

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dazublys 150 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 150 mg di trastuzumab, anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato, prodotto da coltura di cellule di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese) in sospensione, purificate mediante cromatografia di affinità e a scambio ionico, con specifiche procedure di inattivazione e rimozione virale

La soluzione ricostituita di Dazublys contiene 21 mg/mL di trastuzumab.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).

Polvere liofilizzata di colore da bianco a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma mammario

Carcinoma mammario metastatico

Dazublys è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario metastatico (MBC) HER2 positivo:

- in monoterapia per il trattamento di pazienti che hanno ricevuto almeno due regimi chemioterapici per la malattia metastatica. La chemioterapia precedentemente somministrata deve aver contenuto almeno una antraciclina e un taxano, tranne nel caso in cui il paziente non sia idoneo a tali trattamenti. I pazienti positivi al recettore ormonale devono inoltre non aver risposto alla terapia ormonale, tranne nel caso in cui il paziente non sia idoneo a tali trattamenti;
- in associazione a paclitaxel per il trattamento di pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica e per i quali non è indicato il trattamento con antracicline;
- in associazione a docetaxel per il trattamento di pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica;
- in associazione ad un inibitore dell'aromatasi nel trattamento di pazienti in postmenopausa affetti da MBC positivo per i recettori ormonali, non precedentemente trattati con trastuzumab.

Carcinomamammario in fase iniziale

Dazublys è indicato nel trattamento di pazienti adulti con carcinomamammario in fase iniziale (EBC) HER2 positivo:

- dopo chirurgia, chemioterapia (neoadiuvante o adiuvante) e radioterapia (se applicabile)(vedere paragrafo 5.1);
- dopo chemioterapia adiuvante con doxorubicina e ciclofosfamide, in associazione a paclitaxel o docetaxel;
- in associazione a chemioterapia adiuvante con docetaxel e carboplatino;
- in associazione a chemioterapia neoadiuvante, seguito da terapia con Dazublys adiuvante, nella malattia localmente avanzata (inclusa la forma infiammatoria) o in tumori di diametro > 2 cm (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Dazublys deve essere utilizzato soltanto in pazienti con carcinoma mammario metastatico o in fase iniziale i cui tumori presentano iperespressione di HER2 o amplificazione del gene HER2 come determinato mediante un test accurato e convalidato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Carcinoma gastrico metastatico

Dazublys in associazione a capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino è indicato nel trattamento di pazienti adulti con adenocarcinoma metastatico dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2 positivo, che non siano stati precedentemente sottoposti a trattamento antitumorale per la malattia metastatica.

Dazublys deve essere somministrato soltanto a pazienti con carcinoma gastrico metastatico (MGC) i cui tumori presentano iperespressione di HER2, definita come un risultato IHC2+ e confermata da un risultato SISH o FISH, o definita come un risultato IHC3+. Devono essere utilizzati metodi di determinazione accurati e convalidati (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La misurazione dell'espressione di HER2 è obbligatoria prima di iniziare la terapia (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Il trattamento con trastuzumab deve essere iniziato esclusivamente da un medico esperto nell'amministrazione di chemioterapia citotossica (vedere paragrafo 4.4) e deve essere somministrato esclusivamente da un operatore sanitario.

Dazublys formulazione endovenosa non è destinato alla somministrazione sottocutanea e deve essere somministrato unicamente mediante infusione endovenosa.

Se è necessaria una via di somministrazione alternativa, si devono utilizzare altri prodotti a base di trastuzumab che offrono tale opzione.

Al fine di evitare errori terapeutici è importante verificare le etichette dei flaconcini per assicurarsi che il medicinale che si sta preparando e somministrando sia Dazublys (trastuzumab) e non un altro medicinale a base di trastuzumab (es. trastuzumab emtansine o trastuzumab deruxtecan).

Posologia

Carcinoma mammario metastatico

Somministrazione ogni tre settimane

La dose di carico iniziale raccomandata è di 8 mg/kg di peso corporeo. La dose di mantenimento raccomandata a intervalli di tre settimane è di 6 mg/kg di peso corporeo, con inizio tre settimane dopo la dose di carico.

Somministrazione settimanale

La dose di carico iniziale raccomandata di trastuzumab è di 4 mg/kg di peso corporeo. La dose di mantenimento settimanale di trastuzumab raccomandata è di 2 mg/kg di peso corporeo, con inizio una settimana dopo la dose di carico.

Somministrazione in associazione a paclitaxel o docetaxel

Negli studi registrativi (H0648g, M77001), paclitaxel o docetaxel sono stati somministrati il giorno successivo all'assunzione della prima dose di trastuzumab (per la dose, vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di paclitaxel o docetaxel) e immediatamente dopo le dosi successive di trastuzumab, se la dose precedente di trastuzumab è stata ben tollerata.

Somministrazione in associazione ad un inibitore dell'aromatasi

Nello studio registrativo (BO16216) trastuzumab e anastrozolo sono stati somministrati dal giorno 1. Non sono state previste restrizioni relativamente al tempo di somministrazione di trastuzumab e anastrozolo (per la dose, vedere l'RCP relativo ad anastrozolo o ad altri inibitori dell'aromatasi).

Carcinoma mammario in fase iniziale

Somministrazione ogni tre settimane e settimanale

Nella somministrazione trisettimanale la dose iniziale di carico di trastuzumab raccomandata è di 8 mg/kg di peso corporeo. La dose di mantenimento raccomandata di trastuzumab a intervalli di tre settimane è di 6 mg/kg di peso corporeo, con inizio tre settimane dopo la dose di carico.

Nella somministrazione settimanale (dose iniziale di carico di 4 mg/kg seguita da 2 mg/kg una volta alla settimana) in concomitanza con paclitaxel dopo chemioterapia con doxorubicina e ciclofosfamide.

Vedere paragrafo 5.1 per la dose della chemioterapia di combinazione.

Carcinoma gastrico metastatico

Somministrazione ogni tre settimane

La dose di carico iniziale raccomandata è di 8 mg/kg di peso corporeo. La dose di mantenimento raccomandata a intervalli di tre settimane è di 6 mg/kg di peso corporeo, con inizio tre settimane dopo la dose di carico.

Carcinoma mammario metastatico e in fase iniziale e carcinoma gastrico metastatico

Durata del trattamento

I pazienti con carcinoma mammario metastatico o carcinoma gastrico metastatico devono essere trattati con trastuzumab fino alla progressione della malattia. I pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale devono essere trattati con trastuzumab per 1 anno o fino a comparsa di recidiva, a seconda dell'evento che si verifica per primo. Il prolungamento del trattamento nell'EBC per un periodo superiore a un anno non è raccomandato (vedere paragrafo 5.1).

Riduzione del dosaggio

Non sono state effettuate riduzioni di dosaggio di trastuzumab nel corso degli studi clinici. I pazienti possono continuare la terapia con Dabuzlys durante i periodi di mielosoppressione reversibile indotta da chemioterapia, ma devono essere attentamente monitorati durante questo periodo per la comparsa di complicazioni legate alla neutropenia. Fare riferimento all'RCP di paclitaxel, docetaxel o dell'inibitore dell'aromatasi per ridurre o ritardare il dosaggio.

Se la percentuale di frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) si riduce ≥ 10 punti rispetto al basale e scende al di sotto del 50%, si deve sospendere la somministrazione e ripetere la valutazione della LVEF entro 3 settimane circa. Se la LVEF non migliora o fa registrare un'ulteriore riduzione, oppure se si sviluppa insufficienza cardiaca congestizia (CHF) sintomatica, si deve seriamente considerare l'interruzione di trastuzumab, a meno che non si ritenga che i benefici per il singolo paziente siano superiori ai rischi. Tutti questi pazienti dovranno essere valutati da un cardiologo e seguiti nel tempo.

Dosi dimenticate

Se il paziente ha dimenticato una dose di trastuzumab per una settimana o meno, la dose usuale di mantenimento di Dazublys (somministrazione settimanale: 2 mg/kg, somministrazione ogni 3 settimane: 6 mg/kg) deve essere somministrata il prima possibile. Non attendere il successivo ciclo pianificato. Le successive dosi di mantenimento devono essere somministrate 7 o 21 giorni dopo in base al rispettivo regime di somministrazione: settimanale oppure ogni tre settimane.

Se il paziente ha dimenticato una dose di trastuzumab per più di una settimana, deve essere somministrata una nuova dose di carico di trastuzumab in 90 minuti circa (somministrazione settimanale: 4 mg/kg; somministrazione ogni 3 settimane: 8 mg/kg) non appena possibile. Le successive dosi di mantenimento di trastuzumab (regime settimanale: 2 mg/kg; regime trisettimanale 6 mg/kg rispettivamente) devono essere somministrate 7 giorni o 21 giorni dopo, secondo i programmi settimanali o trisettimanali rispettivamente.

Particolari popolazioni

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica nella popolazione anziana e nei soggetti con compromissione renale o epatica. In una analisi di farmacocinetica di popolazione, l'età e la compromissione renale non sono risultate modificare la disponibilità di trastuzumab.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di trastuzumab nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Trastuzumab è per esclusivo uso endovenoso. La dose di carico di Dazublys deve essere somministrata mediante infusione endovenosa della durata di 90 minuti. Non somministrare come iniezione endovenosa o bolo endovenoso. L'infusione endovenosa di trastuzumab deve essere somministrata da personale sanitario preparato a gestire l'anafilassi e in presenza di strumentazione di emergenza. I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per almeno sei ore dopo l'inizio della prima infusione e per due ore dopo l'inizio delle successive infusioni per rilevare sintomi, quali febbre e brividi o altri sintomi correlati all'infusione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Tali sintomi possono essere controllati interrompendo l'infusione o rallentandone la velocità. L'infusione può essere ripresa una volta che i sintomi si sono alleviati.

Se la dose iniziale di carico è ben tollerata, le dosi successive possono essere somministrate in infusione da 30 minuti.

Per istruzioni sulla ricostituzione di trastuzumab formulazione endovenosa prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Le sacche per infusione utilizzate per la somministrazione del prodotto finito di trastuzumab devono essere prive di DEHP.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota al trastuzumab, alle proteine murine o ad uno qualsiasi degli eccipienti

elencati al paragrafo 6.1.

- Pazienti con severa dispnea a riposo, dovuta a complicanze di neoplasie avanzate, o pazientiche necessitano di ossigeno-terapia supplementare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Il test per HER2 deve essere effettuato in un laboratorio specializzato che possa garantire una adeguata validazione delle procedure analitiche (vedere paragrafo 5.1).

Attualmente non sono disponibili dati ottenuti da studi clinici sul ri-trattamento di pazienti precedentemente esposti a trastuzumab nel trattamento adiuvante.

Disfunzione cardiaca

Considerazioni generali

I pazienti trattati con trastuzumab sono maggiormente a rischio di sviluppare CHF (Classe II-IV secondo la New York Heart Association [NYHA]) o disfunzione cardiaca asintomatica. Questi eventi sono stati osservati nei pazienti trattati con trastuzumab in monoterapia o in terapia di associazione a paclitaxel odocetaxel, in particolare dopo chemioterapia con antracicline (doxorubicina o epirubicina). Sono risultati di intensità da moderata a severa e sono stati associati a decesso (vedere paragrafo 4.8).

Inoltre, occorre osservare particolare cautela nel trattare pazienti con aumentato rischio cardiaco, per esempio ipertensione, coronaropatia accertata, CHF, frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) < 55%, età avanzata.

Tutti i candidati al trattamento con trastuzumab, ma in particolare i pazienti precedentemente esposti a trattamento con antracicline e ciclofosfamide (AC), devono essere sottoposti a valutazione basale dello stato cardiaco, comprendente anamnesi ed esame fisico, elettrocardiogramma (ECG), ecocardiogramma e/o scansione con acquisizione a gate multipli (MUGA) o risonanza magnetica. Il monitoraggio può aiutare a identificare i pazienti che sviluppano disfunzione cardiaca. La valutazione della funzionalità cardiaca, condotta con le modalità di quella iniziale, deve essere ripetuta ogni 3 mesi durante il trattamento e ogni 6 mesi in seguito alla sospensione del trattamento fino a 24 mesi dall'ultima somministrazione di trastuzumab. È necessario condurre un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio prima di decidere di iniziare il trattamento con trastuzumab.

Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione condotta su tutti i dati disponibili (vedere paragrafo 5.2), trastuzumab potrebbe permanere in circolo fino a 7 mesi dopo l'interruzione del trattamento con Dazublys. I pazienti che ricevono antracicline dopo la fine del trattamento con trastuzumab potrebbero essere a maggior rischio di disfunzione cardiaca. Se possibile, i medici devono evitare una terapia a base di antracicline fino a 7 mesi dopo l'interruzione di trastuzumab. Se sono utilizzate antracicline, la funzione cardiaca del paziente deve essere monitorata attentamente.

Deve essere considerata una valutazione cardiologica formale nei pazienti nei quali si sono riscontrati problemi cardiologici successivamente allo screening iniziale. In tutti i pazienti la funzionalità cardiaca deve essere monitorata durante il trattamento (ad esempio ogni 12 settimane). Il monitoraggio può essere di aiuto nella identificazione di pazienti che sviluppano disfunzione cardiaca. I pazienti che sviluppano disfunzione cardiaca asintomatica possono beneficiare di un più frequente monitoraggio (ad esempio ogni 6 - 8 settimane). In caso di pazienti che riportano continua diminuzione della funzionalità del ventricolo sinistro, ma rimangono asintomatici, il medico deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia se non sono stati osservati benefici clinici della terapia con

trastuzumab.

La sicurezza di continuare o riprendere la somministrazione di trastuzumab in pazienti che manifestano disfunzione cardiaca non è stata analizzata nell'ambito di studi prospettici. Se la percentuale di LVEF si riduce di ≥ 10 punti rispetto ai valori basali e scende al di sotto del 50%, si deve sospendere la somministrazione e ripetere la valutazione della LVEF entro 3 settimane circa. Se la LVEF non migliora o fa registrare un'ulteriore riduzione, oppure si sviluppa CHF sintomatico, si deve seriamente considerare l'interruzione di trastuzumab, a meno che non si ritenga che i benefici per il singolo paziente siano superiori ai rischi. Questi pazienti dovranno essere valutati da un cardiologo e seguiti nel tempo.

Se durante la terapia con trastuzumab insorge insufficienza cardiaca sintomatica, deve essere trattata con le terapie farmacologiche standard per CHF. La maggior parte dei pazienti che hanno sviluppato CHF o disfunzione cardiaca asintomatica negli studi registrativi è migliorata con il trattamento standard a base di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o un bloccante dei recettori dell'angiotensina (ARB) e un beta-bloccante. La maggior parte dei pazienti con sintomi cardiaci ed evidenza di un beneficio clinico associato al trattamento con trastuzumab ha proseguito la terapia senza ulteriori eventi clinici cardiaci.

Carcinoma mammario metastatico

Trastuzumab non deve essere somministrato in concomitanza alle antracicline nel contesto del MBC.

Anche i pazienti con MBC che hanno precedentemente ricevuto antracicline sono a rischio di disfunzione cardiaca con il trattamento con trastuzumab, sebbene tale rischio sia inferiore rispetto all'uso concomitante di trastuzumab e antracicline.

Carcinoma mammario in fase iniziale

Per i pazienti con EBC, la valutazione cardiologica, condotta con le modalità di quella iniziale, deve essere ripetuta ogni 3 mesi durante il trattamento e ogni 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento, fino a 24 mesi dopo l'ultima somministrazione di trastuzumab. In pazienti in trattamento con chemioterapia a base di antracicline è raccomandato un monitoraggio ulteriore, che deve avvenire una volta all'anno fino a 5 anni dopo l'ultima somministrazione di trastuzumab, o più a lungo se si osserva una continua diminuzione della LVEF.

Pazienti con anamnesi positiva per infarto del miocardio (MI), angina pectoris che richiede trattamento medico, CHF (Classe NYHA II–IV) precedente o in corso, LVEF $< 55\%$, altra cardiomiopatia, aritmia cardiaca che richiede trattamento medico, patologia valvolare cardiaca clinicamente rilevante, ipertensione scarsamente controllata (ipertensione controllata da un trattamento medico standard eleggibile) e versamento pericardico emodinamicamente significativo, sono stati esclusi dagli studi registrativi sul trattamento adiuvante e neoadiuvante per EBC con trastuzumab. In questi pazienti il trattamento non può pertanto essere raccomandato.

Trattamento adiuvante

Trastuzumab non deve essere somministrato in concomitanza alle antracicline nel contesto del trattamento adiuvante.

È stato osservato un aumento dell'incidenza degli eventi cardiaci sintomatici e asintomatici in pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale, quando trastuzumab era somministrato dopo chemioterapia a base di antracicline rispetto alla somministrazione con un regime di docetaxel e carboplatino non contenente antracicline ed era più marcato quando trastuzumab era somministrato in concomitanza con i taxani che quando somministrato sequenzialmente ai taxani. Indipendentemente dal regime utilizzato, la maggior parte degli eventi cardiaci sintomatici si sono verificati entro i primi 18 mesi. In uno dei 3 studi registrativi condotti, nel quale era disponibile un *follow-up* mediano di 5,5 anni (BCIRG006), è stato osservato un aumento continuativo nella percentuale cumulativa di eventi

cardiaci sintomatici o di LVEF in pazienti a cui era somministrato trastuzumab in concomitanza con un taxano dopo terapia con antracicline fino a 2,37% rispetto a circa l'1% nei due bracci di confronto (antraciclina più ciclofosfamide seguiti da un taxano e taxano, carboplatino ed trastuzumab).

Quattro ampi studi condotti nel contesto adiuvante hanno identificato i fattori di rischio cardiaci e tra questi: età avanzata (> 50 anni), LVEF bassa (< 55%) al basale, precedente o successivo avvio di terapia con paclitaxel, riduzione della LVEF di 10 - 15 punti e utilizzo precedente o concomitante di farmaci antipertensivi. Nei pazienti trattati con trastuzumab dopo il completamento della chemioterapia adiuvante, il rischio di disfunzione cardiaca è stato associato ad una maggior dose cumulativa di antracicline somministrata precedentemente l'avvio della terapia con trastuzumab e a un indice di massa corporea (IMC) > 25 kg/m².

Trattamento neoadiuvante-adiuvante

In pazienti con EBC candidati al trattamento neoadiuvante-adiuvante, trastuzumab deve essere somministrato in concomitanza con antracicline solo in pazienti naïve alla chemioterapia e solo con regimi a basse dosi di antracicline ossia dosi cumulative massime di doxorubicina 180 mg/m² o epirubicina 360 mg/m².

Se i pazienti sono stati trattati in concomitanza con un ciclo completo di antracicline a basse dosi e trastuzumab nel contesto neoadiuvante, dopo la chirurgia non deve essere somministrata alcuna ulteriore chemioterapia citotossica. In altre situazioni la decisione circa la necessità di una chemioterapia citotossica supplementare deve essere presa in funzione dei fattori individuali.

L'esperienza di somministrazione concomitante di trastuzumab con regimi a basso dosaggio di antracicline è attualmente limitata allo studio clinico MO16432.

Nello studio registrativo MO16432, trastuzumab è stato somministrato in concomitanza alla chemioterapia neoadiuvante, contenente tre cicli di doxorubicina (dose cumulativa di 180 mg/m²).

L'incidenza di disfunzione cardiaca sintomatica era dell'1,7% nel braccio contenente trastuzumab.

L'esperienza clinica in pazienti al di sopra dei 65 anni d'età è limitata.

Reazioni relative all'infusione e ipersensibilità

Sono state segnalate reazioni avverse gravi relative all'infusione di trastuzumab che includono dispnea, ipotensione, respiro sibilante, ipertensione, broncospasmo, tachiaritmia sopraventricolare, ridotta saturazione dell'ossigeno, anafilassi, distress respiratorio, orticaria e angioedema (vedere paragrafo 4.8). Per ridurre il rischio di tali eventi si può ricorrere a premedicazione. La maggior parte di questi eventi si verifica durante o entro 2,5 ore dall'inizio della prima infusione. In presenza di una reazione all'infusione, l'infusione di trastuzumab deve essere interrotta oppure la velocità di infusione rallentata e il paziente deve essere monitorato fino alla risoluzione di tutti i sintomi osservati (vedere paragrafo 4.2). Questi sintomi possono essere trattati con un analgesico/antipiretico come meperidina o paracetamolo, oppure con un antistaminico come difenidramina. La maggior parte dei pazienti ha manifestato la risoluzione dei sintomi e ha successivamente ricevuto altre infusioni di Dazublys. Le reazioni gravi sono state trattate con successo con una terapia di supporto, quale ossigeno, beta-agonisti e corticosteroidi. In casi rari queste reazioni sono state associate a un decorso clinico culminato in un esito fatale. I pazienti che manifestano dispnea a riposo, dovuta a complicanze di tumori avanzati e comorbidità, possono correre un rischio più elevato di manifestare una reazione fatale all'infusione. Questi pazienti non devono pertanto essere trattati con trastuzumab (vedere paragrafo 4.3).

Sono stati anche segnalati miglioramenti iniziali seguiti da peggioramento clinico e reazioni ritardate con rapido deterioramento clinico. Si sono verificati decessi entro alcune ore e fino ad una settimana dopo l'infusione. In occasioni molto rare, pazienti hanno manifestato l'insorgenza di reazioni all'infusione e sintomi polmonari oltre sei ore dopo l'inizio dell'infusione di trastuzumab. I pazienti

devono essere avvertiti della possibilità di una simile insorgenza ritardata e devono essere istruiti a contattare il loro medico nel caso in cui questo accada.

Eventi polmonari

Eventi polmonari severi sono stati riferiti con l'uso di trastuzumab nel contesto post-commercializzazione (vedere paragrafo 4.8). Questi eventi sono risultati occasionalmente fatali. Sono stati inoltre riferiti casi di malattia polmonare interstiziale inclusi infiltrati polmonari, sindrome da distress respiratorio acuto, polmonite, infiammazioni polmonari, versamento pleurico, distress respiratorio, edema polmonare acuto e insufficienza respiratoria. Fattori di rischio associati a malattia polmonare interstiziale includono una terapia precedente o concomitante con altri trattamenti anti-neoplastici come taxani, gemcitabina, vinorelbina e radioterapia, per i quali tale associazione è già nota. Questi eventi possono verificarsi nel contesto di una reazione all'infusione oppure avere un'insorgenza ritardata. I pazienti che manifestano dispnea a riposo, dovuta a complicanze di tumori avanzati e comorbidità, possono correre un rischio più elevato di manifestare eventi polmonari. Questi pazienti non devono pertanto essere trattati con trastuzumab (vedere paragrafo 4.3). In presenza di infiammazioni polmonari occorre osservare cautela, specialmente in pazienti trattati in concomitanza con taxani.

Sodio

Dazublys contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, ovvero è praticamente privo di sodio.

Polisorbato 20

Questo medicinale contiene 0,6 mg di polisorbato 20 per ogni 150 mg /flaconcino (21 mg/mL) equivalente a 0,6 mg/60 kg/7,4 mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi formali di interazione tra. Non sono state osservate interazioni clinicamente significative tra trastuzumab e i medicinali co-somministrati negli studi clinici.

Effetto di trastuzumab sulla farmacocinetica degli altri antineoplastici

I dati di farmacocinetica provenienti dagli studi BO15935 e M77004 in donne con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo hanno suggerito che l'esposizione a paclitaxel e a doxorubicina (e ai loro maggiori metaboliti 6- α idrossil-paclitaxel, POH, e doxorubicinolo, DOL) non veniva alterata dalla presenza di trastuzumab (dose di carico e.v. 8 mg/kg o 4 mg/kg seguita da 6 mg/kg q3w o 2mg/kg q1w e.v., rispettivamente).

Tuttavia, trastuzumab può aumentare l'esposizione totale di un metabolita della doxorubicina (7-deossi-13 diidro-doxorubicinone, D7D). La bioattività di D7D e l'effetto clinico dell'aumento di questo metabolita non erano chiari.

I dati provenienti dallo studio JP16003, a braccio singolo con trastuzumab (dose di carico e.v. 4 mg/kg e EV 2 mg/kg a settimana) e docetaxel (60 mg/m² e.v.), effettuato in donne giapponesi con carcinoma mammariometastatico HER2-positivo, hanno suggerito che la somministrazione concomitante di trastuzumab non aveva effetti sulla farmacocinetica della dose singola di docetaxel. JP19959 è un sottostudio dello studio BO18255 (ToGA) effettuato su pazienti giapponesi di sesso maschile e femminile con carcinoma gastrico in stadio avanzato, per studiare il profilo farmacocinetico di capecitabina e cisplatino somministrati con o senza trastuzumab. I risultati di questo sottostudio suggeriscono che l'esposizione ai metaboliti bioattivi (per e s. 5-FU) di capecitabina non è stata alterata dall'uso concomitante di cisplatino in monoterapia o di cisplatino con trastuzumab. Tuttavia, la capecitabina stessa ha mostrato concentrazioni più alte ed una maggiore emivita quando associata a Dazublys. I dati suggeriscono inoltre che la farmacocinetica di cisplatino non è stata alterata dall'uso concomitante di capecitabina o di capecitabina in associazione a trastuzumab.

I dati di farmacocinetica provenienti dallo studio H4613g/GO01305 in pazienti con carcinoma mammario metastatico o localmente avanzato inoperabile HER2-positivo hanno suggerito che trastuzumab non ha impattato sulla farmacocinetica di carboplatino.

Effetti degli antineoplastici sulla farmacocinetica di trastuzumab

Dal confronto tra le concentrazioni sieriche simulate di trastuzumab dopo trastuzumab in monoterapia (4 mg/kg dose di carico/2 mg/kg q1w e.v.) e le concentrazioni sieriche osservate nelle donne giapponesi con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo (studio JP16003) è emerso che la somministrazione concomitante di docetaxel non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di trastuzumab.

Un confronto tra i dati farmacocinetici provenienti da due studi di Fase II (BO15935 e M77004) e da uno studio di Fase III (H0648g), nei quali le pazienti sono state sottoposte a trattamento concomitante con trastuzumab e paclitaxel, e due studi di Fase II nei quali trastuzumab è stato somministrato in monoterapia (W016229 and MO16982), in donne con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo, indica che i valori individuali e medi delle concentrazioni sieriche di valle di trastuzumab variano all'interno e tra gli studi, ma non è chiaro l'effetto della somministrazione concomitante di paclitaxel sulla farmacocinetica di trastuzumab. Un confronto tra i dati farmacocinetici di trastuzumab provenienti dallo studio M77004 in cui donne con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo sono state sottoposte a trattamento concomitante con trastuzumab, paclitaxel e doxorubicina, ed i dati di farmacocinetica di trastuzumab negli studi in cui trastuzumab era stato somministrato in monoterapia (H0649g) o in associazione ad antraciclina più ciclofosfamide o paclitaxel (Studio H0648g), hanno suggerito che doxorubicina e paclitaxel non hanno effetto sulla farmacocinetica di trastuzumab.

I dati di farmacocinetica provenienti dallo studio H4613g/GO01305 hanno suggerito che il carboplatino non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di trastuzumab.

Non sembra che la somministrazione concomitante di anastrozolo abbia avuto effetti sulla farmacocinetica di trastuzumab.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con trastuzumab e per 7 mesi dopo la fine del trattamento (vedere paragrafo 5.2).

Gravidanza

Studi sulla riproduzione sono stati condotti nella scimmia *cynomolgus* con dosi fino a 25 volte superiori alla dose di mantenimento settimanale nell'uomo di 2 mg/kg di trastuzumab formulazione endovenosa e non hanno rivelato alcuna evidenza di alterata fertilità o di danno fetale. È stato osservato passaggio placentare di trastuzumab durante il periodo di sviluppo fetale precoce (giorni 20-50 di gestazione) e tardivo (giorni 120 - 150 di gestazione). Non è noto se trastuzumab possa avere effetti sulla capacità riproduttiva. Dato che gli studi sulla riproduzione nell'animale non sono sempre predittivi degli effetti nell'uomo, trastuzumab deve essere evitato in gravidanza a meno che i potenziali benefici per la madre non siano superiori ai potenziali rischi per il feto.

Dopo la commercializzazione, sono stati riferiti casi di compromissione dello sviluppo e/o della funzionalità renale in associazione a oligoidramnios, alcuni associati a ipoplasia polmonare del feto ad esito fatale, in donne in gravidanza trattate con trastuzumab. Nel caso si verifichi una gravidanza, la donna deve essere informata circa la possibilità di danni al feto. È auspicabile un attento monitoraggio da parte di un gruppo multidisciplinare nel caso in cui una donna in gravidanza sia trattata con trastuzumab o qualora si verifichi una gravidanza durante il trattamento con trastuzumab o nei 7 mesi

successivi all'ultima dose del medicinale.

Allattamento

Uno studio condotto su scimmie *Cynomolgus*, trattate dal giorno 120 al giorno 150 della gravidanza con dosi 25 volte superiori a quella di mantenimento settimanale nell'uomo pari a 2 mg/kg di trastuzumab formulazione endovenosa, ha dimostrato che il trastuzumab è escreto nel latte nel postpartum. L'esposizione al trastuzumab nell'utero e la presenza di trastuzumab nel siero della scimmia neonata non è stata associata ad alcun effetto avverso sulla crescita o sullo sviluppo dalla nascita fino a 1 mese di età. Non è noto se trastuzumab sia escreto nel latte materno umano. Poiché le IgG1 umane sono escluse nel latte materno umano e non è noto il rischio potenziale di danno per il neonato, le donne non devono allattare al seno durante la terapia con trastuzumab e durante i 7 mesi successivi alla somministrazione dell'ultima dose.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dazublys altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8). Durante il trattamento con trastuzumab possono manifestarsi capogiri e sonnolenza (vedere paragrafo 4.8). Occorre consigliare ai pazienti che sviluppano sintomi correlati all'infusione (vedere paragrafo 4.4) di non guidare veicoli e di non utilizzare macchinari fino alla scomparsa dei sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Tra le reazioni avverse più gravi e/o comuni segnalate finora nelle formulazioni endovenose di trastuzumab ci sono la disfunzione cardiaca, le reazioni correlate all'infusione, l'ematotossicità (in particolare la neutropenia), le infezioni e le reazioni avverse polmonari.

Tabella delle reazioni avverse

In questa sezione sono state utilizzate le seguenti categorie di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) e molto raro ($< 1/10\,000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Nella tabella 1 sono presentate le reazioni avverse che sono state segnalate con l'uso di Dazublys endovena in monoterapia o in associazione a chemioterapia negli studi clinici registrativi e nel contesto post-commercializzazione.

Tutti i termini inclusi si riferiscono alla percentuale più alta osservata negli studi clinici registrativi. Nella tabella 1 sono inoltre compresi i termini segnalati nel contesto post-commercializzazione.

Tabella 1. Effetti indesiderati riferiti con trastuzumab endovenoso in monoterapia o in associazione a chemioterapia negli studi clinici registrativi (N = 8 386) e nel periodo post-commercializzazione

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Infezione	Molto comune
	Rinofaringite	Molto comune
	Sepsi neutropenica	Comune
	Cistite	Comune
	Influenza	Comune
	Sinusite	Comune

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
	Infezione della cute	Comune
	Rinite	Comune
	Infezione delle vie respiratorie superiori	Comune
	Infezione delle vie urinarie	Comune
	Faringite	Comune
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipicomprese)	Progressione di tumore maligno	Non nota
	Progressione tumorale	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia febbrile	Molto comune
	Anemia	Molto comune
	Neutropenia	Molto comune
	Conta dei leucociti diminuita/leucopenia	Molto comune
	Trombocitopenia	Molto comune
	Ipoprotrombinemia	Non nota
	Trombocitopenia immune	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Comune
	*Reazione anafilattica	Rara
	*Shock anafilattico	Rara
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Peso diminuito/perdita di peso	Molto comune
	Anoressia	Molto comune
	Sindrome da lisi tumorale	Non nota
	Iperkaliemia	Non nota
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Molto comune
	Ansia	Comune
	Depressione	Comune
Patologie del sistema nervoso	¹ Tremore	Molto comune
	Capogiri	Molto comune
	Cefalea	Molto comune
	Parestesia	Molto comune
	Disgeusia	Molto comune
	Neuropatia periferica	Comune
	Ipertonia	Comune
	Sonnolenza	Comune
Patologie dell'occhio	Congiuntivite	Molto comune
	Lacrimazione aumentata	Molto comune
	Occhio secco	Comune
	Papilledema	Non nota
	Emorragia retinica	Non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Sordità	Non comune
Patologie cardiache	¹ Pressione arteriosa ridotta	Molto comune
	¹ Pressione arteriosa aumentata	Molto comune
	¹ Battiti cardiaci irregolari	Molto comune
	¹ Flutter cardiaco	Molto comune
	Frazione di eiezione ridotta*	Molto comune
	*Insufficienza cardiaca (congestizia)	Comune
	⁺¹ Tachiaritmia sopraventricolare	Comune
	Cardiomiopatia	Comune
	¹ Palpitazioni	Comune
	Versamento pericardico	Non comune
	Shock cardiogeno	Non nota
	Ritmo di galoppo presente	Non nota
Patologie vascolari	Vampate di calore	Molto comune
	⁺¹ Ipotensione	Comune
	Vasodilatazione	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	⁺ Dispnea	Molto comune
	Tosse	Molto comune
	Epistassi	Molto comune
	Rinorrea	Molto comune
	⁺ Polmonite	Comune
	Asma	Comune

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
	Malattia polmonare	Comune
	⁺ Versamento pleurico	Comune
	¹ Respiro sibilante	Non comune
	Infiammazione polmonare	Non comune
	⁺ Fibrosi polmonare	Non nota
	⁺ Distress respiratorio	Non nota
	⁺ Insufficienza respiratoria	Non nota
	⁺ Infiltrato polmonare	Non nota
	⁺ Edema polmonare acuto	Non nota
	⁺ Sindrome da distress respiratorio acuto	Non nota
	⁺ Broncospasmo	Non nota
	⁺ Ipossia	Non nota
	⁺ Saturazione di ossigeno diminuita	Non nota
	Edema laringeo	Non nota
	Ortopnea	Non nota
	Edema polmonare	Non nota
	Malattia polmonare interstiziale	Non nota
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune
	Vomito	Molto comune
	Nausea	Molto comune
	¹ Tumefazione del labbro	Molto comune
	Dolore addominale	Molto comune
	Dispepsia	Molto comune
	Stipsi	Molto comune
	Stomatite	Molto comune
	Emorroidi	Comune
	Bocca secca	Comune
Patologie epatobiliari	Traumatismo epatocellulare	Comune
	Epatite	Comune
	Dolorabilità epatica del fegato	Comune
	Ittero	Rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eritema	Molto comune
	Eruzione cutanea	Molto comune
	¹ Tumefazione del viso	Molto comune
	Alopecia	Molto comune
	Patologia delle unghie	Molto comune
	Eritrodisestesia palmo-plantare	Molto comune
	Acne	Comune
	Cute secca	Comune
	Ecchimosi	Comune
	Iperidrosi	Comune
	Eruzione cutanea maculo-papulosa	Comune
	Prurito	Comune
	Onicoclasia	Comune
	Dermatite	Comune
	Orticaria	Non comune
	Angioedema	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Molto comune
	¹ Tensione muscolare	Molto comune
	Mialgia	Molto comune
	Artrite	Comune
	Dolore dorsale	Comune
	Dolore osseo	Comune
	Spasmi muscolari	Comune
	Dolore al collo	Comune
	Dolore a un arto	Comune
Patologie renali e urinarie	Patologia renale	Comune
	Glomerulonefrite membranosa	Non nota
	Glomerulonefropatia	Non nota

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Patologie della gravidanza, puerperio e perinatali	Insufficienza renale	Non nota
	Oligoidramnios	Non nota
	Ipoplasia renale	Non nota
	Ipoplasia polmonare	Non nota
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Infiammazione mammaria/mastite	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Molto comune
	Dolore toracico	Molto comune
	Brividi	Molto comune
	Affaticamento	Molto comune
	Sintomi simil-influenzali	Molto comune
	Reazione correlata all'infusione	Molto comune
	Dolore	Molto comune
	Piressia	Molto comune
	Infiammazione delle mucose	Molto comune
	Edema periferico	Molto comune
	Malessere	Comune
	Edema	Comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Contusione	Comune

+ Indica le reazioni avverse riferite in associazione a un esito fatale.

1 Indica le reazioni avverse riferite in gran parte in associazione a reazioni correlate all'infusione. Per queste non sono disponibili specifiche percentuali.

* Osservata con la terapia di associazione a seguito del trattamento con antracicline, in associazione ataxani.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Disfunzione cardiaca

L'insufficienza cardiaca congestizia (classe NYHA II-IV) è una reazione avversa comune associata all'impiego di trastuzumab ed è stata associata ad esito fatale (vedere paragrafo 4.4). In pazienti trattati con trastuzumab sono stati osservati segni e sintomi di disfunzione cardiaca come dispnea, ortopnea, aumento della tosse, edema polmonare, galoppo s3, frazione di eiezione ventricolare ridotta (vedere paragrafo 4.4).

In 3 studi clinici registrativi con trastuzumab in adiuvante somministrato in associazione a chemioterapia, l'incidenza di disfunzione cardiaca di grado 3/4 (nello specifico, insufficienza cardiaca congestizia sintomatica) era simile in pazienti in trattamento con la sola chemioterapia (ad esempio, in quelli che non avevano ricevuto trastuzumab) e in pazienti in trattamento con trastuzumab in sequenza dopo un taxano (0,3 - 0,4%). La più alta percentuale si osservava in pazienti in trattamento con trastuzumab in concomitanza con un taxano (2,0%). Nel contesto neoadiuvante l'esperienza relativa alla somministrazione concomitante di trastuzumab e regimi a basse dosi di antracicline è limitata (vedere paragrafo 4.4).

Quando trastuzumab è stato somministrato dopo il completamento della chemioterapia adiuvante, è stata osservata insufficienza cardiaca di classe NYHA III-IV nello 0,6% dei pazienti del braccio trattato per un anno dopo un follow-up mediano di 12 mesi. Nello studio BO16348, dopo un follow-up mediano di 8 anni, l'incidenza di CHF severa (classe NYHA III e IV) nel braccio di trastuzumab di 1 anno di terapia è stata dello 0,8% e il tasso di disfunzione del ventricolo sinistro lievemente sintomatica e asintomatica è stato del 4,6%.

Nel 71,4% dei pazienti trattati con trastuzumab è stata osservata reversibilità di CHF severa (definita come una sequenza di almeno due valori consecutivi di LVEF $\geq$ 50% dopo l'evento). Per il 79,5% dei pazienti è stata dimostrata reversibilità della disfunzione del ventricolo sinistro lievemente sintomatica e asintomatica. Dopo il completamento del trattamento con trastuzumab si è verificato circa il 17% degli eventi correlati a disfunzione cardiaca.

Negli studi registrativi sul trattamento della malattia metastatica con trastuzumab formulazione

endovenosa, l'incidenza di disfunzione cardiaca variava tra il 9% e il 12% quando il farmaco veniva somministrato in associazione a paclitaxel, rispetto all'1% - 4% per paclitaxel in monoterapia. In monoterapia il tasso era di 6% - 9%. La più alta percentuale di disfunzione cardiaca si è osservata in pazienti in trattamento con trastuzumab somministrato in concomitanza ad antracicline/ciclofosfamide (27%), ed era significativamente maggiore rispetto al solo trattamento con antracicline/ciclofosfamide (7% - 10%). In uno studio clinico successivo con monitoraggio prospettico della funzionalità cardiaca, l'incidenza di scompenso cardiaco congestizio sintomatico è risultata essere del 2,2% nei pazienti in trattamento con trastuzumab e docetaxel rispetto allo 0% nei pazienti in trattamento con docetaxel in monoterapia. La maggior parte dei pazienti (79%) che hanno sviluppato disfunzione cardiaca in questi studi clinici è migliorata dopo aver ricevuto il trattamento medico standard per lo scompenso cardiaco congestizio.

Reazioni correlate all'infusione, reazioni di tipo allergico e ipersensibilità

Si stima che il 40% circa dei pazienti trattati con trastuzumab manifesti una qualche forma di reazione correlata all'infusione. Tuttavia, la maggior parte delle reazioni correlate all'infusione è di intensità da lieve a moderata (sistema di valutazione NCI-CTC) e tende a manifestarsi in una fase precoce del trattamento, ossia durante le infusioni uno, due e tre, con una frequenza inferiore nelle infusioni successive. Tali reazioni includono brividi, febbre, dispnea, ipotensione, sibilo, broncospasmo, tachicardia, ridotta saturazione dell'ossigeno, distress respiratorio, eruzione cutanea, nausea, vomito e cefalea (vedere paragrafo 4.4). La percentuale di reazioni correlate all'infusione di tutti i gradi è variabile nei diversi studi in funzione dell'indicazione, del metodo di acquisizione dei dati e della somministrazione di trastuzumab in concomitanza con chemioterapia o in monoterapia.

Reazioni anafilattiche severe che richiedono immediati interventi aggiuntivi possono in genere verificarsi durante sia la prima che la seconda infusione di trastuzumab (vedere paragrafo 4.4) e sono state associate ad esito fatale.

Reazioni anafilattoidi sono state osservate in casi isolati.

Ematotossicità

Neutropenia febbrile, leucopenia, anemia, trombocitopenia e neutropenia sono eventi osservati molto comunemente. La frequenza degli episodi di ipoprotrombinemia non è nota. Il rischio di neutropenia può essere lievemente aumentato quando trastuzumab è somministrato con docetaxel dopo terapia con antracicline.

Eventi polmonari

Reazioni avverse polmonari severe si verificano in associazione all'uso di trastuzumab e sono state associate ad esito fatale. Queste comprendono, tra gli altri, infiltrati polmonari, sindrome da distress respiratorio acuto, polmonite, infiammazione polmonare, versamento pleurico, distress respiratorio, edema polmonare acuto e insufficienza respiratoria (vedere paragrafo 4.4).

I dettagli circa le misure di minimizzazione del rischio che sono in accordo con il piano europeo di gestione del rischio sono presentati nelle avvertenze speciali e precauzioni d'impiego (paragrafo 4.4).

Immunogenicità

Nello studio neoadiuvante-adiuvante di EBC (BO22227), alla mediana di follow-up di oltre 70 mesi, il 10,1% (30/296) dei pazienti trattati con trastuzumab endovena ha sviluppato anticorpi contro trastuzumab. Anticorpi neutralizzanti anti-trastuzumab sono stati rilevati in campioni post-basali in 2 dei 30 pazienti nel braccio di trastuzumab endovena.

La rilevanza clinica di questi anticorpi non è nota. La presenza di anticorpi anti-trastuzumab non ha impatto su farmacocinetica, efficacia (determinata da risposta patologica completa [pCR] e sopravvivenza senza eventi [EFS]) e sicurezza di trastuzumab endovena determinata dal verificarsi di reazioni correlate alla somministrazione (ARR).

Non vi sono dati di immunogenicità disponibili relativamente a trastuzumab nel carcinoma gastrico.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio negli studi clinici effettuati nell'uomo. Dosi singole di trastuzumab in monoterapia, superiori a 10 mg/kg, non sono state somministrate durante gli studi clinici; una dose di mantenimento pari a 10 mg/kg q3w preceduta dalla somministrazione di una dose di carico di 8 mg/kg è stata studiata in uno studio clinico con pazienti affetti da carcinoma gastrico metastatico. Dosaggi fino a questo livello sono stati ben tollerati.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali, codice ATC: L01FD01

Trastuzumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato ricombinante contro il recettore 2 del fattore di crescita epiteliale umano (HER2). L'iperespressione di HER2 si osserva nel 20% - 30% dei tumori mammari primari. Studi sui tassi di positività di HER2 nel carcinoma gastrico (GC) rilevati attraverso immunoistochimica (IHC) e ibridazione *in situ* fluorescente (FISH) o ibridazione *in situ* cromogenica (CISH) hanno dimostrato che vi è un'ampia variabilità di positività HER2 in un intervallo da 6,8% a 34,0% per l'IHC e da 7,1% a 42,6% per la FISH. Studi svolti indicano che i pazienti affetti da tumore mammario con iperespressione di HER2 hanno una sopravvivenza libera da malattia più breve rispetto ai pazienti affetti da tumore senza iperespressione di HER2. Il dominio extracellulare del recettore (ECD, p105) può essere rilasciato nel flusso sanguigno e misurato nei campioni di siero.

Meccanismo d'azione

Trastuzumab si lega con un'elevata affinità e specificità al subdominio IV, una regione perimembranosa del dominio extracellulare di HER2. Il legame di trastuzumab con HER2 inibisce la segnalazione ligando-indipendente di HER2 e impedisce il clivaggio proteolitico del suo dominio extracellulare, un meccanismo di attivazione di HER2. Conseguentemente, trastuzumab ha dimostrato, sia *in vitro* che nell'animale, di essere in grado di inibire la proliferazione delle cellule tumorali umane che iperesprimono HER2. Inoltre trastuzumab è un potente mediatore della citotossicità anticorpo dipendente cellulo-mediata (ADCC). *In vitro* la ADCC mediata da trastuzumab ha dimostrato di essere esercitata in maniera preferenziale sulle cellule tumorali con iperespressione di HER2, rispetto alle cellule tumorali che non iperesprimono HER2.

Individuazione dell'iperespressione di HER2 o dell'amplificazione del gene HER2

Individuazione dell'iperespressione di HER2 o dell'amplificazione del gene HER2 nel carcinoma mammario

Trastuzumab deve essere utilizzato soltanto nei pazienti affetti da tumore con iperespressione di HER2 o con amplificazione del gene HER2, come determinato mediante un test accurato e convalidato.

L'iperespressione di HER2 deve essere individuata tramite un esame immuno-istochimico (IHC) di sezioni tumorali fissate (vedere paragrafo 4.4). L'amplificazione del gene HER2 deve essere

individuata mediante ibridazione *in situ* tramite fluorescenza (FISH) o ibridazione *in situ* cromogenica (CISH) di sezioni tumorali fissate. Sono candidati al trattamento con trastuzumab i pazienti che mostrino marcata iperespressione di HER2 con indicazione di punteggio IHC pari a 3+ o un risultato positivo nel test FISH o CISH.

Per assicurare risultati accurati e riproducibili, gli esami devono essere effettuati in laboratori specializzati e in grado di garantire la validazione delle procedure analitiche.

Il sistema raccomandato per l'assegnazione del punteggio ai modelli di marcatura IHC è quello riportato nella tabella 2.

Tabella 2. Sistema raccomandato per l'assegnazione del punteggio ai modelli di marcatura IHC nel carcinoma mammario

Punteggio	Modello di marcatura	Valutazione della iperespressione di HER2
0	Nessuna marcatura o marcatura di membrana osservata in < 10% delle cellule tumorali.	Negativo
1+	Debole/appena percettibile marcatura della membrana individuata in > 10% delle cellule tumorali. Le cellule sono marcate soltanto in una parte della membrana.	Negativo
2+	Da lieve a moderata marcatura completa della membrana individuata in > 10% delle cellule tumorali.	Equivoco
3+	Forte marcatura completa della membrana individuata in > 10% delle cellule tumorali.	Positivo

In generale, il test FISH è considerato positivo se il rapporto tra il numero di copie del gene HER2 per cellula tumorale e il numero di copie del cromosoma 17 è maggiore o uguale a 2, o se ci sono più di 4 copie del gene HER2 per cellula tumorale nel caso in cui non venga utilizzato il cromosoma 17 come riferimento.

In generale, il test CISH è considerato positivo se ci sono più di 5 copie del gene HER2 per nucleo in più del 50% delle cellule tumorali.

Per le istruzioni complete relative all'esecuzione e all'interpretazione dei test, fare riferimento ai fogli allegati alle confezioni di test FISH e CISH validati. Potranno essere applicate anche le raccomandazioni ufficiali sul test HER2.

Per qualsiasi altro metodo che può essere utilizzato per valutare l'espressione della proteina o del gene HER2, le analisi devono essere effettuate esclusivamente da laboratori che garantiscono un'esecuzione ottimale di metodi validati. Tali metodi devono essere chiari, precisi e sufficientemente accurati per dimostrare l'iperespressione di HER2, e devono essere in grado di distinguere l'iperespressione di HER2 moderata (di livello 2+) da quella elevata (di livello 3+).

Individuazione dell'iperespressione di HER2 o dell'amplificazione del gene HER2 nel carcinoma gastrico

Deve essere utilizzato esclusivamente un test accurato e validato per determinare l'iperespressione di HER2 o l'amplificazione del gene HER2. L'IHC è raccomandata come primo test e, nei casi in cui è richiesta anche la valutazione dell'amplificazione del gene HER2, deve essere utilizzata una tecnica di ibridazione *in situ* con ioni argento (SISH) oppure FISH. La tecnologia SISH è comunque raccomandata per consentire la valutazione in parallelo della istologia e morfologia tumorali. Per assicurare la validazione delle procedure di valutazione e la produzione di risultati accurati e riproducibili, il test di HER2 deve essere effettuato in un laboratorio con personale addestrato.

Istruzioni complete sull'esecuzione del test e sull'interpretazione dei risultati devono essere reperite nel foglio che contiene le informazioni del prodotto, fornito con i test utilizzati per la valutazione di HER2.

Nello studio ToGA (BO18255), i pazienti i cui tumori erano IHC3+ o FISH positivi sono stati definiti

come HER2-positivi e quindi inclusi nello studio. Sulla base dei risultati dello studio clinico, gli effetti positivi sono stati limitati a pazienti con più elevato livello di iperespressione della proteina HER2, definita con un punteggio pari a 3+ con IHC o pari a 2+ con IHC e un risultato positivo nel test FISH.

In uno studio di confronto tra metodologie (studio D008548) è stato osservato un alto grado di concordanza (> 95%) tra le tecniche SISH e FISH per la determinazione dell'amplificazione del gene HER2 nei pazienti con tumore gastrico.

L'iperespressione di HER2 deve essere determinata con un esame immuno-istochimico (IHC) di sezioni tumorali fissate. L'amplificazione del gene HER2 deve essere individuata mediante ibridazione *in situ*, utilizzando SISH o FISH, su sezioni tumorali fissate.

Il sistema raccomandato per l'assegnazione del punteggio ai modelli di marcatura IHC è quello riportato nella tabella 3.

Tabella 3. Sistema raccomandato per l'assegnazione del punteggio ai modelli di marcatura IHC nel carcinoma gastrico

Punteggio	Campione chirurgico –modello di marcatura	Campione bioptico – modello di marcatura	Valutazione della iperespressione diHER2
0	Nessuna reattività o reattività di membrana osservata in < 10% delle cellule tumorali	Nessuna reattività in nessuna cellula tumorale	Negativo
1+	Debole/appena percettibile reattività di membrana individuata in $\geq 10\%$ delle cellule tumorali; le cellule sono reattive soltanto in unaparte della membrana	Clone tumorale con reattività di membrana debole/appena percettibile, indipendentemente dalla percentuale di cellule tumorali colorate	Negativo
2+	Da lieve a moderata reattività di membrana completa, basolaterale o laterale individuata in $\geq 10\%$ delle cellule tumorali	Clone tumorale con reattività di membrana da lieve a moderata, completa, basolaterale o laterale, indipendentemente dalla percentuale di cellule tumorali colorate	Equivoco
3+	Forte reattività di membrana completa, basolaterale o laterale individuata in $\geq 10\%$ delle cellule tumorali	Clone tumorale con reattività di membrana forte completa, basolaterale o laterale, indipendentemente dalla percentuale di cellule tumorali colorate	Positivo

In generale, i test SISH o FISH sono considerati positivi se il rapporto tra il numero di copie del gene HER2 per cellula tumorale e il numero di copie del cromosoma 17 è maggiore o uguale a 2.

Efficacia clinica e sicurezza

Carcinoma mammario metastatico

Trastuzumab è stato utilizzato negli studi clinici in monoterapia in pazienti affetti da MBC con tumori caratterizzati dalla iperespressione di HER2 e dal fallimento di uno o più precedenti regimi chemioterapici per la malattia metastatica (trastuzumab in monoterapia).

Trastuzumab è stato utilizzato anche in associazione a paclitaxel o docetaxel nel trattamento di pazienti mai sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica. Pazienti pretrattati con una chemioterapia adiuvante a base di antracicline sono stati trattati con paclitaxel (175 mg/m² somministrato in infusione della durata di 3 ore) con o senza trastuzumab. Nello studio registrativo con docetaxel (100 mg/m² somministrati in infusione della durata di 1 ora) associato o meno a trastuzumab, il 60% dei pazienti aveva ricevuto in precedenza una chemioterapia adiuvante a base di antracicline. I pazienti sono stati trattati con trastuzumab fino alla progressione della malattia.

L'efficacia di trastuzumab in associazione a paclitaxel in pazienti non sottoposti in precedenza a

terapia adiuvante con antracicline non è stata studiata. L'associazione trastuzumab più docetaxel è risultata però efficace, a prescindere dal fatto che i pazienti fossero stati sottoposti o meno a precedente terapia adiuvante con antracicline.

Il metodo utilizzato per analizzare l'iperespressione di HER2 e determinare l'idoneità dei pazienti a prendere parte agli studi clinici registrativi sull'uso di trastuzumab in monoterapia e trastuzumab più paclitaxel ha impiegato la colorazione immunoistochimica di HER2 di materiale fissato prelevato da tumori mammari, usando gli anticorpi monoclonali murini CB11 e 4D5. Tali tessuti sono stati fissati in formalina o in fissativo di Bouin. Questo metodo di saggio utilizzato negli studi clinici ed eseguito in un laboratorio centrale ha utilizzato una scala da 0 a 3+. I pazienti classificati da una colorazione 2+ o 3+ sono stati inclusi, mentre quelli con una colorazione 0 o 1+ sono stati esclusi. Più del 70% dei pazienti arruolati presentava un'iperespressione 3+. I dati acquisiti suggeriscono che gli effetti benefici sono stati maggiori nei pazienti con livelli più elevati di iperespressione di HER2 (3+).

Il principale metodo di analisi utilizzato per determinare la positività a HER2 nello studio registrativo con docetaxel, associato o meno a trastuzumab, è stato l'immunoistochimica. Una minoranza di pazienti è stata testata mediante ibridazione *in situ* in fluorescenza (FISH). In questo studio, l'87% dei pazienti arruolati presentava una malattia IHC3+, e il 95% una malattia IHC3+ e/o FISH-positiva.

Somministrazione settimanale nel carcinoma mammario metastatico

I risultati di efficacia relativi a studi condotti in monoterapia e in associazione sono riassunti nella tabella 4.

Tabella 4. Risultati di efficacia relativi a studi condotti in monoterapia e in terapia di associazione

Parametro	Monoterapia	Terapia di associazione			
	Trastuzumab ¹ N = 172	Trastuzumab più paclitaxel ² N = 68	Paclitaxel ² N = 77	Trastuzumab più docetaxel ³ N = 92	docetaxel ³ N = 94
Percentuale di risposta (IC al 95%)	18% (13 - 25)	49% (36 - 61)	17% (9 - 27)	61% (50 - 71)	34% (25 - 45)
Durata mediana della risposta (mesi) (IC al 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 mediano (mesi) (IC al 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)
Sopravvivenza mediana (mesi) (IC al 95%)	16,4 (12,3 - n.a.)	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 = tempo alla progressione; "n.a." indica che non è stato possibile valutarlo o che non è stato ancora raggiunto.

¹ Studio H0649g: sottopopolazioni di pazienti IHC3+

² Studio H0648g: sottopopolazioni di pazienti IHC3+

³ Studio M77001: popolazione intent-to-treat, risultati a 24 mesi

Trattamento di associazione trastuzumab con anastrozolo

Trastuzumab è stato studiato in associazione ad anastrozolo per il trattamento di prima linea dei pazienti in postmenopausa con MBC iperesprimente HER2, positivo per i recettori ormonali (ad esempio recettore per gli estrogeni (ER) e/o recettore per il progesterone (PR)). La sopravvivenza libera da progressione è raddoppiata nel braccio di trattamento con trastuzumab in associazione ad anastrozolo rispetto al braccio con anastrozolo in monoterapia (4,8 mesi rispetto a 2,4 mesi). Per gli altri parametri, i miglioramenti osservati nel braccio di combinazione sono stati: risposta totale (16,5% rispetto a 6,7%), beneficio clinico (42,7% rispetto a 27,9%), tempo alla progressione (4,8 mesi rispetto a 2,4 mesi). Non si è potuta rilevare alcuna differenza tra i due bracci per quanto riguarda il tempo alla risposta e la durata della risposta. La mediana della sopravvivenza totale si è prolungata di 4,6 mesi per i pazienti nel braccio di combinazione. La differenza non è stata statisticamente significativa, comunque più della metà dei pazienti arruolati nel braccio con anastrozolo da solo è stata trattata con

un regime contenente trastuzumab dopo progressione di malattia.

Somministrazione ogni tre settimane nel carcinoma mammario metastatico

Nella tabella 5 che segue sono riassunti i dati di efficacia relativi a studi non comparativi condotti in monoterapia e in terapia di associazione.

Tabella 5. Risultati di efficacia relativi a studi non comparativi condotti in monoterapia e in terapia di associazione

Parametro	Monoterapia		Terapia di associazione	
	Trastuzumab ¹ N = 105	Trastuzumab ² N = 72	Trastuzumab più paclitaxel ³ N = 32	Trastuzumab più docetaxel ⁴ N = 110
Percentuale dirisposta (IC al 95%)	24% (15 - 35)	27% (14 - 43)	59% (41 - 76)	73% (63 - 81)
Durata mediana della risposta (mesi) (intervallo)	10,1 (2,8 - 35,6)	7,9 (2,1 - 18,8)	10,5 (1,8 - 21)	13,4 (2,1 - 55,1)
TTP mediano(mesi) (IC al 95%)	3,4 (2,8 - 4,1)	7,7 (4,2 - 8,3)	12,2 (6,2 - n.a.)	13,6 (11 - 16)
Sopravvivenza mediana (mesi) (IC al 95%)	n.a.	n.a.	n.a.	47,3 (32 - n.a.)

TTP = tempo alla progressione; “n.a.” indica che non è stato possibile valutarlo o che non è stato ancora raggiunto.

1. Studio WO16229: dose di carico 8 mg/kg, seguita da 6 mg/kg ogni 3 settimane

2. Studio MO16982: dose di carico 6 mg/kg a settimana per 3 volte; seguita da 6 mg/kg ogni 3 settimane

3. Studio BO15935

4. Studio MO16419

Siti di progressione

La frequenza di progressione al fegato è stata significativamente ridotta nei pazienti trattati con l'associazione trastuzumab -paclitaxel rispetto a paclitaxel in monoterapia (21,8% versus 45,7%; $p = 0,004$). Un numero maggiore di pazienti trattati con trastuzumab e paclitaxel ha fatto rilevare una progressione a livello del sistema nervoso centrale rispetto ai pazienti trattati con paclitaxel in monoterapia (12,6% versus 6,5%; $p = 0,377$).

Carcinoma mammario in fase iniziale (contesto adiuvante)

Il carcinoma mammario in fase iniziale è definito come carcinoma primario invasivo non metastatico della mammella.

L'impiego di trastuzumab nel contesto della terapia adiuvante è stato analizzato in 4 ampi studi multicentrici e randomizzati:

- Lo Studio BO16348 era disegnato per confrontare il trattamento con trastuzumab ogni tre settimane per uno e due anni versus la sola osservazione in pazienti con EBC HER2 positivo dopo chirurgia, chemioterapia standard e radioterapia (se applicabile). È stato inoltre eseguito un confronto tra il trattamento con trastuzumab per un anno e il trattamento con trastuzumab per due anni. Ai pazienti destinati a ricevere trastuzumab è stata somministrata una dose di carico iniziale di 8 mg/kg, seguita da 6 mg/kg ogni tre settimane per un anno o per due anni.
- Gli studi NSAPB B-31 e NCCTG N9831 che comprendono un'analisi combinata erano disegnati per valutare l'utilità clinica di associare il trattamento con trastuzumab a paclitaxel dopo chemioterapia con AC; in aggiunta lo studio NCCTG N9831 ha anche valutato l'aggiunta di trastuzumab con modalità sequenziale rispetto alla chemioterapia con AC→P in pazienti con EBC HER2 positivo dopo chirurgia.
- Lo studio BCIRG 006 era disegnato per valutare l'associazione del trattamento con trastuzumab

a docetaxel dopo chemioterapia con AC o a docetaxel e carboplatino in pazienti con EBC HER2 positivo dopo la chirurgia.

Il carcinoma mammario in fase iniziale nello studio HERA era limitato all'adenocarcinoma mammario operabile, primario, invasivo, con linfonodi ascellari positivi o linfonodi ascellari negativi, se con tumore di almeno 1 cm di diametro.

Nell'analisi congiunta degli studi NSAPB B-31 e NCCTG N9831, l'EBC era limitato a donne con carcinoma mammario operabile ad alto rischio, definito come HER2 positivo e linfonodi ascellari positivi o HER2 positivo e linfonodi ascellari negativi con caratteristiche di alto rischio (dimensione del tumore > 1 cm e ER negativi o dimensione del tumore > 2 cm, indipendentemente dallo stato ormonale).

Nello studio BCIRG 006 l'EBC HER2 positivo era limitato a pazienti con linfonodi positivi o con linfonodi negativi ad alto rischio definiti come coinvolgimento linfonodale assente (pN0) e almeno 1 dei seguenti fattori: dimensione tumorale maggiore di 2 cm, recettori per gli estrogeni e per il progesterone negativi, grado istologico e/o nucleare 2 - 3 o età < 35 anni.

Nella tabella 6 sono riassunti i risultati relativi all'efficacia emersi dallo studio BO16348 dopo un follow-up mediano di 12 mesi* e 8 anni**.

Tabella 6. Risultati di efficacia dello studio BO16348

Parametro	Follow-up mediano di 12 mesi*		Follow-up mediano di 8 anni**	
	Osservazione N = 1 693	Trastuzumab ¹ anno N = 1 693	Osservazione N = 1 697***	Trastuzumab ¹ anno N = 1 702***
Sopravvivenza libera da malattia				
- N. di pazienti con eventi	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- N. di pazienti senza eventi	1474 (87,1%)	1566 (92,5%)	1127 (66,4%)	1231 (72,3%)
Valore di p versus osservazione	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio versus osservazione	0,54		0,76	
Sopravvivenza libera da recidiva				
- N. di pazienti con eventi	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
- N. di pazienti senza eventi	1 485 (87,7%)	1 580 (93,3%)	1 191 (70,2%)	1 303 (76,6%)
Valore di p versus osservazione	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio versus osservazione	0,51		0,73	
Sopravvivenza libera da malattia a distanza				
- N. di pazienti con eventi	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
- N. di pazienti senza eventi	1 508 (89,1%)	1 594 (94,6%)	1 209 (71,2%)	1 303 (76,6%)
Valore di p versus osservazione	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio versus osservazione	0,50		0,76	
Sopravvivenza globale (decesso)				
- N. di pazienti con eventi	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- N. di pazienti senza eventi	1 653 (97,6%)	1 662 (98,2%)	1 347 (79,4%)	1 424 (83,7%)
Valore di p versus osservazione	0,24		0,0005	
Hazard ratio versus osservazione	0,75		0,76	

* L'endpoint co-primario DFS di 1 anno versus osservazione ha raggiunto il limite statisticopredefinito

** Analisi finale (comprendente il crossover del 52% dei pazienti dal braccio di osservazione atrastuzumab)

*** È presente una discrepanza del campione complessivo a causa di un esiguo numero di pazientirandomizzati dopo la data di cut-off per l'analisi di follow-up mediano di 12 mesi

I risultati dell'analisi ad interim di efficacia hanno superato il limite statistico predeterminato del protocollo per il confronto trastuzumab per 1 anno versus osservazione. Dopo un follow-up mediano di 12 mesi, l'hazard ratio (HR) per la sopravvivenza libera da malattia (DFS) era 0,54 (IC al 95% 0,44 - 0,67) che si traduce in un beneficio assoluto, in termini di tasso di sopravvivenza libera da malattia a 2 anni, di 7,6 punti percentuali (85,8% rispetto a 78,2%) a favore del braccio trattato con trastuzumab.

Dopo un follow-up mediano di 8 anni è stata eseguita un'analisi finale che ha evidenziato che il trattamento con trastuzumab per un anno è associato a una riduzione del rischio del 24% rispetto alla sola osservazione (HR=0,76, IC al 95% 0,67 - 0,86). Ciò si traduce in un beneficio assoluto in termini di tasso di sopravvivenza libera da progressione a 8 anni di 6,4 punti percentuali a favore del trattamento con trastuzumab per un anno.

In quest'analisi finale, il prolungamento del trattamento con trastuzumab per una durata di due anni non ha evidenziato alcun beneficio supplementare rispetto al trattamento per 1 anno [HR DFS nella popolazione intent-to-treat (ITT) di 2 anni versus 1 anno = 0,99 (IC al 95%: 0,87 - 1,13), valore di $p = 0,90$ e HR OS = 0,98 (0,83 - 1,15); valore di $p = 0,78$]. Il tasso di disfunzione del ventricolo sinistro asintomatica è risultato aumentato nel braccio di trattamento per 2 anni (8,1% versus 4,6% nel braccio di trattamento per 1 anno). Un numero maggiore di pazienti ha avuto almeno un evento avverso di grado 3 o 4 nel braccio di trattamento per 2 anni (20,4%) rispetto al braccio di trattamento per 1 anno (16,3%).

Negli studi NSAPB B-31 e NCCTG N9831 trastuzumab è stato somministrato in associazione a paclitaxel, dopo chemioterapia con AC.

La doxorubicina e la ciclofosfamide sono stati somministrati in concomitanza come segue:

- doxorubicina in push endovenoso, 60 mg/m², somministrato ogni 3 settimane per 4 cicli,
- ciclofosfamide endovenosa, 600 mg/m² in 30 minuti, somministrata ogni 3 settimane per 4 cicli.

Paclitaxel, in associazione a trastuzumab, è stato somministrato come segue:

- paclitaxel per via endovenosa - 80 mg/m² come infusione endovenosa continua, somministrato una volta alla settimana per 12 settimane,
- o
- paclitaxel per via endovenosa - 175 mg/m² come infusione endovenosa continua, somministrato una volta ogni 3 settimane per 4 cicli (giorno 1 di ogni ciclo).

I risultati di efficacia della analisi combinata degli studi NSAPB B-31 e NCCTG 9831 al momento dell'analisi finale della DFS* sono riassunti nella tabella 7. La durata mediana del follow-up era di 1,8 anni per i pazienti nel braccio AC→P e di 2,0 anni per i pazienti nel braccio AC→PH.

Tabella 7. Riassunto dei risultati di efficacia dell'analisi combinata degli studi NSABP B-31 e NCCTG 9831 al momento dell'analisi finale della DFS*

Parametro	AC→P (n = 1 679)	AC→PH (n = 1 672)	Hazard ratio versus AC→P (IC al 95%) valore di p
Sopravvivenza libera da malattia N° di pazienti con evento (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39 - 0,59) $p < 0,0001$
Recidiva a distanza N° di pazienti con evento	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37 - 0,60) $p < 0,0001$
Decesso (evento di OS): N° di pazienti con evento	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48 - 0,92) $p = 0,014^{**}$

A: doxorubicina; C: ciclofosfamide; P: paclitaxel; H: trastuzumab

* Alla durata mediana del follow-up di 1,8 anni per i pazienti nel braccio AC→P e di 2,0 anni per i pazienti nel braccio AC→PH.

** Il valore di p per la OS non ha superato il limite statistico predeterminato per il confronto AC→PH versus AC→P.

Relativamente all'endpoint primario, DFS, l'aggiunta di trastuzumab alla chemioterapia con paclitaxel è risultata in una riduzione del 52% del rischio di recidiva di malattia. L'hazard ratio si traduce in un beneficio assoluto, in termini di percentuale di sopravvivenza libera da malattia a 3 anni, dell'11,8% (87,2% versus 75,4%) a favore del braccio AC→PH (trastuzumab).

In fase di aggiornamento sulla sicurezza, dopo un follow-up mediano di 3,5 - 3,8 anni, un'analisi della

DFS ha riconfermato l'entità del beneficio mostrato nell'analisi finale della DFS. Nonostante il *cross-over* di trastuzumab nel braccio di controllo, l'aggiunta di trastuzumab alla chemioterapia con paclitaxel è risultata in una riduzione del 52% del rischio di recidiva della malattia. L'aggiunta di trastuzumab alla chemioterapia con paclitaxel è anche risultata in una riduzione del 37% del rischio di decesso.

L'analisi finale prepianificata della OS emersa dall'analisi combinata degli studi NSABP B-31 e NCCTG 9831 è stata condotta nel momento in cui si sono verificati 707 decessi (follow-up mediano di 8,3 anni nel gruppo AC→PH). Rispetto a quanto osservato con il trattamento AC→P, il trattamento con AC→PH ha determinato un miglioramento statisticamente significativo della OS (HR stratificato = 0,64; IC al 95% [0,55 - 0,74]; valore di p log-rank < 0,0001). A 8 anni è stato stimato un tasso di sopravvivenza pari all'86,9% nel braccio AC→PH e al 79,4% nel braccio AC→P, con un beneficio assoluto del 7,4% (IC al 95%: 4,9 % - 10,0%).

I risultati finali di OS emersi dall'analisi combinata degli studi NSABP B-31 e NCCTG 9831 sono riassunti nella tabella 8 sottostante.

Tabella 8. Analisi finale della sopravvivenza globale emersa dall'analisi combinata degli studi NSABP B-31 e NCCTG 9831

Parametro	AC→P (n = 2 032)	AC→PH (n = 2 031)	Valore di p versus AC→P	Hazard ratio versus AC→P (IC al 95%)
Decesso (evento di OS): N. di pazienti con evento (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55 - 0,74)

A: doxorubicina; C: ciclofosfamide; P: paclitaxel; H: trastuzumab

L'analisi della DFS è stata condotta anche all'analisi finale della OS emersa dall'analisi combinata degli studi NSABP B-31 e NCCTG 9831. I risultati aggiornati dell'analisi della DFS (HR stratificato = 0,61; IC al 95% [0,54 - 0,69]) hanno mostrato un beneficio in termini di DFS simile a quello osservato nell'analisi definitiva primaria della DFS, nonostante il 24,8% dei pazienti del braccio AC→P abbia effettuato il crossover al trattamento con trastuzumab. A 8 anni è stato stimato un tasso di sopravvivenza libera da malattia pari al 77,2% (IC al 95%: 75,4 - 79,1) nel braccio AC→PH, con un beneficio assoluto dell'11,8% rispetto al braccio AC→P.

Nello studio BCIRG 006 trastuzumab è stato somministrato in associazione con docetaxel, dopo chemioterapia con AC (AC→DH) o in associazione con docetaxel e carboplatino (DCarbH).

Il docetaxel è stato somministrato come segue:

- docetaxel per via endovenosa - 100 mg/m² come infusione endovenosa della durata di 1 ora, somministrato ogni 3 settimane per 4 cicli (giorno 2 del primo ciclo di docetaxel, quindi giorno 1 di ogni ciclo successivo)

o

- docetaxel per via endovenosa - 75 mg/m² come infusione endovenosa della durata di 1 ora, somministrato ogni 3 settimane per 6 cicli (giorno 2 del primo ciclo, quindi giorno 1 di ogni ciclo successivo)

seguito da:

- carboplatino – all'AUC target = 6 mg/mL/min somministrato come infusione endovenosa della durata di 30 - 60 minuti ripetuto ogni 3 settimane per un totale di sei cicli

Trastuzumab era somministrato una volta alla settimana in associazione a chemioterapia e successivamente ogni 3 settimane per un totale di 52 settimane.

I risultati di efficacia dello studio BCIRG 006 sono riassunti nelle tabelle 9 e 10. La durata medianadel follow-up era di 2,9 anni nel braccio AC→D e di 3,0 anni in ognuno dei bracci AC→DH e DCarbH.

Tabella 9. Riassunto delle analisi di efficacia dello studio BCIRG 006 AC→D versus AC→DH

Parametro	AC→D (n = 1 073)	AC→DH (n = 1 074)	Hazard ratio versus AC→D (IC al 95%) valore di p
Sopravvivenza libera da malattia N° di pazienti con evento	195	134	0,61 (0,49 - 0,77)

Parametro	AC→D (n = 1 073)	AC→DH (n = 1 074)	Hazard ratio <i>versus</i> AC→D (IC al 95%) valore di p
			p < 0,0001
Recidiva a distanza N° di pazienti con evento	144	95	0,59 (0,46 - 0,77) p < 0,0001
Decesso (evento di OS) N° di pazienti con evento	80	49	0,58 (0,40 - 0,83) p = 0,0024

AC→D = doxorubicina in associazione a ciclofosfamide, seguiti da docetaxel; AC→DH = doxorubicina in associazione a ciclofosfamide, seguiti da docetaxel in associazione a trastuzumab; IC = intervallo di confidenza.

Tabella 10. Riassunto delle analisi di efficacia dello studio BCIRG 006 AC→D *versus* DCarbH

Parametro	AC→D (n = 1 073)	DCarbH (n = 1 074)	Hazard ratio <i>versus</i> AC→D (IC al 95%)
Sopravvivenza libera da malattia N° di pazienti con evento	195	145	0,67 (0,54 - 0,83) p = 0,0003
Recidiva a distanza N° di pazienti con evento	144	103	0,65 (0,50 - 0,84) p = 0,0008
Decesso (evento di OS) N° di pazienti con evento	80	56	0,66 (0,47 - 0,93) p = 0,0182

AC→D = doxorubicina in associazione a ciclofosfamide, seguiti da docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatino e trastuzumab; IC = intervallo di confidenza

Nello studio BCIRG 006 relativamente all'endpoint primario, DFS, l'hazard ratio si traduce in un beneficio assoluto, in termini di sopravvivenza libera da malattia a 3 anni, di 5,8 punti percentuali (86,7% *versus* 80,9%) a favore del braccio AC→DH (trastuzumab) e di 4,6 punti percentuali (85,5% *versus* 80,9%) a favore del braccio DCarbH (trastuzumab) rispetto a AC→D.

Nello studio BCIRG 006, 213/1 075 pazienti nel braccio DCarbH (TCH), 221/1 074 pazienti nel braccio AC→DH (AC→TH) e 217/1 073 nel braccio AC→D (AC→T) avevano un performance status di Karnofsky ≤ 90 (80 o 90). Non è stato osservato alcun beneficio in termini di sopravvivenza libera da malattia (DFS) in questo sottogruppo di pazienti (hazard ratio = 1,16; 95% IC [0,73; 1,83] per il braccio DCarbH (TCH) *versus* AC→D (AC→T); hazard ratio 0,97; 95% IC [0,60; 1,55] per il braccio AC→DH (AC→TH) *versus* AC→D).

In aggiunta, è stata condotta una analisi *post-hoc* esplorativa sui dati derivanti dall'analisi congiunta (JA) degli studi NSABP B-31/NCCTG N9831 e dallo studio clinico BCIRG006, combinando gli eventi di DFS e quelli cardiaci sintomatici, così come riassunto nella tabella 11.

Tabella 11. Analisi *post-hoc* esplorativa sui risultati derivanti dall'analisi congiunta (JA) degli studi NSABP B-31/NCCTG N9831* e dallo studio clinico BCIRG006, combinando gli eventi di DFS e quelli cardiaci sintomatici

	AC→PH (<i>versus</i> AC→P) (NSABP B-31 e NCCTG N9831)*	AC→DH (<i>versus</i> AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (<i>versus</i> AC→D) (BCIRG 006)
Analisi primaria di efficacia DFS Hazard ratio (IC 95%) valore di 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
Follow up a lungo termine analisi di efficacia ** DFS Hazard ratio (IC 95%) valore di 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

	AC→PH (versus AC→P) (NSABP B-31 e NCCTG N9831)*	AC→DH (versus AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (versus AC→D) (BCIRG 006)
Analisi esplorativa <i>post-hoc</i> con eventi di DFS e cardiacisintomatici Follow up a lungo termine** Hazard ratio (IC 95%)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: doxorubicina; C: ciclofosfamide; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatino; H: trastuzumab

IC = intervallo di confidenza

*Al momento dell'analisi finale della DFS. La durata mediana del follow-up è stata di 1,8 anni nel braccio AC→P e di 2,0 anni nel braccio AC→PH.

**La durata mediana del follow up a lungo termine per l'analisi congiunta degli studi clinici è stata di 8,3 anni (range: da 0,1 a 12,1) nel gruppo AC→PH e di 7,9 anni (range: da 0,0 a 12,2) nel gruppo AC→P; la durata mediana del follow up a lungo termine per lo studio BCIRG 006 è stata di 10,3 anni nel braccio AC→D (range: da 0,0 a 12,6) che nel braccio DCarbH (range: da 0,0 a 13,1), ed è stata di 10,4 anni (range: da 0,0 a 12,7) nel braccio AC→DH.

Carcinoma mammario in fase iniziale (contesto neoadiuvante-adiuvante)

Ad oggi non sono disponibili risultati che confrontino l'efficacia di trastuzumab somministrato con chemioterapia nel contesto adiuvante rispetto al contesto neoadiuvante/adiuvante.

Nel contesto del trattamento neoadiuvante-adiuvante, lo studio MO16432, studio clinico multicentrico, randomizzato, era disegnato per valutare l'efficacia clinica della somministrazione concomitante di trastuzumab con la chemioterapia neoadiuvante contenente sia un'antraciclina che un taxano, seguiti da trastuzumab in adiuvante, fino ad un totale di 1 anno di trattamento. Lo studio ha arruolato pazienti con nuova diagnosi di EBC localmente avanzato (stadio III) o EBC infiammatorio. Pazienti con tumori HER2+ sono stati randomizzati a ricevere chemioterapia neoadiuvante in concomitanza a trastuzumab neoadiuvante-adiuvante o chemioterapia neoadiuvante da sola.

Nello studio MO16432, trastuzumab (dose di carico di 8 mg/kg, seguiti da 6 mg/kg nel mantenimento ogni 3 settimane) è stato somministrato in concomitanza a 10 cicli di chemioterapia neoadiuvante come segue:

- Doxorubicina 60 mg/m² e paclitaxel 150 mg/m², somministrati ogni 3 settimane per 3 cicli, seguiti da
- Paclitaxel 175 mg/m² somministrato ogni 3 settimane per 4 cicli,

seguiti da

- CMF il giorno 1 e 8 ogni 4 settimane per 3 cicli, seguiti dopo la chirurgia da
- cicli aggiuntivi di trastuzumab adiuvante (al completamento di 1 anno di terapia).

I risultati di efficacia dello studio MO16432 sono riassunti nella tabella 12. La durata mediana del follow-up nel braccio contenente trastuzumab era di 3,8 anni.

Tabella 12. Risultati di efficacia dello studio MO16432

Parametro	Chemioterapia + trastuzumab (n = 115)	Sola chemioterapia (n = 116)	
Sopravvivenza libera da eventi			Hazard ratio (IC 95%)
N° di pazienti con evento	46	59	0,65 (0,44; 0,96) p = 0,0275
Risposte patologiche complete totali* (IC 95 %)	40% (31,0; 49,6)	20,7% (13,7; 29,2)	P = 0,0014

Sopravvivenza globale			Hazard ratio (IC 95%)
N° di pazienti con evento	22	33	0,59 (0,35; 1,02) P = 0,0555

* definite come l'assenza di carcinoma invasivo nella mammella e nei linfonodi ascellari

È stato stimato un beneficio assoluto di 13 punti percentuali a favore del braccio contenente trastuzumab in termini di tasso di sopravvivenza libera da eventi a 3 anni (65% versus 52%).

Carcinoma gastrico metastatico

Trastuzumab è stato studiato in uno studio randomizzato, in aperto, di fase III ToGA (BO18255) in associazione a chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia.

La chemioterapia è stata somministrata come segue:

- capecitabina – 1 000 mg/m² per via orale due volte al giorno per 14 giorni ogni 3 settimane per 6 cicli (dalla sera del giorno 1 al mattino del giorno 15 di ogni ciclo)
- o
- 5-fluorouracile per via endovenosa - 800 mg/m²/die in infusione endovenosa continua per 5 giorni, somministrato ogni 3 settimane per 6 cicli (dal giorno 1 al giorno 5 di ogni ciclo)

Ciascuno dei due farmaci è stato somministrato con:

- Cisplatino - 80 mg/m² ogni 3 settimane per 6 cicli, somministrato il giorno 1 di ogni ciclo.

I risultati di efficacia dello studio BO18225 sono riassunti nella tabella 13.

Tabella 13. Risultati di efficacia dello studio BO18225

Parametro	FP N = 290	FP+H N = 294	HR (IC 95%)	Valore di p
Sopravvivenza globale, mediana mesi	11,1	13,8	0,74 (0,60 - 0,91)	0,0046
Sopravvivenza libera da progressione, mediana mesi	5,5	6,7	0,71 (0,59 - 0,85)	0,0002
Tempo alla progressione di malattia, mediana mesi	5,6	7,1	0,70 (0,58 - 0,85)	0,0003
Percentuale di risposte globali, %	34,5%	47,3%	1,70 ^a (1,22 2,38)	0,0017
Durata della risposta, mediana mesi	4,8	6,9	0,54 (0,40 - 0,73)	< 0,0001

FP+H: fluoropirimidina/cisplatino + trastuzumab

FP: fluoropirimidina/cisplatino

a Odds ratio

Sono stati arruolati nello studio pazienti non precedentemente trattati per adenocarcinoma HER2 positivo inoperabile localmente avanzato o recidivante e/o metastatico dello stomaco o della giunzione gastroesofagea, non candidati a trattamento con intento curativo. L'endpoint primario era la sopravvivenza globale, definita come il tempo dalla data di randomizzazione alla data del decesso per qualsiasi causa. Al momento dell'analisi erano deceduti 349 pazienti randomizzati totali : 182 pazienti (62,8%) nel braccio di controllo e 167 pazienti (56,8%) nel braccio di trattamento. La maggior parte dei decessi era dovuta ad eventi correlati al tumore sottostante.

L'analisi post-hoc su sottogruppi indica che gli effetti positivi del trattamento sono limitati ai tumori con livelli più elevati di proteina HER2 (IHC 2+/FISH+ o IHC 3+). La sopravvivenza globale mediana nel sottogruppo con elevati livelli di iperespressione HER2 è stata di 11,8 mesi verso 16 mesi, HR 0,65 (IC 95% 0,51 - 0,83) e la sopravvivenza libera da progressione è stata di 5,5 mesi rispetto a 7,6 mesi, HR 0,64 (IC 95% 0,51 - 0,79) nel braccio FP verso il braccio FP+H, rispettivamente. L'HR per la sopravvivenza globale è stato di 0,75 (IC 95% 0,51 - 1,11) nel gruppo IHC2+/FISH+ e di 0,58 (IC 95% 0,41 - 0,81) nel gruppo IHC3+/FISH+.

In un'analisi esplorativa di sottogruppo effettuata nello studio ToGA (BO18255), non vi è stato apparente beneficio in termini di sopravvivenza globale dovuto all'aggiunta di trastuzumab in pazienti

con ECOG PS 2 al basale [HR 0,96 (IC 95% 0,51 - 1,79)], malattia non misurabile [HR 1,78 (IC 95% 0,87 - 3,66)] e localmente avanzata [HR 1,20 (IC 95% 0,29 - 4,97)].

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinunciato all'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento in tutte le sottopopolazioni pediatriche per il tumore al seno e gastrico (per informazioni sull'uso pediatrico, veda la sezione 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di trastuzumab è stata valutata mediante l'analisi di un modello di farmacocinetica di popolazione utilizzando l'insieme dei dati provenienti da 1 582 soggetti, affetti da MBC HER2- positivo, EBC o carcinoma gastrico in stadio avanzato (AGC) oppure da altre forme tumorali, e volontari sani, nell'ambito di 18 studi di fase I, II e III in cui trastuzumab veniva somministrato EV. Un modello a due compartimenti con eliminazione parallela lineare e non lineare dal compartimento centrale è stato utilizzato per descrivere il profilo concentrazione/tempo di trastuzumab. A causa di eliminazione non lineare, la clearance totale aumentava al diminuire della concentrazione. Pertanto, non si può dedurre alcun valore costante di emivita per trastuzumab. Il $t_{1/2}$ si riduce con concentrazioni decrescenti entro un intervallo di dosi (vedere tabella 16). I pazienti affetti da MBC ed EBC presentavano valori simili dei parametri farmacocinetici [ad es. clearance (CL), il volume del compartimento centrale (V_c) e dell'esposizione allo stato stazionario prevista per la popolazione (C_{min} , C_{max} e AUC)]. La clearance lineare era pari a 0,136 L/die per l'MBC, 0,112 L/die per l'EBC e 0,176 L/die per l'AGC. I valori del parametro di eliminazione non lineare erano pari a 8,81 mg/die per la velocità massima di eliminazione (V_{max}) e a 8,92 mcg/mL per la costante di Michaelis-Menten (K_m) per i pazienti affetti da MBC, EBC e AGC. Il volume del compartimento centrale era pari a 2,62 l per i pazienti con MBC ed EBC e a 3,63 l per i pazienti affetti da AGC. Oltre alla forma tumorale primaria, il modello di farmacocinetica di popolazione finale, ha identificato il peso corporeo, l'aspartato aminotransferasi nel siero e l'albumina come covariate statisticamente significative che incidono sull'esposizione a trastuzumab. Tuttavia, l'entità dell'effetto di tali covariate sull'esposizione a trastuzumab suggerisce che è improbabile che queste covariate abbiano un effetto clinicamente significativo sulle concentrazioni di trastuzumab.

I valori dell'esposizione previsti dalla farmacocinetica di popolazione (mediana con 5° - 95° percentile) ed i valori dei parametri farmacocinetici a concentrazioni clinicamente rilevanti (C_{max} e C_{min}) per i pazienti affetti da MBC, EBC e AGC trattati mediante i regimi posologici approvati q1w (somministrazione settimanale) e q3w (somministrazione ogni tre settimane) sono illustrati nella tabella 14 (ciclo 1), tabella 15 (stato stazionario) e tabella 16 (parametri farmacocinetici).

Tabella 14. Valori farmacocinetici dell'esposizione previsti per la popolazione al ciclo 1 (mediana con 5° - 95° percentile) per i regimi di somministrazione e.v. di trastuzumab in pazienti affetti da MBC, EBC e AGC

Regime di somministrazione	Forma tumorale primaria	N	C_{min} (mcg/mL)	C_{max} (mcg/mL)	AUC _{0-21 giorni} (mcg.die/mL)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MBC	805	28,7 (2,9 - 46,3)	182 (134 - 280)	1376 (728 - 1 998)
	EBC	390	30,9 (18,7 - 45,5)	176 (127 - 227)	1 390 (1 039 - 1 895)
	AGC	274	23,1 (6,1 - 50,3)	132 (84,2 - 225)	1 109 (588 - 1 938)
4 mg/kg + 2 mg/kg q1w	MBC	805	37,4 (8,7 - 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1 073 (597 - 1 584)
	EBC	390	38,9 (25,3 - 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1 074 (783 - 1 502)

Tabella 15. Valori farmacocinetici dell'esposizione previsti per la popolazione allo stato stazionario (5° - 95° percentile) per i regimi con somministrazione e.v. di trastuzumab in pazienti affetti da MBC,EBC e AGC

Regime di somministrazione	Forma tumorale primaria	N	C _{min,ss} (mcg/mL)	C _{max,ss} (mcg/mL)	AUC _{ss, 0-21giorni} (mcg.die/mL)	Tempo allo stato stazionario*** (settimana)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MBC	805	44,2 (1,8 - 85,4)	179 (123 - 266)	1 736 (618 - 2 756)	12
	EBC	390	53,8 (28,7 - 85,8)	184 (134 - 247)	1 927 (1 332 - 2 771)	15
	AGC	274	32,9 (6,1 - 88,9)	131 (72,5 - 251)	1338 (557 - 2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg q1w	MBC	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1 710 (581 - 2 715)	12
	EBC	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1 893 (1 309 - 2 734)	14

* C_{min,ss} – C_{min} allo stato stazionario

** C_{max,ss} = C_{max} allo stato stazionario

*** tempo al 90% dello stato stazionario

Tabella 16. Valori dei parametri farmacocinetici previsti per la popolazione allo stato stazionario per i regimi con somministrazione e.v. di trastuzumab in pazienti affetti da MBC, EBC e AGC

Regime di somministrazione	Forma tumorale primaria	N	Intervallo CL totale dalla C _{max,ss} alla C _{min,ss} (l/die)	Intervallo t _{1/2} dalla C _{max,ss} alla C _{min,ss} (die)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MBC	805	0,183 - 0,302	15,1 - 23,3
	EBC	390	0,158 - 0,253	17,5 - 26,6
	AGC	274	0,189 - 0,337	12,6 - 20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg q1w	MBC	805	0,213 - 0,259	17,2 - 20,4
	EBC	390	0,184 - 0,221	19,7 - 23,2

Washout di trastuzumab

Il periodo di washout di trastuzumab è stato valutato in seguito alla somministrazione endovenosa q1w o q3w usando il modello farmacocinetico di popolazione. I risultati di queste simulazioni indicano che almeno il 95% dei pazienti raggiungerà concentrazioni < 1 mcg /mL (circa il 3% della C_{min,ss} prevista per la popolazione o all'incirca il 97% del washout) entro 7 mesi.

HER2-ECD solubile circolante

Le analisi esplorative delle covariate con informazioni per un solo sottogruppo di pazienti hanno suggerito che i soggetti con livelli superiori di HER2-ECD solubile presentavano una clearance non lineare più rapida (K_m inferiore) (p < 0,001). È emersa una correlazione tra i livelli di antigene solubile e di SGOT/AST; parte dell'impatto dell'antigene solubile sulla clearance è imputabile ai livelli di SGOT/AST.

I livelli basali di HER2-ECD solubile osservati in pazienti affetti da carcinoma gastrico metastatico erano paragonabili a quelli rilevati in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico e carcinoma mammario in fase iniziale, e apparentemente non è stato osservato alcun effetto sulla clearance di trastuzumab.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non si è avuta alcuna evidenza di tossicità correlata alle dosi singole o ripetute, in studi di durata fino

a 6 mesi, né di tossicità della riproduzione in studi sulla teratologia, sulla fecondità femminile o sulla tossicità nell'ultimo periodo di gestazione/passaggio placentare. Trastuzumab non è genotossico. Uno studio sul trealoso, uno dei principali eccipienti della formulazione, non ha evidenziato alcuna tossicità.

Non sono stati effettuati studi a lungo termine nell'animale per la determinazione del potenziale carcinogenico di trastuzumab, o per determinare i suoi effetti sulla fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
L-istidina cloridrato monoidrato
diidrato di α,α -trealosio
polisorbato 20 (E 432)**

**Questo medicinale contiene 0,6 mg di polisorbato 20 per ogni 150 mg /flaconcino (21 mg/mL) equivalente a 0,6 mg/60 kg/7,4 mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato o diluito con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Non diluire con soluzioni di glucosio in quanto queste provocano aggregazione della proteina.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino mai aperto

3 anni

Ricostituzione asettica e diluizione:

Dopo la ricostituzione asettica con acqua sterile per uso iniettabile, la stabilità chimica e fisica della soluzione ricostituita è stata dimostrata per 48 ore a 2 °C - 8° C.

Dopo la diluizione asettica in sacche per infusione in cloruro di sacchetti di polivinilcloruro, polietilene o polipropilene contenenti cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) in soluzione iniettabile, la stabilità chimica e fisica di trastuzumab è stata dimostrata fino a 48 ore a 5 °C $\pm$ 3 °C e 30 °C $\pm$ 2 °C.

Dal punto di vista microbiologico, la soluzione ricostituita e la soluzione per infusione di trastuzumab devono essere utilizzate immediatamente. Se non vengono utilizzate immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8° C, a meno che la ricostituzione e la diluizione non siano avvenute in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare la soluzione ricostituita.

Per le condizioni di conservazione del medicinale aperto, vedere le sezioni 6.3 e 6.6.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Un flacone da 15 mL in vetro trasparente di tipo I con tappo in gomma butilica laminato con un film di fluoro-resina contenente 150 mg di trastuzumab.

Ogni confezione contiene un flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Dazublys per via endovenosa viene fornito in fiale sterili, prive di conservanti, non pirogeniche e monouso.

Per le procedure di ricostituzione e diluizione, si deve utilizzare una tecnica asettica appropriata. Si deve prestare attenzione a garantire la sterilità delle soluzioni preparate. Poiché il medicinale non contiene conservanti antimicrobici o agenti batteriostatici, è necessario osservare una tecnica asettica.

Preparazione, manipolazione e conservazione asettiche:

Durante la preparazione dell'infusione è necessario garantire una manipolazione asettica. La preparazione deve essere:

- essere effettuata da personale addestrato in accordo alle norme di buona fabbricazione, in particolare nel rispetto delle tecniche asettiche di preparazione dei medicinali parenterali;
- essere effettuata all'interno di cappe a flusso laminare o all'interno di ambienti biologicamente sicuri, adottando le precauzioni standard per la manipolazione sicura di agenti endovenosi;
- essere seguita da una adeguata conservazione della soluzione per infusione endovenosa, per assicurare il mantenimento delle condizioni asettiche.

Ogni fiala di Dazublys viene ricostituita con 7,2 mL di acqua sterile per iniezione (non fornita). L'uso di altri solventi di ricostituzione deve essere evitato.

In questo modo si ottiene una soluzione di 7,4 mL per uso monodose, contenente circa 21 mg/mL di trastuzumab a un pH di circa 6,0. Un sovradosaggio di volume del 4% assicura che la dose etichettata di 150 mg possa essere prelevata da ogni flacone.

Dazublys deve essere maneggiato con cura durante la ricostituzione. La formazione di una schiuma eccessiva durante la ricostituzione o l'agitazione della soluzione ricostituita possono causare problemi con la quantità di Trastuzumab che può essere prelevata dal flacone.

La soluzione ricostituita non deve essere congelata.

Istruzioni per la ricostituzione asettica:

- 1) Utilizzando una siringa sterile, iniettare lentamente 7,2 mL di acqua sterile per iniezioni nella fiala contenente trastuzumab liofilizzato, dirigendo il flusso nel panetto liofilizzato;
- 2) roteare lentamente il flaconcino in modo da facilitare la ricostituzione. NON AGITARE!

La lieve formazione di schiuma durante la ricostituzione non è insolita. Lasciare riposare il flaconcino in posizione verticale per circa 5 minuti. Un volta ricostituito, trastuzumab assume l'aspetto di una soluzione trasparente, da incolore a giallo chiaro, con totale assenza di particelle visibili.

Istruzioni per la diluizione asettica della soluzione ricostituita

Determinare il volume della soluzione necessaria:

- in base a una dose di carico di 4 mg di trastuzumab/kg di peso corporeo, o a una dosesuccessiva

settimanale di 2 mg di trastuzumab/kg di peso corporeo:

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{peso corporeo(kg)} \times \text{dose(4 mg/kg per la dose di carico o 2 mg/kg per la dose di mantenimento)}}{21 \text{ (mg/mL, concentrazione di soluzione ricostituita)}}$$

- in base a una dose di carico di 8 mg di trastuzumab/kg di peso corporeo, o a una successiva dose di 6 mg di trastuzumab/kg di peso corporeo ogni 3 settimane:

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{peso corporeo(kg)} \times \text{dose(8 mg/kg per la dose di carico o 6 mg/kg per la dose di mantenimento)}}{21 \text{ (mg/mL, concentrazione di soluzione ricostituita)}}$$

La quantità appropriata di soluzione deve essere prelevata dal flacone con un ago e una siringa sterili e aggiunta a una sacca per infusione contenente 250 mL di soluzione di cloruro di sodio allo 0,9%. Non utilizzare con soluzioni contenenti glucosio (vedere sezione 6.2). La sacca deve essere delicatamente capovolta per mescolare la soluzione, al fine di evitare la formazione di schiuma.

Le soluzioni per somministrazione parenterale devono essere ispezionate visivamente per controllare la presenza di eventuali particelle o alterazione della colorazione prima di essere somministrate.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Non sono state osservate incompatibilità tra trastuzumab e sacchetti di polivinilcloruro, polietilene o polipropilene. Le sacche per infusione utilizzate per la somministrazione del prodotto finito di trastuzumab devono essere prive di DEHP.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prague 9,
Repubblica Ceca.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1949/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle datedi riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**D> CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dazublys 150 mg,polvere per concentrato per soluzione per infusione
trastuzumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 150 mg di trastuzumab. Dopo ricostituzione, 1 mL di concentrato contiene 21 mg di trastuzumab. Da ricostituire con 7,2 mL di acqua sterile per iniezione

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

L-istidina cloridrato monoidrato, L-istidina, polisorbato 20 (E 432), diidrato di α,α -trealosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione 1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per l'infusione endovenosa dopo la ricostituzione e la diluizione .Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Non congelare la soluzione ricostituita.
Conservare il contenitore nella confezione esterna per proteggerlo dalla luce.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Scartare la parte non utilizzata

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prague 9,
Repubblica Ceca.

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1949/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Non agitare dopo la ricostituzione.
Solo per uso singolo.

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non includere il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Dazublys 150 mg polvere per concentrato
trastuzumab
Solo per uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Dazublys 150 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

trastuzumab

▼ **Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale.** Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Dazublys e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Dazublys
3. Come è somministrato Dazublys
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Dazublys
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Dazublys e a cosa serve

Dazublys contiene il principio attivo trastuzumab, che è un anticorpo monoclonale. Gli anticorpi monoclonali si legano a specifiche proteine o antigeni. Trastuzumab è progettato per legarsi selettivamente ad un antigene chiamato recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2). HER2 è presente in grandi quantità sulla superficie di alcune cellule tumorali e ne stimola la crescita. Quando trastuzumab si lega a HER2, blocca la crescita di queste cellule e ne causa la morte.

Il medico potrebbe prescrivere Dazublys per il trattamento del cancro della mammella e gastrico se:

- è affetto da cancro della mammella in fase iniziale con elevati livelli di una proteina chiamata HER2;
- è affetto da un cancro della mammella metastatico (cancro della mammella che si è diffuso a distanza dal tumore primario) con alti livelli di HER2. Trastuzumab potrebbe essere prescritto in associazione ai medicinali chemioterapici paclitaxel o docetaxel come primo trattamento per il cancro della mammella metastatico o potrebbe essere prescritto da solo laddove altri trattamenti siano dimostrati inefficaci. È inoltre utilizzato in associazione a medicinali chiamati inibitori dell'aromatasi per il trattamento di pazienti con elevati livelli di HER2 e cancro della mammella metastatico con recettori ormonali positivi (cancro che è sensibile alla presenza degli ormoni sessuali femminili);
- è affetto da cancro gastrico metastatico con alti livelli di HER2, in associazione agli altri medicinali antitumorali capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Dazublys

Non usi Dazublys se:

- è allergico a trastuzumab, alle proteine murine (di topo) o ad uno qualsiasi degli altri componenti

- di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- ha gravi problemi respiratori a riposo dovuti al tumore o se necessita di trattamento con ossigeno.

Avvertenze e precauzioni

Il medico la seguirà attentamente durante la terapia.

Controlli cardiaci

Il trattamento con Dazublys somministrato da solo oppure con un taxano può avere effetti sul cuore, specialmente se ha già utilizzato un'antraciclina (taxani e antracicline sono altri due tipi di medicinali usati per trattare i tumori). Gli effetti possono essere di entità da moderata a grave e possono causare la morte. La funzionalità cardiaca sarà pertanto controllata prima, durante (ogni tre mesi) e dopo (fino a due -cinque anni) il trattamento con Dazublys. Se manifesta segni di insufficienza cardiaca (ossia l'inadeguato pompaggio del sangue da parte del cuore), potrebbe essere sottoposto a controlli più frequenti della funzionalità cardiaca (ogni sei-otto settimane), potrebbe ricevere un trattamento per l'insufficienza cardiaca o potrebbe dover interrompere il trattamento con Dazublys.

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima che le venga somministrato Dazublys se:

- ha avuto insufficienza cardiaca, malattia coronarica, malattia delle valvole cardiache (soffi al cuore), elevata pressione sanguigna, se ha assunto o se sta attualmente assumendo qualsiasi medicinale per trattare la pressione sanguigna elevata;
- ha assunto o sta attualmente assumendo un medicinale chiamato doxorubicina o epirubicina (medicinali usati per trattare i tumori). Questi medicinali (o qualsiasi altra antraciclina) possono danneggiare il muscolo cardiaco e aumentare il rischio di problemi cardiaci con l'assunzione di Dazublys;
- soffre di mancanza di respiro, in particolar modo se sta attualmente assumendo un taxano. Dazublys può causare difficoltà a respirare, specialmente la prima volta che viene somministrato. Ciò potrebbe essere maggiormente grave se già soffre di mancanza di respiro. Molto raramente, pazienti con grave difficoltà nel respirare prima del trattamento sono deceduti quando hanno ricevuto Dazublys;
- ha ricevuto altri trattamenti contro il tumore.

Se riceve il trattamento con Dazublys in associazione a qualsiasi altro medicinale usato per trattare i tumori, come paclitaxel, docetaxel, un inibitore delle aromatasi, capecitabina, 5-fluorouracile, o cisplatino, deve leggere anche il foglio illustrativo di questi medicinali.

Bambini e adolescenti

Dazublys non è raccomandato al di sotto dei 18 anni di età.

Altri medicinali e Dazublys

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Possono essere necessari fino a 7 mesi affinché Dazublys venga eliminato dal corpo. Pertanto, informi il medico, il farmacista o l'infermiere che le è stato somministrato Dazublys nel caso in cui inizi ad assumere qualche nuovo medicinale nei 7 mesi successivi all'interruzione della terapia.

Gravidanza

- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, informi il medico, il

- farmacista o l'infermiere prima di prendere questo medicinale.
- Deve utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Dazublys e peralmeno 7 mesi dopo la fine del trattamento.
- Il medico discuterà con lei dei rischi e dei benefici dell'assunzione di Dazublys in gravidanza. In rari casi è stata osservata in donne in gravidanza trattate con trastuzumab una riduzione del liquido (amniotico) che circonda il bambino in sviluppo nell'utero. Questa condizione potrebbe essere dannosa per il bambino in utero ed è stata associata a una maturazione polmonare incompleta, che ha causato la morte del feto.

Allattamento

Non allatti durante il periodo di assunzione di Dazublys e nei 7 mesi successivi alla somministrazione dell'ultima dose di Dazublys in quanto Dazublys può arrivare al bambino attraverso il latte materno. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Dazublys può avere effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se durante il trattamento sviluppa sintomi quali capogiri, sonnolenza, brividi o febbre, non deve guidare veicoli o utilizzare macchinari fino a quando questi sintomi non saranno scomparsi.

Sodio

Dazublys contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, ovvero è praticamente privo di sodio.

Polisorbato 20

Questo medicinale contiene 0,6 mg di polisorbato 20 per ogni 150 mg /flaconcino (21 mg/mL) equivalente a 0,6 mg/60 kg/7,4 mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come è somministrato Dazublys

Prima di iniziare il trattamento il medico determinerà la quantità di HER2 nel tumore. Soltanto i pazienti con elevati livelli di HER2 saranno trattati con Dazublys. Dazublys deve essere somministrato solo da un medico o da un infermiere. Il medico prescriverà la dose e lo schema di trattamento adatto a lei. La dose di Dazublys dipende dal suo peso corporeo.

La prima dose del trattamento è somministrata in un periodo di 90 minuti e le sarà tenuto in osservazione da un operatore sanitario durante la somministrazione nel caso in cui manifesti qualche effetto indesiderato. Se la prima dose è ben tollerata, le dosi successive potranno esserle somministrate in un periodo di 30 minuti (vedere paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni"). Il numero di infusioni che riceverà dipenderà dalla risposta al trattamento. Il medico discuterà di questo con lei.

Dazublys viene somministrato come infusione in vena (infusione endovenosa, flebo); questa formulazione endovenosa non è per uso sottocutaneo e deve essere somministrata solo come infusione endovenosa

Al fine di evitare errori terapeutici è importante verificare le etichette dei flaconcini per assicurarsi che il medicinale che si sta preparando e somministrando sia Dazublys (trastuzumab) e non un altro medicinale a base di trastuzumab (es. trastuzumab emtansine o trastuzumab deruxtecan).

In pazienti con cancro della mammella in fase iniziale, cancro della mammella metastatico e cancro gastrico metastatico, Dazublys è somministrato ogni 3 settimane. Dazublys può anche essere somministrato una volta alla settimana per il trattamento del cancro della mammella metastatico.

Se interrompe il trattamento con Dazublys

Non interrompa l'assunzione di questo medicinale senza averne prima discusso con il medico. Tutte le dosi devono essere assunte al momento giusto ogni settimana oppure ogni tre settimane (a seconda dello schema di somministrazione). Ciò permette al medicinale di agire al meglio.

Possono essere necessari fino a 7 mesi affinché Dazublys venga eliminato dal corpo. Pertanto il medico può decidere di continuare a tenere sotto controllo la funzionalità cardiaca anche dopo aver terminato il trattamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, trastuzumab può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Alcuni di questi effetti indesiderati possono essere gravi e possono richiedere il ricovero in ospedale.

Durante l'infusione di Dazublys è possibile che si verifichino reazioni come brividi, febbre e altri sintomi simil-influenzali. Questi effetti sono molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10). Altri sintomi correlati all'infusione sono: nausea, vomito, dolore, aumentata tensione muscolare e tremori, mal di testa, capogiri, difficoltà respiratorie, pressione sanguigna alta o bassa, disturbi del ritmo cardiaco (palpitazioni, battito cardiaco affrettato o irregolare), gonfiore del viso o delle labbra, eruzioni cutanee e sensazione di stanchezza. Alcuni di questi sintomi possono essere gravi e alcuni pazienti sono deceduti (vedere paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni").

Questi effetti si verificano principalmente con la prima infusione endovenosa ("gocciolamento" nella vena) e durante le prime ore dopo l'inizio dell'infusione. Sono generalmente temporanei. Sarà tenuto in osservazione da un operatore sanitario durante l'infusione e per almeno sei ore dopo l'inizio della prima infusione e per due ore dopo l'inizio delle altre infusioni. Se manifesta una reazione, l'infusione verrà rallentata o interrotta e le potrà essere somministrato un trattamento per contrastare gli effetti indesiderati. L'infusione può essere continuata dopo che i sintomi sono migliorati.

Occasionalmente, i sintomi iniziano più di sei ore dopo l'inizio dell'infusione. Se ciò accadesse, contatti immediatamente il medico. Talvolta, i sintomi possono migliorare ma peggiorare più tardi.

Effetti indesiderati gravi

Altri effetti indesiderati possono verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento con Dazublys, non soltanto in relazione ad un'infusione.

Informi subito il medico o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- possono a volte manifestarsi problemi al cuore potenzialmente gravi durante il trattamento e, occasionalmente, dopo la sua interruzione. Essi includono indebolimento del muscolo cardiaco che può comportare insufficienza cardiaca, infiammazione del rivestimento del cuore e disturbi del ritmo cardiaco. Questi possono determinare sintomi quali affanno (anche notturno), tosse, ritenzione di liquidi (gonfiore) a livello delle gambe o delle braccia e palpitazioni (battito cardiaco accelerato o irregolare) (vedere paragrafo 2 "Controlli cardiaci").

Il medico monitorerà il cuore regolarmente durante e dopo il trattamento, ma deve informare subito il medico se nota uno qualsiasi dei sintomi descritti sopra.

- Sindrome da lisi tumorale (un gruppo di complicanze metaboliche che si verificano dopo il trattamento antitumorale caratterizzato da elevati livelli di potassio e fosfato nel sangue e bassi livelli di calcio nel sangue). I sintomi possono includere problemi ai reni (debolezza, fiato corto, affaticamento e stato confusionale), problemi al cuore (battito cardiaco accelerato o rallentato),

convulsioni, vomito o diarrea e formicolio a livello della bocca, delle mani o dei piedi.

Se manifesta uno qualsiasi dei sintomi descritti sopra quando ha terminato il trattamento con Dazublys, contatti il medico e lo informi del precedente trattamento con Dazublys.

Effetti indesiderati molto comuni di Trastuzumab: possono interessare più di 1 persona su 10

- infezioni
- diarrea
- stitichezza
- bruciori al petto (dispepsia)
- stanchezza
- eruzioni cutanee
- dolore al torace
- dolore addominale
- dolore articolare
- basse conte di globuli rossi e globuli bianchi (che aiutano a combattere le infezioni) talvolta associate a febbre
- dolore muscolare
- congiuntivite
- eccessiva lacrimazione
- perdita di sangue dal naso
- naso che cola
- perdita di capelli
- tremore
- vampate di calore
- capogiri
- problemi alle unghie
- perdita di peso
- perdita di appetito
- incapacità di dormire (insonnia)
- gusto alterato
- bassa conta piastrinica
- lividi
- intorpidimento o formicolio delle dita delle mani e dei piedi, che occasionalmente può estendersi al resto dell'arto
- arrossamento, gonfiore o vesciche nella bocca e/o nella gola
- dolore, gonfiore, arrossamento o intorpidimento delle mani e/o dei piedi
- affanno
- mal di testa
- tosse
- vomito
- nausea

Effetti collaterali comuni di Trastuzumab: possono interessare fino a 1 persona su 10

- reazioni allergiche
- infezioni alla gola
- infezioni della vescica e della cute
- infiammazione del seno
- infiammazione del fegato
- disturbi renali
- aumento del tono o tensione muscolare (ipertonìa)
- dolore alle braccia e/o alle gambe
- eruzione cutanea pruriginosa
- sonnolenza

- emorroidi
- prurito
- secchezza della bocca e della pelle
- secchezza degli occhi
- sudorazione
- affaticamento e malessere
- stati ansiosi
- depressione
- asma
- infezione polmonare
- disturbi polmonari
- mal di schiena
- dolore al collo
- dolore alle ossa
- acne
- crampi alle gambe

Effetti collaterali non comuni di Trastuzumab: possono interessare fino a 1 persona su 100

- sordità
- eruzione cutanea con ponfi
- respiro sibilante
- infiammazione o cicatrici nei polmoni (fibrosi)

Effetti collaterali rari di Trastuzumab: possono interessare fino a 1 persona su 1000:

- ittero
- reazioni anafilattiche

Altri effetti collaterali che sono stati segnalati con l'uso di Trastuzumab: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili:

- anomalie o alterazioni della coagulazione del sangue
- alti livelli di potassio
- rigonfiamento o emorragia nella parte profonda dell'occhio
- shock
- ritmo cardiaco anormale
- distress respiratorio
- insufficienza respiratoria
- accumulo acuto di liquidi nei polmoni
- restringimento acuto delle vie aeree
- anormale abbassamento dei livelli di ossigeno nel sangue
- difficoltà a respirare quando distesi
- danno epatico
- rigonfiamento del viso, delle labbra e della gola
- insufficienza renale
- anormale abbassamento dei livelli di liquido intorno al bambino nell'utero
- insufficiente sviluppo dei polmoni del bambino nell'utero
- sviluppo anormale dei reni del bambino nell'utero

Alcuni degli effetti indesiderati che si manifestano possono essere dovuti al cancro. Se riceve Dazublys in associazione a chemioterapia, alcuni di questi effetti indesiderati possono essere dovuti anche alla chemioterapia.

Se manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati, informi il medico, il farmacista o l'infermiere.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Dazublys

Dazublys deve essere conservato dagli operatori sanitari dell'ospedale o della clinica.

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad./EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimogiorno di quel mese.
- Conservare il flaconcino in frigorifero (2 °C – 8 °C) prima dell'apertura.
- Non congelare la soluzione ricostituita.
- Le soluzioni per infusione devono essere utilizzate immediatamente dopo la diluizione. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero superare le 48 ore a 2° C – 8 °C
- Non usi Dazublys se nota qualche particella o variazione del colore prima della somministrazione.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Dazublys

- Il principio attivo è trastuzumab. Ciascun flaconcino contiene: 150 mg di trastuzumab che deve essere disciolto in 7,2 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili, oppure. La soluzione risultante contiene circa 21 mg/mL di trastuzumab.
- Gli altri componenti sono L-istidina cloridrato monoidrato, L-istidina, α,α -trealosio diidrato, polisorbato 20 (E 432).
- Questo medicinale contiene 0,6 mg di polisorbato 20 per ogni 150 mg /flaconcino (21 mg/mL) equivalente a 0,6 mg/60 kg/7,4 mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

Descrizione dell'aspetto di trastuzumab e contenuto della confezione

Trastuzumab è una polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa che è fornita in un flaconcino di vetro sigillato con tappo di gomma che contiene 150 mg di trastuzumab. La polvere è un pellet di colore da bianco a giallo chiaro. Ciascuna confezione contiene 1 flaconcino di polvere.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prague 9,
Repubblica Ceca.

Produttore

APL Swift Services Malta Ltd.

HF26, Hal Far Industrial Estate,
Qasam Industrijali Hal Far,
Birzebbugia, BBG 3000
Malta

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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
Česká 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. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Slovenija Orion Pharma d.o.o. Tel: +386 (0) 1 600 8015
Ísland 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	

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu/> Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari

Dazublys per via endovenosa viene fornito in fiale sterili, prive di conservanti, non pirogeniche e monouso.

Al fine di evitare errori nella somministrazione del farmaco e per garantire che il farmaco in preparazione e che viene somministrato sia Dazublys e non un altro prodotto contenente trastuzumab (ad es. trastuzumab emtansine o trastuzumab deruxtecan), è importante controllare l'etichetta del flaconcino.

Conservare sempre il medicinale nella confezione originale chiusa ad una temperatura di 2 °C – 8 °C in frigorifero.

Per le procedure di ricostituzione e diluizione, si deve utilizzare una tecnica asettica appropriata. Si deve prestare attenzione a garantire la sterilità delle soluzioni preparate. Poiché il medicinale non contiene conservanti antimicrobici o agenti batteriostatici, è necessario osservare una tecnica asettica.

Un flaconcino di Dazublys ricostituito asepticamente con acqua sterile per preparazioni iniettabili (non fornita) rimane chimicamente e fisicamente stabile per 48 ore a 2 °C – 8 °C dopo ricostituzione e non deve essere congelato.

Dopo la diluizione asettica in sacche di sacchetti di polivinilcloruro, polietilene o polipropilene contenenti cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) in soluzione iniettabile, la stabilità chimica e fisica di Dazublys è stata dimostrata fino a 48 ore a 5 °C ± 3 °C e 30 °C ± 2 °C.

Dal punto di vista microbiologico, la soluzione ricostituita e la soluzione per infusione di trastuzumab devono essere utilizzate immediatamente. Se non vengono utilizzate immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la ricostituzione e la diluizione non siano avvenute in condizioni.

Preparazione, manipolazione e conservazione asettiche:

Durante la preparazione dell'infusione è necessario garantire una manipolazione asettica. La preparazione deve essere:

- eseguita in condizioni asettiche da personale qualificato, in conformità alle regole di buona pratica, in particolare per quanto riguarda la preparazione asettica dei prodotti parenterali;
- essere effettuata all'interno di cappe a flusso laminare o all'interno di ambienti biologicamente sicuri, adottando le precauzioni standard per la manipolazione sicura di agenti endovenosi;
- essere seguita da una adeguata conservazione della soluzione per infusione endovenosa, assicurando il mantenimento delle condizioni asettiche.

Ogni fiala di Dazublys viene ricostituita con 7,2 mL di acqua sterile per iniezione (non fornita). L'uso di altri solventi di ricostituzione deve essere evitato. In questo modo si ottiene una soluzione di 7,4 mL per uso monodose, contenente circa 21 mg/mL di trastuzumab. Un sovradosaggio di volume del 4% assicura che la dose etichettata di 150 mg possa essere prelevata da ogni flacone.

Dazublys deve essere maneggiato con cura durante la ricostituzione. La formazione di una schiuma eccessiva durante la ricostituzione o l'agitazione della soluzione ricostituita possono causare problemi con la quantità di Trastuzumab che può essere prelevata dal flacone.

Istruzioni per la ricostituzione:

- 1) Utilizzando una siringa sterile, iniettare lentamente 7,2 mL di acqua sterile per iniezioni nella fiala contenente Dazublys liofilizzato, dirigendo il flusso nel panetto liofilizzato;
- 2) roteare lentamente il flaconcino in modo da facilitare la ricostituzione. **NON AGITARE!**

La lieve formazione di schiuma durante la ricostituzione non è insolita. Lasciare riposare il flaconcino in posizione verticale per circa 5 minuti. Una volta ricostituito, Dazublys assume l'aspetto di una soluzione trasparente, da incolore a giallo chiaro, con totale assenza di particelle visibili.

Determinare il volume della soluzione necessaria:

- in base a una dose di carico di 4 mg di trastuzumab/kg di peso corporeo, o a una dose successiva settimanale di 2 mg di trastuzumab/kg di peso corporeo:

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{peso corporeo (kg)} \times \text{dose (4 mg/kg per la dose di carico o 2 mg/kg per la dose di mantenimento)}}{21 \text{ (mg/mL, concentrazione di soluzione ricostituita)}}$$

- in base a una dose di carico di 8 mg di trastuzumab/kg di peso corporeo, o a una successiva dose di 6 mg di trastuzumab/kg di peso corporeo ogni 3 settimane:

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{peso corporeo (kg)} \times \text{dose (8 mg/kg per la dose di carico o 6 mg/kg per la dose di mantenimento)}}{21 \text{ (mg/mL, concentrazione di soluzione ricostituita)}}$$

La quantità appropriata di soluzione deve essere prelevata dal flacone con un ago e una siringa sterili e aggiunta a una sacca di sacchetti di polivinilcloruro, polietilene o polipropilene contenente 250 mL di soluzione di cloruro di sodio allo 0,9%. Non utilizzare con soluzioni contenenti glucosio. La sacca deve essere delicatamente capovolta per mescolare la soluzione, per evitare la formazione di schiuma. Le soluzioni parenterali devono essere ispezionate visivamente per verificare la presenza di particelle e di scolorimento prima della somministrazione. Una volta preparata l'infusione, deve essere somministrata immediatamente. Se diluita in modo asettico, può essere conservata per 48 ore a $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ e $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.