.o. Τηλ.: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Sverige Orion Pharma AB Tel: + 46 8 623 6440
Latvija Orion Corporation Orion Pharma pārstāvniecība Tel: +371 20028332	

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>. Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Dazublys est conditionné en flacons stériles à usage unique, apyrogènes et sans conservateur.

Afin d'éviter les erreurs médicamenteuses, il est important de vérifier les étiquettes du flacon pour s'assurer que le médicament préparé et administré est Dazublys et non un autre produit contenant du trastuzumab (par exemple trastuzumab emtansine ou trastuzumab deruxtecan).

Le médicament doit toujours être conservé dans son emballage d'origine fermé et au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.

Il y a lieu d'utiliser une méthode aseptique appropriée pour les procédures de reconstitution et de dilution. Il est nécessaire de s'assurer de la stérilité des solutions préparées. Dans la mesure où le médicament ne contient pas de conservateur antimicrobien ni d'agent bactériostatique, il est nécessaire d'opter pour une méthode aseptique.

Un flacon de Dazublys reconstitué de façon aseptique avec de l'eau pour préparations injectables stérile (non fournie) est stable au niveau physico-chimique pendant 48 heures entre 2 °C et 8 °C après reconstitution et ne doit pas être congelé.

Après dilution aseptique dans poches de perfusion en chlorure de sacs en polychlorure de vinyle, polyéthylène ou polypropylène contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%), la stabilité chimique et physique de Dazublys a été démontrée pour une durée de 48 heures à 5 °C ± 3 °C et à 30 °C ± 2 °C.

D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée et la solution pour intraveineuse de trastuzumab doivent être utilisées immédiatement. Si leur utilisation n'est pas immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la reconstitution et la dilution ont eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Préparation, manipulation et conservation aseptiques :

Une manipulation aseptique doit être assurée lors de la préparation de la perfusion. Il est impératif

d'effectuer la préparation :

- dans des conditions aseptiques par un personnel qualifié, conformément aux règles de bonnes pratiques, notamment en ce qui concerne la préparation aseptique des produits administrés par voie entérale.
- réalisée sous une hotte à flux laminaire ou un poste de sécurité biologique en prenant les précautions standard en matière de manipulation sans risque des produits intraveineux.
- suivie par la conservation appropriée de la solution préparée pour perfusion intraveineuse afin d'assurer le maintien des conditions aseptiques.

Chaque flacon de Dazublys doit être reconstitué avec 7,2 mL d'eau pour préparations injectables (non fournie). Il est indispensable d'éviter toute utilisation d'autres solvants de reconstitution. La solution ainsi obtenue est de 7,4 mL pour une utilisation en dose unique, avec environ 21 mg/mL de trastuzumab. Un excédent de volume de 4% permet de prélever la dose étiquetée de 150 mg dans chaque flacon.

Le Dazublys doit être manipulé avec précaution au cours de la reconstitution. La formation d'une mousse excessive pendant la reconstitution ou l'agitation du Trastuzumab reconstitué peut entraîner des problèmes au niveau de la quantité de Trastuzumab qu'il est possible de prélever dans le flacon.

Instructions pour la reconstitution aseptique :

- 1) A l'aide d'une seringue stérile, injecter lentement 7,2 mL d'eau pour préparations injectables dans le flacon de Dazublys lyophilisé, en dirigeant le flux vers le lyophilisat.
- 2) Retourner le flacon doucement pour faciliter la reconstitution. NE PAS AGITER !

La formation d'une petite quantité de mousse lors de la reconstitution peut survenir. Laisser le flacon au repos pendant environ 5 minutes. La solution de Dazublys reconstituée est transparente, incolore à jaune pâle, et ne doit pratiquement pas contenir de particules visibles.

Détermination du volume de solution requis :

- pour une dose de charge de 4 mg de trastuzumab par kg de poids corporel, ou une dose hebdomadaire suivante de 2 mg de trastuzumab par kg de poids corporel :

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Poids corporel (kg)} \times \text{dose (4 mg/kg pour une dose de charge ou 2 mg/kg pour une dose d'entretien)}}{21 \text{ (mg/mL, concentration de la solution reconstituée)}}$$

- pour une dose de charge de 8 mg de trastuzumab par kg de poids corporel, ou une dose suivante de 6 mg de trastuzumab par kg de poids corporel toutes les 3 semaines :

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Poids corporel (kg)} \times \text{dose (8 mg/kg pour une dose de charge ou 6 mg/kg pour une dose d'entretien)}}{21 \text{ (mg/mL, concentration de la solution reconstituée)}}$$

La quantité appropriée de solution doit être prélevée du flacon à l'aide d'une aiguille et d'une seringue stériles et ajoutée à une sac en polychlorure de vinyle, polyéthylène ou polypropylène contenant 250 mL de solution de chlorure de sodium à 0,9%. Ne pas utiliser avec des solutions contenant du glucose. La poche doit être retournée doucement pour éviter la formation de mousse lors du mélange de la solution. Les solutions pour usage parentéral doivent être inspectées visuellement pour mettre en évidence toute présence éventuelle de particules ou une décoloration avant administration. Une fois la perfusion préparée, elle doit être administrée immédiatement. Si elle est diluée de manière aseptique, elle peut être conservée pendant 48 heures à 5 °C ± 3 °C et 30 °C ± 2 °C.