

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dazublys 150 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon bevat 150 mg trastuzumab, een gehumaniseerd IgG1 monoklonaal antilichaam geproduceerd door een zoogdiercellijn (Chinese-hamsterovariumcellen) in suspensiekweek en gezuiverd door middel van affiniteits- en ionenuitwisselings-chromatografie, waaronder specifieke virale inactivatie en verwijderingsprocedures.

De gereconstitueerde Dazublys-oplossing bevat 21 mg/ml trastuzumab.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Wit tot lichtgeel gelyofiliseerd poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Borstkanker

Gemetastaseerde borstkanker

Dazublys is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker (MBC):

- als monotherapie voor de behandeling van die patiënten die voor hun gemetastaseerde ziekte zijn behandeld met ten minste twee chemotherapieschema's. Voorgaande chemotherapie moet ten minste een antracyclinederivaat en een taxaan hebben omvat, tenzij patiënten niet geschikt zijn voor deze behandelingen. Ook moeten hormoonreceptor-positieve patiënten niet (meer) reageren op hormoontherapie tenzij patiënten niet geschikt zijn voor deze behandeling;
- in combinatie met paclitaxel voor de behandeling van die patiënten die voor hun gemetastaseerde ziekte niet zijn behandeld met chemotherapie en voor wie een antracyclinederivaat niet geschikt is;
- in combinatie met docetaxel voor de behandeling van die patiënten die voor hun gemetastaseerde ziekte niet zijn behandeld met chemotherapie;
- in combinatie met een aromataseremmer voor de behandeling van postmenopauzale patiënten met hormoonreceptor-positieve MBC, die niet eerder behandeld zijn met trastuzumab.

Vroege borstkanker

Dazublys is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met HER2-positieve vroege borstkanker (EBC):

- aansluitend op operatie, chemotherapie (neoadjuvant of adjuvant) en radiotherapie (mits van toepassing) (zie rubriek 5.1);
- volgend op adjuvante chemotherapie met doxorubicine en cyclofosfamide, in combinatie met paclitaxel of docetaxel;
- in combinatie met adjuvante chemotherapie bestaande uit docetaxel en carboplatine;
- in combinatie met neoadjuvante chemotherapie gevolgd door adjuvante behandeling met Dazublys, voor lokaal gevorderde (inclusief inflammatoire) ziekte of tumoren > 2 cm in diameter (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Dazublys mag uitsluitend worden gebruikt bij patiënten met gemetastaseerde of vroege borstkanker bij wie de tumoren ofwel een overexpressie van HER2 vertonen of een HER2-genamplificatie hebben zoals aangetoond met een accurate en gevalideerde assay (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Gemetastaseerde maagkanker

Dazublys in combinatie met capecitabine of 5-fluorouracil en cisplatine is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met HER2-positief gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of de gastro-oesofageale overgang die nog geen eerdere oncologische behandeling hebben ondergaan voor hun gemetastaseerde ziekte.

Dazublys mag alleen gebruikt worden bij patiënten met gemetastaseerde maagkanker (MGC) bij wie de tumoren een overexpressie van HER2 vertonen, gedefinieerd als IHC2+ en bevestigend middels SISH- of FISH-resultaat, of als IHC3+-resultaat. Accurate en gevalideerde assay-methoden dienen te worden gebruikt (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het testen op HER2 is verplicht voorafgaand aan de start van de behandeling (zie rubrieken 4.4 en 5.1). De trastuzumab-behandeling mag uitsluitend worden geïnitieerd door een arts die ervaren is in het toedienen van cytotoxische chemotherapie (zie rubriek 4.4) en mag alleen toegediend worden door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

De intraveneuze formulering van Dazublys is niet bedoeld voor subcutaan gebruik en mag alleen via een intraveneuze infusie toegediend worden.

Indien een andere toedieningsweg is vereist, moeten andere trastuzumab-producten worden gebruikt die een dergelijke optie bieden.

Om behandelingsfouten te voorkomen, is het belangrijk om de injectieflaconetiketten te controleren, om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel dat bereid en toegediend wordt Dazublys (trastuzumab) is en niet een ander middel dat trastuzumab bevat (bijv. trastuzumab-emtansine of trastuzumab-deruxtecan).

Dosering

Gemetastaseerde borstkanker

Driewekelijks schema

De aanbevolen initiële oplaaddosis is 8 mg/kg lichaamsgewicht. De aanbevolen onderhoudsdosis bij 3--wekelijkse intervallen is 6 mg/kg lichaamsgewicht, te beginnen drie weken na de oplaaddosis.

Wekelijks schema

De aanbevolen initiële oplaaddosis van trastuzumab is 4 mg/kg lichaamsgewicht. De aanbevolen wekelijkse onderhoudsdosis van trastuzumab is 2 mg/kg lichaamsgewicht, te beginnen een week na de oplaaddosis.

Toediening in combinatie met paclitaxel of docetaxel

In de registratieonderzoeken (H0648g, M77001) werd paclitaxel of docetaxel op de dag volgend op de eerste dosis trastuzumab toegediend (voor de dosis, zie de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van paclitaxel of docetaxel) en onmiddellijk na de vervolgdoses trastuzumab als de voorafgaande dosis trastuzumab goed werd verdragen.

Toediening in combinatie met een aromataseremmer

In het registratieonderzoek (BO16216) zijn trastuzumab en anastrozol toegediend vanaf dag 1. Er waren geen beperkingen voor het relatieve tijdstip van toediening van trastuzumab en anastrozol (zie voor dosering de SmPC van anastrozol of andere aromataseremmers).

Vroege borstkanker

Driewekelijks en wekelijks schema

Als driewekelijks schema is de aanbevolen initiële oplaaddosis van trastuzumab 8 mg/kg lichaamsgewicht. De aanbevolen onderhoudsdosis van trastuzumab bij driewekelijkse intervallen is 6 mg/kg lichaamsgewicht, te beginnen drie weken na de oplaaddosis.

Als wekelijks schema (initiële oplaaddosis van 4 mg/kg gevolgd door 2 mg/kg iedere week) gelijktijdig met paclitaxel volgend op chemotherapie met doxorubicine en cyclofosfamide.

Zie rubriek 5.1 voor de dosering in combinatie met chemotherapie.

Gemetastaseerde maagkanker

Driewekelijks schema

De aanbevolen initiële oplaaddosis is 8 mg/kg lichaamsgewicht. De aanbevolen onderhoudsdosis in driewekelijkse intervallen is 6 mg/kg lichaamsgewicht, te beginnen drie weken na de oplaaddosis.

Borstkanker en maagkanker

Duur van de behandeling

Patiënten met MBC of mgC dienen tot progressie van de ziekte met trastuzumab te worden behandeld. Patiënten met EBC dienen 1 jaar met trastuzumab te worden behandeld of tot terugkeer van de ziekte, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet; het langer dan één jaar voortzetten van de behandeling bij EBC wordt niet aanbevolen (zie rubriek 5.1).

Dosisverlaging

Tijdens klinische studies zijn geen dosisverlagingen van trastuzumab toegepast. De patiënten kunnen gedurende perioden van reversibele, door chemotherapie geïnduceerde myelosuppressie de behandeling voortzetten, maar dienen gedurende deze tijd nauwkeurig gecontroleerd te worden op complicaties van neutropenie. Zie de SmPC van paclitaxel, docetaxel of aromataseremmer voor informatie over het verlagen van de dosis of uitstel van toediening.

Als het linkerventrieklejectiefractiepercentage (LVEF-percentages) met 10 punten of meer daalt vanaf de uitgangswaarde EN tot beneden de 50%, dan moet de behandeling onderbroken worden en moet binnen ongeveer 3 weken opnieuw een LVEF-onderzoek uitgevoerd worden. Wanneer de LVEF niet verbeterd is, verder is gedaald, of als symptomatisch congestief hartfalen (CHF) optreedt, moet serieus overwogen worden om te stoppen met trastuzumab, tenzij men van oordeel is dat de voordelen voor de individuele patiënt zwaarder wegen dan de risico's. Al deze patiënten dienen te worden doorverwezen voor onderzoek door een cardioloog en te worden opgevolgd.

Gemiste doses

Als de patiënt een dosis trastuzumab met een week of minder heeft gemist, moet zo spoedig mogelijk de gebruikelijke onderhoudsdosis (wekelijks schema: 2 mg/kg; driewekelijks schema: 6 mg/kg) toegediend worden. Wacht niet tot de volgende geplande cyclus. Hieropvolgende onderhoudsdoses moeten 7 dagen of 21 dagen later toegediend worden, volgens respectievelijk het wekelijkse of het driewekelijkse schema.

Als de patiënt een dosis trastuzumab met meer dan een week heeft gemist, moet zo spoedig mogelijk opnieuw een oplaaddosis trastuzumab worden toegediend gedurende ongeveer 90 minuten (wekelijks schema: 4 mg/kg; driewekelijks schema: 8 mg/kg). Hieropvolgende onderhoudsdoses trastuzumab (respectievelijk wekelijks schema: 2 mg/kg; driewekelijks schema 6 mg/kg) moeten 7 dagen of 21 dagen later toegediend worden, volgens respectievelijk.

Speciale populaties

Specifieke farmacokinetische studies bij ouderen en mensen met een verstoorde nier- of leverfunctie zijn niet uitgevoerd. In een populatiefarmacokinetische analyse werd niet aangetoond dat leeftijd en een verstoorde nierfunctie de beschikbaarheid van trastuzumab beïnvloeden.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van trastuzumab bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

De oplaaddosis moet worden toegediend als een 90 minuten durende intraveneuze infusie. Geef trastuzumab niet als bolusinjectie. Trastuzumab intraveneuze infusie moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die voorbereid is om anafylaxie te behandelen en er moet een anafylaxieset beschikbaar zijn. Patiënten dienen tot minstens 6 uur na de start van de eerste infusie en tot twee uur na de start van de volgende infusies te worden gecontroleerd op symptomen als koorts en rillingen of andere infusiegerelateerde symptomen (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Onderbreken van de infusie of vertragen van de infusiesnelheid kan helpen om zulke symptomen onder controle te krijgen. De infusie kan worden hervat indien de symptomen afnemen.

Indien de initiële oplaaddosis goed werd verdragen, kunnen de volgende doses worden gegeven als een 30 minuten durende infusie.

Voor instructies over reconstitutie van de intraveneuze formulering van trastuzumab voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Infusiezakken gebruikt voor toediening van het eindproduct van trastuzumab moeten DEHP-vrij zijn.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, muriene eiwitten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige dyspneu in rust die te wijten is aan complicaties van een voortgeschreden maligniteit of waarbij aanvullende zuurstoftoediening vereist is.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Het testen op HER2 moet worden uitgevoerd in een gespecialiseerd laboratorium dat een adequate validatie van de testprocedures kan garanderen (zie rubriek 5.1).

Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar uit klinische onderzoeken over herbehandeling van patiënten die eerder zijn blootgesteld aan trastuzumab in de adjuvante setting.

Cardiale disfunctie

Algemene overwegingen

Patiënten die behandeld zijn met trastuzumab hebben een verhoogd risico om congestief hartfalen (CHF) (New York Heart Association [NYHA] graad II - IV) of symptoomvrije cardiale disfunctie te ontwikkelen. Deze voorvallen werden waargenomen bij patiënten die een behandeling met trastuzumab alleen of in combinatie met paclitaxel of docetaxel kregen, vooral wanneer deze werd voorafgegaan door antracycline (doxorubicine of epirubicine)-bevattende chemotherapie. Deze voorvallen kunnen matig ernstig tot ernstig zijn en zijn in verband gebracht met gevallen van overlijden (zie rubriek 4.8). Daarnaast is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiënten met een verhoogd risico op cardiale disfunctie (bijvoorbeeld hypertensie, een voorgeschiedenis van problemen met de kransslagader(en), CHF, LVEF van < 55% en een hogere leeftijd).

Alle patiënten die in aanmerking komen voor een behandeling met trastuzumab, maar vooral diegenen die eerder blootgesteld zijn aan antracycline en cyclofosfamide (AC), dienen voorafgaand aan de behandeling een cardiologisch onderzoek te ondergaan met inbegrip van anamnese en lichamelijk onderzoek, elektrocardiogram (ECG), echocardiogram en/of een 'multigated acquisition' (MUGA)-scan of 'magnetic resonance imaging' (MRI). Controle kan helpen om patiënten te identificeren die cardiale disfunctie ontwikkelen. Cardiologisch onderzoek, zoals uitgevoerd voorafgaand aan de behandeling, moet tijdens de behandeling iedere 3 maanden herhaald worden en iedere 6 maanden na het staken van de behandeling tot 24 maanden na de laatste toediening van trastuzumab. Een zorgvuldige baten/risico-beoordeling moet worden uitgevoerd alvorens te besluiten tot een behandeling met trastuzumab.

Gebaseerd op een populatiefarmacokinetische analyse van alle beschikbare data (zie rubriek 5.2) kan trastuzumab aanwezig blijven in de circulatie tot 7 maanden na het stoppen van de behandeling met Dazublys. Patiënten die antracyclines ontvangen na het stoppen met trastuzumab, kunnen een verhoogd risico hebben op cardiale disfunctie. Indien mogelijk, dienen artsen op antracycline gebaseerde behandelingen te vermijden tot 7 maanden na het stoppen met trastuzumab. Als antracyclines worden gebruikt, moet de hartfunctie van de patiënt nauwkeurig worden gecontroleerd.

Een formeel cardiologisch onderzoek moet overwogen worden bij patiënten bij wie er na het onderzoek voorafgaand aan de behandeling cardiovasculaire problemen zijn. Bij alle patiënten moet de cardiale functie tijdens de behandeling gecontroleerd worden (bijv. iedere 12 weken). Controle kan helpen om patiënten te identificeren die cardiale disfunctie ontwikkelen. Patiënten bij wie zich asymptomatische cardiale disfunctie ontwikkelt, kunnen profijt hebben van een frequentere controle (bijv. elke 6 tot 8 weken). Als bij patiënten een voortdurende verslechtering van de linkerventrikelfunctie optreedt die asymptomatisch blijft, moet de arts overwegen de behandeling te staken als er geen klinisch voordeel van de trastuzumab-behandeling is waargenomen.

De veiligheid ten aanzien van het voortzetten of hervatten van trastuzumab bij patiënten bij wie cardiale disfunctie optreedt, is niet prospectief onderzocht. Als het LVEF-percentages met 10 punten of

meer daalt vanaf de uitgangswaarde EN tot beneden de 50%, dan moet de behandeling onderbroken worden en moet binnen ongeveer 3 weken opnieuw een onderzoek naar LVEF uitgevoerd worden. Wanneer de LVEF niet verbeterd is, verder is gedaald, of symptomatisch CHF optreedt, moet serieus overwogen worden om te stoppen met trastuzumab, tenzij men van oordeel is dat de voordelen voor de individuele patiënt zwaarder wegen dan de risico's. Al deze patiënten dienen te worden doorverwezen voor onderzoek door een cardioloog en te worden gecontroleerd.

Als zich tijdens de behandeling met trastuzumab symptomatisch hartfalen ontwikkelt, moet dit met standaardmedicatie voor CHF behandeld worden. De meeste patiënten bij wie CHF of symptoomvrije cardiale disfunctie optrad in de registratieonderzoeken verbeterden na een standaardbehandeling voor CHF, bestaande uit een angiotensineconverterend-enzym-(ACE)-remmer of een angiotensine-receptorblokker (ARB) en een bètablokker. De meerderheid van de patiënten met cardiale symptomen en een bewezen klinisch voordeel van behandeling met trastuzumab, zette de behandeling met trastuzumab voort zonder extra klinische cardiale voorvallen.

Gemetastaseerde borstkanker

Trastuzumab en antracyclines dienen niet gelijktijdig gegeven te worden bij de behandeling van MBC.

Patiënten met MBC die eerder behandeld zijn met antracyclines hebben bij behandeling met trastuzumab eveneens een risico op cardiale disfunctie, hoewel dit risico lager is dan bij gelijktijdig gebruik van trastuzumab en antracyclines.

Vroege borstkanker

Bij patiënten met EBC moet cardiologisch onderzoek, zoals uitgevoerd voorafgaand aan de behandeling, tijdens de behandeling iedere 3 maanden herhaald worden en iedere 6 maanden na het staken van de behandeling tot 24 maanden na de laatste toediening van trastuzumab. Bij patiënten die antracyclinebevattende chemotherapie krijgen, wordt verdere controle aanbevolen. Dit moet jaarlijks plaatsvinden tot 5 jaar na de laatste toediening van trastuzumab, of langer indien een aanhoudende afname van de LVEF wordt waargenomen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct (MI), angina pectoris waarvoor geneeskundige behandeling nodig is, een voorgeschiedenis van of aanwezigheid van CHF (NYHA graad II-IV), LVEF van < 55%, andere hartspierziekten, aritmie waarvoor geneeskundige behandeling nodig is, een klinisch significante aandoening van de hartkleppen, slecht gecontroleerde hypertensie (hypertensie die onder controle was met standaardbehandeling kwam wel in aanmerking voor deelname aan het onderzoek) en pericardiale effusie met effect op de bloedstroom, werden uitgesloten van deelname aan de registratieonderzoeken bij EBC met trastuzumab als adjuvante en neoadjuvante behandeling, waardoor deze behandeling niet aanbevolen kan worden bij dergelijke patiënten.

Adjuvante behandeling

Trastuzumab en antracyclines dienen niet gelijktijdig gegeven te worden tijdens de adjuvante behandeling.

Bij patiënten met EBC werd een toename in de incidentie van symptomatische en asymptomatische cardiale voorvallen waargenomen wanneer trastuzumab werd toegediend na antracycline-bevattende chemotherapie vergeleken met toediening van een niet-antracycline-bevattende chemotherapie van docetaxel en carboplatine. Dit kwam duidelijker naar voren als trastuzumab gelijktijdig met taxanen werd toegediend dan volgend op taxanen. Onafhankelijk van het gebruikte regime traden de meeste symptomatische cardiale voorvallen op binnen de eerste 18 maanden. In een van de drie registratieonderzoeken waarvan een mediane follow-up van 5,5 jaar beschikbaar was (BCIRG 006) werd bij tot 2,37% van de patiënten die trastuzumab samen met een taxaan toegediend kregen volgend op antracyclinebevattende therapie een aanhoudende toename van het cumulatieve aantal symptomatische cardiale of LVEF-bijwerkingen waargenomen, vergeleken met ongeveer 1% in de

twee vergelijkingsarmen (antracycline plus cyclofosfamide gevolgd door taxaan en taxaan, carboplatine en trastuzumab).

In vier grote adjuvant-studies werden onder andere de volgende risicofactoren voor een hartaandoening gevonden: hogere leeftijd (> 50 jaar), lage LVEF (< 55%) bij aanvang, voorafgaand aan of na de start van paclitaxelbehandeling, afname van LVEF met 10 - 15 punten, en voorafgaand of gelijktijdig gebruik van antihypertensiva. Bij patiënten die trastuzumab kregen na het afronden van adjuvante chemotherapie was het risico op cardiale disfunctie geassocieerd met een hogere cumulatieve dosis antracycline die gegeven werd voorafgaand aan de trastuzumab-behandeling en een BMI (body mass index) > 25 kg/m².

Neoadjuvante-adjuvante behandeling

Bij patiënten met EBC die in aanmerking komen voor een neoadjuvante-adjuvante behandeling, mag trastuzumab alleen gelijktijdig met antracyclines worden gebruikt bij chemotherapie-naïeve patiënten en alleen met laaggedoseerde antracyclineregimes, d.w.z. met maximale cumulatieve doses van doxorubicine 180 mg/m² of epirubicine 360 mg/m².

Wanneer patiënten in de neoadjuvante setting gelijktijdig met trastuzumab en een volledige kuur van laaggedoseerde antracyclines zijn behandeld, mag er na de operatie geen aanvullende cytotoxische chemotherapie worden gegeven. In andere situaties is de beslissing of aanvullende cytotoxische chemotherapie noodzakelijk is afhankelijk van individuele factoren.

Op dit moment is de ervaring met gelijktijdige toediening van trastuzumab en laaggedoseerde antracyclinebehandelingen beperkt tot onderzoek (MO16432).

In het registratieonderzoek, MO16432, werd trastuzumab gelijktijdig toegediend met neoadjuvante chemotherapie bestaande uit 3 cycli doxorubicine (cumulatieve dosis 180 mg/m²).

De incidentie van symptomatische cardiale disfunctie was 1,7% in de trastuzumab-arm.

De klinische ervaring is beperkt bij patiënten boven de 65 jaar.

Infusiegerelateerde reacties (IRR's) en overgevoeligheid

Ernstige IRR's als gevolg van trastuzumab-infusie, waaronder dyspneu, hypotensie, piepende ademhaling, hypertensie, bronchospasme, supraventriculaire tachyarritmie, verminderde zuurstofverzadiging, anafylaxie, ademnood, urticaria en angio-oedeem, zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Premedicatie kan worden gebruikt om het risico op het vóórkomen van deze voorvallen te verminderen. De meerderheid van deze bijwerkingen treedt op tijdens of binnen 2,5 uur na de start van de eerste infusie. Mocht een infusiereactie optreden, dan moet de infusie met trastuzumab worden gestaakt of de infusiesnelheid worden verlaagd en de patiënt moet worden gecontroleerd tot alle waargenomen symptomen zijn verdwenen (zie rubriek 4.2). Deze symptomen kunnen behandeld worden met pijnbestrijding/koortsbestrijding zoals meperidine of paracetamol, of een antihistaminicum zoals difenhydramine. Bij de meerderheid van de patiënten verdwenen de symptomen en daarna werden de patiënten verder behandeld met trastuzumab-infusies. Ernstige reacties zijn met succes behandeld met ondersteunende therapie zoals zuurstof, bèta-agonisten en corticosteroïden. In zeldzame gevallen wordt bij deze reacties een klinisch beloop gezien met fatale uitkomst. Patiënten die in rust last hebben van dyspneu te wijten aan complicaties als gevolg van een voortgeschreden maligniteit en bijkomende aandoeningen, hebben mogelijk een verhoogde kans op een fatale infusiereactie.

Daarom mogen deze patiënten niet te worden behandeld met trastuzumab (zie rubriek 4.3).

Initiële verbetering gevolgd door klinische achteruitgang en vertraagde reacties met snelle klinische achteruitgang zijn ook gemeld. Fatale gevallen zijn opgetreden binnen uren en tot een week na infusie. In zeer zeldzame gevallen hebben patiënten infusiegerelateerde symptomen en pulmonale symptomen ervaren meer dan zes uur na de start van de trastuzumab-infusie. Patiënten dienen te worden

gewaarschuwd voor de mogelijkheid van een vertraging in het optreden van symptomen en dienen geïnstrueerd te worden om contact op te nemen met hun arts als deze symptomen zich voordoen.

Pulmonale voorvallen

Ernstige pulmonale voorvallen zijn gemeld bij het gebruik van trastuzumab na het in de handel brengen (zie rubriek 4.8). Deze voorvallen zijn in enkele gevallen fataal geweest. Bovendien zijn gevallen van interstitiële longziekte, waaronder longinfiltraten, acuut ademhalingsnoodsyndroom, pneumonie, pneumonitis, pleurale effusie, ademnood, acuut pulmonaal oedeem en ademhalingsinsufficiëntie gemeld. Risicofactoren die zijn gerelateerd aan interstitiële longziekte bestaan uit voorafgaande of gelijktijdige behandeling met andere antineoplastische behandelingen waarvan bekend is dat ze ermee zijn gerelateerd zoals taxanen, gemcitabine, vinorelbine en radiotherapie. Deze gebeurtenissen kunnen zich voordoen als onderdeel van een infusiegerelateerde reactie of met een vertraagde aanvang van de reactie. Patiënten die in rust last hebben van dyspneu te wijten aan complicaties als gevolg van een voortgeschreden maligniteit en bijkomende aandoeningen, hebben mogelijk een verhoogde kans op pulmonale voorvallen. Daarom dienen deze patiënten niet te worden behandeld met trastuzumab (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid is geboden bij pneumonitis, vooral bij patiënten die gelijktijdig met taxanen worden behandeld.

Natrium

Dazublys bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen natriumvrij is.

Polysorbaat 20

Dit medicijn bevat 0,6 mg polysorbaat 20 in elke 150 mg/injectieflacon (21 mg/ml). Dit komt overeen met 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Er zijn geen klinisch significante interacties waargenomen tussen trastuzumab en de geneesmiddelen die gelijktijdig werden gebruikt in klinische onderzoeken.

Effect van trastuzumab op de farmacokinetiek van andere antineoplastische middelen

Farmacokinetische data uit de studies BO15935 en M77004 bij vrouwen met HER2-positieve MBC suggereerden dat de blootstelling aan paclitaxel en doxorubicine (en de voornaamste metabolieten 6- α hydroxyl-paclitaxel, POH, en doxorubicinol, DOL) niet werd beïnvloed door aanwezigheid van trastuzumab (respectievelijk 8 mg/kg of 4 mg/kg IV-oplaaddosis gevolgd door 6 mg/kg q3w of 2 mg/kg q1w IV).

Trastuzumab kan echter de totale blootstelling aan één doxorubicinemetaboliet (7-deoxy-13 dihydro-doxorubicinone, D7D) verhogen. De bioactiviteit van D7D en de klinische impact van deze verhoging waren onduidelijk.

Data uit studie JP16003, een éénarmige studie met trastuzumab (4 mg/kg IV-oplaaddosis en 2 mg/kg IV wekelijks) en docetaxel (60 mg/m² IV) bij Japanse vrouwen met HER2-positieve MBC, suggereerden dat gelijktijdige toediening van trastuzumab geen effect had op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis docetaxel. Studie JP19959 was een substudie van BO18255 (ToGA), uitgevoerd bij mannelijke en vrouwelijke Japanse patiënten met gevorderde maagkanker, om de farmacokinetiek te bestuderen van capecitabine en cisplatine wanneer dit werd gebruikt met of zonder trastuzumab. De resultaten van deze substudie suggereerden dat de blootstelling aan de bioactieve metabolieten van capecitabine (bijv. 5-FU) niet werd beïnvloed door het gelijktijdig gebruik van cisplatine of door het gelijktijdig gebruik van cisplatine plus trastuzumab. Capecitabine zelf vertoonde echter hogere concentraties en een langere halfwaardetijd wanneer het werd gecombineerd met

trastuzumab. De data suggereerden ook dat de farmacokinetiek van cisplatine niet werd beïnvloed door het gelijktijdig gebruik van capecitabine of door het gelijktijdig gebruik van capecitabine plus trastuzumab.

Farmacokinetische data van studie H4613g/GO01305 bij patiënten met gemetastaseerde of lokaal gevorderde inoperabele HER2-positieve kanker suggereerden dat trastuzumab geen impact had op de farmacokinetiek van carboplatine.

Effect van antineoplastische middelen op de farmacokinetiek van trastuzumab

Uit de vergelijking van gesimuleerde serum-trastuzumab-concentraties na trastuzumab-monotherapie (4 mg/kg oplaaddosis/2 mg/kg q1w IV) en de waargenomen serumconcentraties bij Japanse vrouwen met HER2-positieve MBC (studie JP16003) werd er geen bewijs gevonden voor een PK-effect van de gelijktijdige toediening van docetaxel op de farmacokinetiek van trastuzumab.

Vergelijking van de PK-resultaten uit twee fase II-studies (BO15935 en M77004) en één fase III-studie (H0648g) waarin patiënten gelijktijdig werden behandeld met trastuzumab en paclitaxel en twee fase II-studies waarin trastuzumab als monotherapie werd toegediend (WO16229 en MO16982) bij vrouwen met HER2-positieve MBC wijst erop dat de individuele en gemiddelde dalconcentraties van trastuzumab in het serum varieerden binnen en tussen de studies, maar dat er geen duidelijk effect was te zien van de gelijktijdige toediening van paclitaxel op de farmacokinetiek van trastuzumab. Farmacokinetische data van trastuzumab van studie M77004 waarbij vrouwen met HER2-positieve MBC gelijktijdig werden behandeld met trastuzumab, paclitaxel en doxorubicine vergeleken met farmacokinetische data van trastuzumab van studies waar trastuzumab toegediend werd als monotherapie (H0649g) of in combinatie met antracycline plus cyclofosfamide of paclitaxel (studie H0648g) suggereerden geen effect van doxorubicine en paclitaxel op de farmacokinetiek van trastuzumab.

Farmacokinetische data van studie H4613g/GO01305 suggereerden dat carboplatine geen impact had op de farmacokinetiek van trastuzumab.

De gelijktijdige toediening van anastrozol leek geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van trastuzumab.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden moet geadviseerd worden om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met trastuzumab en tot 7 maanden nadat de behandeling beëindigd is (zie rubriek 5.2).

Zwangerschap

Er zijn reproductiestudies uitgevoerd bij cynomolgusapen met doses tot 25 maal de wekelijkse humane onderhoudsdosis van 2 mg/kg van de intraveneuze formulering van trastuzumab en daarbij openbaarden zich geen aanwijzingen voor een verminderde vruchtbaarheid of schadelijkheid voor de foetus. Er werd placentapassage van trastuzumab waargenomen gedurende de vroege (dag 20 - 50 van de dracht) en de late (dag 120 - 150 van de dracht) foetale ontwikkelingsperiode. Het is niet bekend of trastuzumab het reproductievermogen kan beïnvloeden. Omdat reproductiestudies bij dieren niet altijd voorspellend zijn voor de humane respons, moet het toedienen van trastuzumab vermeden worden tijdens de zwangerschap tenzij het potentiële voordeel voor de moeder opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Na het op de markt brengen zijn voorvallen van verminderde groei en/of functie van de nieren van de foetus, samen met oligohydramnion, gemeld bij zwangere vrouwen die behandeld werden met trastuzumab, waarvan sommige waren geassocieerd met fatale pulmonale hypoplasie van de foetus.

Vrouwen die zwanger worden, dienen te worden geïnformeerd over het mogelijke risico voor de foetus. Als een zwangere vrouw wordt behandeld met trastuzumab, of als een patiënte zwanger wordt tijdens behandeling met trastuzumab, of binnen 7 maanden na de laatste dosis trastuzumab, is het wenselijk om haar goed te laten controleren door een multidisciplinair team.

Borstvoeding

Een onderzoek, uitgevoerd bij cynomolgusapen met doses van 25 maal de wekelijkse humane onderhoudsdosis van 2 mg/kg van de intraveneuze formulering van trastuzumab vanaf dag 120 tot 150 van de zwangerschap, toonde aan dat trastuzumab wordt uitgescheiden in de moedermelk postpartum. De blootstelling aan trastuzumab in de baarmoeder en de aanwezigheid van trastuzumab in het serum van jonge aapjes werd vanaf de geboorte tot een leeftijd van 1 maand niet geassocieerd met enig nadelig effect op hun groei of ontwikkeling. Het is niet bekend of trastuzumab bij mensen wordt uitgescheiden in de moedermelk. Omdat humaan IgG1 wordt uitgescheiden in de moedermelk en omdat de mogelijke schadelijkheid voor de zuigeling onbekend is, dienen vrouwen geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling met trastuzumab en gedurende 7 maanden na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Dazublys heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8). Duizeligheid en slaperigheid kunnen optreden tijdens de behandeling met trastuzumab (zie rubriek 4.8). Patiënten met infusiegerelateerde symptomen (zie rubriek 4.4) moet worden geadviseerd om geen motorvoertuigen te besturen en geen machines te bedienen totdat de symptomen zijn verdwenen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Onder de meest ernstige en/of meest voorkomende bijwerkingen die tot nu toe bij het gebruik van intraveneuze formuleringen van trastuzumab zijn gemeld, vallen cardiale disfunctie, infusiegerelateerde reacties, hematotoxiciteit (in het bijzonder neutropenie), infecties en pulmonale bijwerkingen.

Tabel met bijwerkingen

In deze rubriek zijn de volgende frequentiecategorieën gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/1.0000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/1.0000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiecategorie staan de bijwerkingen vermeld op volgorde van afnemende ernst.

In tabel 1 staan bijwerkingen die zijn gemeld in relatie tot het gebruik van intraveneus trastuzumab alleen of in combinatie met chemotherapie in klinische registratieonderzoeken en na het in de handel brengen.

Alle termen die worden genoemd, zijn gebaseerd op het hoogste percentage zoals gezien in klinische registratieonderzoeken. Daarnaast zijn termen die gemeld zijn na het op de markt brengen opgenomen in tabel 1.

Tabel 1. Bijwerkingen gemeld voor intraveneuze trastuzumab-monotherapie of in combinatie met chemotherapie, in klinische registratieonderzoeken (N = 8.386) en na het op de markt brengen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie	Zeer vaak
	Nasofaryngitis	Zeer vaak
	Neutropenische sepsis	Vaak
	Cystitis	Vaak
	Influenza	Vaak
	Sinusitis	Vaak
	Huidinfectie	Vaak
	Rhinitis	Vaak
	Infectie van de bovenste luchtwegen	Vaak
	Urineweginfectie	Vaak
	Faryngitis	Vaak
Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Maligne progressie van neoplasma	Niet bekend
	Progressie van neoplasma	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Febriele neutropenie	Zeer vaak
	Anemie	Zeer vaak
	Neutropenie	Zeer vaak
	Verminderd aantal witte bloedcellen/leukopenie	Zeer vaak
	Trombocytopenie	Zeer vaak
	Hypoprotrombinemie	Niet bekend
	Immuuntrombocytopenie	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Vaak
	+Anafylactische reactie	Zelden
	+Anafylactische shock	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Gewichtsafname/gewichtsverlies	Zeer vaak
	Anorexia	Zeer vaak
	Tumorlyssyndroom	Niet bekend
	Hyperkaliëmie	Niet bekend
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Zeer vaak
	Angst	Vaak
	Depressie	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	¹ Tremor	Zeer vaak
	Duizeligheid	Zeer vaak
	Hoofdpijn	Zeer vaak
	Paresthesie	Zeer vaak
	Dysgeusie	Zeer vaak
	Perifere neuropathie	Vaak
	Hypertonie	Vaak
	Slaperigheid	Vaak
Oogaandoeningen	Conjunctivitis	Zeer vaak
	Toegenomen tranenvloed	Zeer vaak
	Droge ogen	Vaak
	Papiloedeem	Niet bekend
	Bloeding van het netvlies	Niet bekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Doofheid	Soms
Hartaandoeningen	¹ Verlaagde bloeddruk	Zeer vaak
	¹ Verhoogde bloeddruk	Zeer vaak
	¹ Onregelmatige hartslag	Zeer vaak
	¹ Cardiaal fibrilleren	Zeer vaak
	Verminderde ejectiefractie*	Zeer vaak
	+Hartfalen (congestief)	Vaak
	⁺ ¹ Supraventriculaire tachyritmie	Vaak
	Cardiomyopathie	Vaak
	¹ Palpitaties	Vaak
	Pericardiale effusie	Soms
	Cardiogene shock	Niet bekend
	Galopritme aanwezig	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Opvliegers	Zeer vaak
	⁺ ¹ Hypotensie	Vaak

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
	Vasodilatatie	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	+Dyspneu	Zeer vaak
	Hoest	Zeer vaak
	Epistaxis	Zeer vaak
	Rinorroe	Zeer vaak
	+Pneumonie	Vaak
	Astma	Vaak
	Longaandoening	Vaak
	+Pleurale effusie	Vaak
	+ ¹ Piepende ademhaling	Soms
	Pneumonitis	Soms
	+Pulmonale fibrose	Niet bekend
	+Ademnood	Niet bekend
	+Ademhalingsfalen	Niet bekend
	+Longinfiltraat	Niet bekend
	+Acuut pulmonair oedeem	Niet bekend
	+Acuut ademhalingsnoodsyndroom	Niet bekend
	+Bronchospasme	Niet bekend
	+Hypoxie	Niet bekend
	+Verminderde zuurstofverzadiging	Niet bekend
	Laryngeaal oedeem	Niet bekend
	Orthopnoe	Niet bekend
	Pulmonair oedeem	Niet bekend
	Interstitiële longziekte	Niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree	Zeer vaak
	Braken	Zeer vaak
	Misselijkheid	Zeer vaak
	¹ Gezwollen lippen	Zeer vaak
	Buikpijn	Zeer vaak
	Dyspepsie	Zeer vaak
	Obstipatie	Zeer vaak
	Stomatitis	Zeer vaak
	Aambeien	Vaak
	Droge mond	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Hepatocellulair letsel	Vaak
	Hepatitis	Vaak
	Gevoeligheid van de lever	Vaak
	Geelzucht	Zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Erytheem	Zeer vaak
	Uitslag	Zeer vaak
	¹ Zwelling van het gezicht	Zeer vaak
	Alopecia	Zeer vaak
	Nagelaandoening	Zeer vaak
	Palmoplantaire erythrodysesthesie	Zeer vaak
	Acne	Vaak
	Droge huid	Vaak
	Ecchymose	Vaak
	Hyperhidrose	Vaak
	Maculopapulaire uitslag	Vaak
	Pruritus	Vaak
	Onychoclasia	Vaak
	Dermatitis	Vaak
	Urticaria	Soms
	Angio-oedeem	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie	Zeer vaak
	¹ Verkrampte spieren	Zeer vaak
	Myalgie	Zeer vaak
	Artritis	Vaak
	Rugpijn	Vaak

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
	Botpijn	Vaak
	Spierspasmen	Vaak
	Nekpijn	Vaak
	Pijn in extremiteit	Vaak
Nier- en urinewegaandoeningen	Nierstoornissen	Vaak
	Membraneuze glomerulonefritis	Niet bekend
	Glomerulonefropathie	Niet bekend
	Nierfalen	Niet bekend
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	Oligohydramnion	Niet bekend
	Renale hypoplasie	Niet bekend
	Pulmonaire hypoplasie	Niet bekend
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Borstontsteking/mastitis	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	Zeer vaak
	Pijn op de borst	Zeer vaak
	Rillingen	Zeer vaak
	Vermoeidheid	Zeer vaak
	Griepachtige symptomen	Zeer vaak
	Infusiegerelateerde reactie	Zeer vaak
	Pijn	Zeer vaak
	Pyrexie	Zeer vaak
	Mucosale ontsteking	Zeer vaak
	Perifeer oedeem	Zeer vaak
	Malaise	Vaak
	Oedeem	Vaak
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Kneuzing	Vaak

+ Verwijst naar bijwerkingen die zijn gemeld in associatie met fatale afloop.

¹ Geeft bijwerkingen weer die hoofdzakelijk tegelijk zijn gemeld met infusiegerelateerde reacties. Specifieke percentages hiervoor zijn niet beschikbaar.

* Waargenomen bij combinatietherapie na antracyclines en gecombineerd met taxanen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Cardiale disfunctie

Congestief hartfalen (NYHA graad II-IV) is een vaak voorkomende bijwerking die wordt geassocieerd met het gebruik van trastuzumab en die in verband is gebracht met fatale afloop (zie rubriek 4.4). Verschijnselen van cardiale disfunctie zoals dyspneu, orthopnoe, toegenomen hoest, pulmonair oedeem, S3-galop of een verminderde ventriculaire ejectiefractie zijn waargenomen bij patiënten behandeld met trastuzumab (zie rubriek 4.4).

In 3 klinische registratieonderzoeken waarbij adjuvant trastuzumab in combinatie met chemotherapie werd gegeven, was de incidentie van graad 3/4 cardiale disfunctie (in het bijzonder symptomatisch congestief hartfalen) vergelijkbaar bij patiënten die enkel chemotherapie kregen toegediend (d.w.z. die geen trastuzumab kregen) en bij patiënten aan wie trastuzumab volgend op een taxaan werd gegeven (0,3 - 0,4%). De incidentie was het hoogst bij patiënten aan wie trastuzumab samen met een taxaan werd toegediend (2,0%). In de neoadjuvante setting is de ervaring met gelijktijdige toediening van trastuzumab en laaggedoseerde antracyclines beperkt (zie rubriek 4.4).

Wanneer trastuzumab werd toegediend na het afronden van adjuvante chemotherapie werd NYHA graad III - IV hartfalen waargenomen bij 0,6% van de patiënten in de één-jaar-arm na een mediane follow-up van 12 maanden. In studie BO16348 was, na een mediane follow-up van 8 jaar, de incidentie van ernstig CHF (NYHA graad III & IV) in de trastuzumab-1-jaar-behandelarm 0,8% en het percentage mild symptomatische en asymptomatische linkerventrikeldisfunctie was 4,6%.

Omkeerbaarheid van ernstig CHF (gedefinieerd als ten minste twee opeenvolgende LVEF-waarden $\geq 50\%$ na het voorval) werd waargenomen bij 71,4% van de patiënten behandeld met trastuzumab. Omkeerbaarheid van licht symptomatische en asymptomatische linkerventrikeldisfunctie werd

aangetoond bij 79,5% van de patiënten. Ongeveer 17% van de aan cardiale disfunctie gerelateerde gebeurtenissen vond plaats na de afronding van de trastuzumab-behandeling.

In de registratieonderzoeken bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker met intraveneus trastuzumab varieerde de incidentie van cardiale disfunctie tussen 9% en 12% als het werd gecombineerd met paclitaxel, vergeleken met 1% tot 4% voor paclitaxel alleen. Voor monotherapie was de incidentie 6% tot 9%. De hoogste incidentie van cardiale disfunctie werd gezien bij patiënten die behandeld werden met trastuzumab, gelijktijdig met antracycline/cyclofosfamide (27%) en was significant hoger dan voor antracycline/cyclofosfamide alleen (7% tot 10%). In een volgende studie met prospectieve controle van de hartfunctie was de incidentie van symptomatisch CHF 2,2% bij patiënten die trastuzumab en docetaxel kregen, vergeleken met 0% bij patiënten die alleen met docetaxel behandeld werden. De meeste patiënten (79%) die cardiale disfunctie ontwikkelden in deze studies, ervoeren een verbetering na een standaardbehandeling voor CHF.

Infusiereacties, allergieachtige reacties en overgevoeligheid

Geschat wordt dat ongeveer 40% van de patiënten die worden behandeld met trastuzumab een vorm van infusiegerelateerde bijwerkingen zal ervaren. De meerderheid van de infusiegerelateerde reacties is echter mild tot matig van intensiteit (NCI-CTC beoordelingssysteem) en lijkt vroeg in de behandeling plaats te vinden, d.w.z. tijdens infusies één, twee en drie, en neemt af in frequentie bij de volgende infusies. Deze reacties omvatten rillingen, koorts, dyspneu, hypotensie, piepende ademhaling, bronchospasme, tachycardie, verminderde zuurstofsaturatie, ademnood, uitslag, misselijkheid, braken en hoofdpijn (zie rubriek 4.4). Het optreden van infusiegerelateerde reacties in alle gradaties varieerde tussen studies en was afhankelijk van de indicatie, de methode van dataverzameling en of trastuzumab samen gegeven werd met chemotherapie of als monotherapie.

Ernstige anafylactische reacties die onmiddellijke additionele interventie vereisen, kunnen optreden, gewoonlijk tijdens de eerste of de tweede trastuzumab-infusie (zie rubriek 4.4), en zijn in verband gebracht met een fatale afloop.

Er zijn geïsoleerde gevallen van anafylactoïde reacties gemeld.

Hematotoxiciteit

Febriële neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie en neutropenie kwamen zeer vaak voor. De frequentie van voorkomen van hypoprotrombinemie is niet bekend. Het risico op neutropenie kan licht verhoogd zijn wanneer trastuzumab samen met docetaxel wordt toegediend na antracyclinebehandeling.

Pulmonale bijwerkingen

Ernstige pulmonale bijwerkingen komen voor in relatie met het gebruik van trastuzumab en zijn in verband gebracht met een fatale afloop. Deze omvatten onder meer pulmonale infiltraten, acuut ademhalingsnoodsyndroom, pneumonie, pneumonitis, pleurale effusie, ademnood, acuut pulmonair oedeem en ademhalingsproblemen (zie rubriek 4.4).

De details van de risicobeperkende maatregelen die overeenkomen met het EU Risk Management Plan zijn weergegeven in rubriek 4.4, Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.

Immunogeniciteit

Tijdens het neoadjuvante-adjuvante EBC-onderzoek (BO22227) ontwikkelde 10,1% (30/296) van de patiënten in de intraveneuze trastuzumab-arm, antilichamen tegen trastuzumab bij een mediane follow-up van meer dan 70 maanden. Neutraliserende anti-trastuzumab-antilichamen werden waargenomen in monsters, genomen na de start van de behandeling, bij 2 van de 30 patiënten die behandeld werden met de intraveneuze formulering van trastuzumab.

De klinische relevantie van deze antilichamen is niet bekend. De aanwezigheid van anti-trastuzumab-antilichamen had geen invloed op de farmacokinetiek, werkzaamheid (bepaald door pCR = Pathological Complete Response en voorvalvrije overleving [EFS]) en veiligheid, bepaald aan de hand van optreden van toedieningsgerelateerde reacties (ARR's) van de intraveneuze formulering van trastuzumab.

Er zijn geen immunogeniciteitsgegevens beschikbaar van trastuzumab bij maagkanker.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring opgedaan met overdosering in humane klinische studies. Enkelvoudige doses, met alleen trastuzumab hoger dan 10 mg/kg, zijn niet toegediend in klinische studies; een onderhoudsdosis van 10 mg/kg q3w na een oplaaddosis van 8 mg/kg is onderzocht in een klinische studie met patiënten met gemetastaseerde maagkanker. Doses tot dit niveau werden goed verdragen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen, ATC-code: L01FD01

Trastuzumab is een recombinant gehumaniseerd IgG1 monoklonaal antilichaam tegen de humane epidermale groeifactorreceptor-2 (HER2). HER2-overexpressie wordt waargenomen bij 20% - 30% van de gevallen met primaire borstkanker. Onderzoek naar de mate van positiviteit voor HER2 bij maagkanker door middel van immunohistochemie (IHC) en fluorescentie *in-situ*-hybridisatie (FISH) of chromogene *in-situ*-hybridisatie (CISH) heeft grote verschillen aangetoond in positiviteit voor HER2, van 6,8% tot 34,0% voor IHC en 7,1% tot 42,6% voor FISH. Studies wijzen erop dat bij borstkankerpatiënten met tumoren met een HER2-overexpressie de ziektevrije overleving (DFS) korter is dan bij patiënten met tumoren zonder een HER2-overexpressie. Het extracellulaire domein van de receptor (ECD, p105) kan worden afgestoten in de bloedbaan en gemeten worden in serummonsters.

Werkingsmechanisme

Trastuzumab bindt zich met een hoge affiniteit en specificiteit aan subdomein IV, een juxtamembraan regio van het HER2 extracellulaire domein van HER2. De binding van trastuzumab aan HER2 onderdrukt ligand-onafhankelijk signaleren van HER2 en voorkomt de proteolytische splitsing van het extracellulaire domein, een activatiemechanisme van HER2. Als gevolg hiervan is gebleken dat trastuzumab, zowel bij *in vitro*-proeven als bij dieren, de proliferatie van humane tumorcellen met een overexpressie van HER2 remt. Bovendien is trastuzumab een krachtige mediator van antilichaamafhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit (ADCC). Het is *in vitro* aangetoond dat door trastuzumab gemedieerde ADCC bij voorkeur werkt op kankercellen met een overexpressie van HER2, vergeleken met kankercellen zonder overexpressie van HER2.

Aantonen van HER2-overexpressie of HER2-genamplificatie

Aantonen van HER2-overexpressie of HER2-genamplificatie bij borstkanker

Trastuzumab mag uitsluitend worden gebruikt bij patiënten bij wie de tumoren een overexpressie van HER2 of HER2-genamplificatie vertonen, aangetoond door middel van een accurate en gevalideerde assay. HER2-overexpressie moet worden vastgesteld met behulp van een op een immunohistochemie (IHC) gebaseerde beoordeling van gefixeerde tumorpreparaten (zie rubriek 4.4). HER2-genamplificatie moet worden vastgesteld met behulp van fluorescentie *in-situ*-hybridisatie (FISH) of chromogene *in-situ*-hybridisatie (CISH) van gefixeerde tumorpreparaten. Patiënten komen in aanmerking voor een behandeling met trastuzumab als zij een sterke HER2-overexpressie vertonen zoals wordt beschreven bij IHC3+-score of een positief FISH- of CISH-resultaat vertonen.

Om zeker te zijn van accurate en reproduceerbare resultaten moet het testen worden uitgevoerd in een gespecialiseerd laboratorium dat validatie van de testprocedures kan garanderen. Het aanbevolen scoringssysteem om de IHC-kleuringspatronen te beoordelen is te vinden in tabel 2:

Tabel 2. Aanbevolen scoringssysteem om IHC-kleuringspatronen te beoordelen bij borstkanker

Score	Kleuringspatroon	HER2-overexpressie beoordeling
0	Kleuring wordt niet waargenomen of membraankleuring wordt waargenomen bij < 10% van de tumorcellen	Negatief
1+	Een zwakke/nauwelijks waarneembare membraan-kleuring is vast te stellen bij > 10% van de tumorcellen. De cellen zijn slechts gekleurd in een deel van hun membranen.	Negatief
2+	Een zwakke tot matige volledige membraankleuring is vast te stellen bij > 10% van de tumorcellen.	Twijfelachtig
3+	Sterke volledige membraankleuring is vast te stellen bij > 10% van de tumorcellen.	Positief

In het algemeen wordt FISH als positief beschouwd wanneer de verhouding tussen het aantal HER2-genkopieën per tumorcel en het aantal chromosoom 17 kopieën, groter of gelijk is aan 2 of wanneer er meer dan 4 kopieën van het HER2-gen per tumorcel aanwezig zijn indien geen chromosoom 17 controle wordt gebruikt.

In het algemeen wordt CISH als positief beschouwd wanneer er meer dan 5 kopieën van het HER2-gen per nucleus aanwezig zijn in meer dan 50% van de tumorcellen.

Voor de volledige aanwijzingen over de uitvoering van de assay en over de interpretatie van de resultaten dienen de bijsluiters van de gevalideerde FISH- en CISH-assays geraadpleegd te worden. Officiële adviezen over het testen van HER2 kunnen ook van toepassing zijn.

De analyses van alle andere methodes die gebruikt kunnen worden voor de beoordeling van HER2-eiwit of genexpressie dienen alleen uitgevoerd te worden door laboratoria die een adequate state-of-the-art uitslag van de resultaten van gevalideerde methoden leveren. Dergelijke methodes moeten uiteraard nauwkeurig en accuraat genoeg zijn om overexpressie van HER2 aan te tonen en moeten in staat zijn om een onderscheid te maken tussen matige (overeenkomstig met 2+) en sterke (overeenkomstig met 3+) overexpressie van HER2.

Aantonen van HER2-overexpressie of HER2-genamplificatie bij maagkanker

Alleen een accurate en gevalideerde assay moet worden gebruikt om HER2-overexpressie of HER2-genamplificatie te detecteren. IHC wordt aanbevolen als de eerste testmodaliteit en in gevallen waarbij HER2-genamplificatie status ook vereist is, moet ofwel een met zilver versterkte *in-situ*-hybridisatie (SISH) of een FISH-methode worden gebruikt. SISH-techniek wordt echter aanbevolen om de histologie en de morfologie van de tumor tegelijk te kunnen beoordelen. Om zeker te zijn van validatie van testprocedures en het genereren van accurate en reproduceerbare resultaten, dienen HER2-testen uitgevoerd te worden in een laboratorium bemand door getraind personeel. Volledige instructies voor het uitvoeren van de bepalingen en de interpretatie van de resultaten kunnen worden gevonden in de productinformatie die wordt geleverd bij de gebruikte HER2-assays.

In de ToGA-studie (BO18255) werden patiënten van wie de tumoren IHC3+ of FISH-positief waren, gedefinieerd als HER2-positief en daarom geïnccludeerd in de studie. Gebaseerd op de resultaten van de klinische studies waren de gunstige effecten beperkt tot de patiënten met de hoogste waarde van HER2-eiwitoverexpressie, die wordt gedefinieerd met een 3+ score met IHC, of een 2+ score met IHC en een positief FISH-resultaat.

In een studie die methodes vergelijkt (studie D0008548), werd een hoge mate van overeenkomst (> 95%) gezien tussen SISH- en FISH-technieken voor de detectie van HER2-genamplificatie bij maagkankerpatiënten.

HER2-overexpressie moet worden aangetoond door gebruik te maken van een op immunohistochemie (IHC) gebaseerde bepaling van het gefixeerd tumormateriaal. HER2-genamplificatie moet worden gedetecteerd door gebruik te maken van *in-situ*-hybridisatie waarbij gebruikgemaakt werd van SISH of FISH van gefixeerd tumormateriaal.

Het aanbevolen scoresysteem om de IHC-kleuringspatronen te evalueren is te vinden in tabel 3:

Tabel 3. Aanbevolen scoringssysteem om IHC-kleuringspatronen te beoordelen bij maagkanker

Score	Chirurgisch specimen - kleuringspatroon	Biopspecimen - kleuringspatroon	HER2- overexpressie beoordeling
0	Geen reactiviteit of membraanreactiviteit in < 10% van de tumorcellen	Geen reactiviteit of membraanreactiviteit in enige tumorcel	Negatief
1+	Zwakke/nauwelijks waarneembare membraanreactiviteit in $\geq 10\%$ van de tumorcellen; de cellen zijn alleen in een gedeelte van hun membraan reactief	Tumorcelcluster met een zwakke/nauwelijks waarneembare membraanreactiviteit ongeacht het percentage gekleurde tumorcellen	Negatief
2+	Zwakke tot matige complete, basolaterale of laterale membraanreactiviteit in $\geq 10\%$ van de tumorcellen	Tumorcelcluster met een zwakke tot matige complete, basolaterale of laterale membraanreactiviteit ongeacht het percentage gekleurde tumorcellen	Twijfelachtig
3+	Sterke complete basolaterale of laterale membraanreactiviteit in $\geq 10\%$ van de tumorcellen	Tumorcelcluster met een sterke complete, basolaterale of laterale membraanreactiviteit ongeacht het percentage gekleurde tumorcellen	Positief

In het algemeen wordt SISH of FISH als positief beschouwd als de ratio van het aantal HER2-gen kopieën per tumorcel ten opzichte van het aantal chromosoom 17 kopieën groter of gelijk is aan 2.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gemetastaseerde borstkanker

Trastuzumab is in klinische studies gebruikt als monotherapie bij patiënten met MBC met tumoren die overexpressie van HER2 vertonen en die onvoldoende of niet reageerden op een of meer chemotherapieschema's voor hun gemetastaseerde aandoening (trastuzumab alleen).

Trastuzumab is ook toegepast in combinatie met paclitaxel of docetaxel voor de behandeling van patiënten die niet met chemotherapie waren behandeld voor hun gemetastaseerde aandoening. Patiënten die eerder een antracyclinederivaat-bevattende adjuvante chemotherapie kregen, werden behandeld met paclitaxel (175 mg/m² als infusie gedurende 3 uur) in combinatie met of zonder trastuzumab. In het registratieonderzoek van docetaxel (100 mg/m² als infusie gedurende 1 uur) in combinatie met of zonder trastuzumab, had 60% van de patiënten voorafgaande adjuvante chemotherapie gebaseerd op antracycline ontvangen. De patiënten werden met trastuzumab behandeld tot progressie van de ziekte.

De werkzaamheid van trastuzumab in combinatie met paclitaxel bij patiënten die geen voorafgaande adjuvante behandeling met antracyclines kregen, is niet onderzocht. Trastuzumab plus docetaxel was echter werkzaam bij patiënten ongeacht voorafgaande adjuvante behandeling met antracyclines.

Bij de HER2-overexpressietestmethode gebruikt om te bepalen of patiënten geschikt waren voor het klinische registratieonderzoek met trastuzumab als monotherapie en trastuzumab plus paclitaxel, werd gebruikgemaakt van muriene monoklonale antilichamen CB11 en 4D5 voor immunohistochemische kleuring van HER2 op gefixeerd materiaal, afkomstig van borsttumoren. Het tumorweefsel werd gefixeerd in formaline of Bouin's fixeermiddel. Bij dit klinische onderzoek, uitgevoerd in een centraal laboratorium, werd een schaal gebruikt van 0 tot 3+. Patiënten met kleurclassificatie 2+ of 3+ werden in de studies opgenomen terwijl die met 0 of 1+ werden uitgesloten. Meer dan 70% van de in de studies opgenomen patiënten vertoonde een overexpressie van 3+. De gegevens suggereren dat de effecten gunstiger waren bij de patiënten met hogere niveaus van HER2-overexpressie (3+).

De voornaamste testmethode die is gebruikt om HER2-positiviteit te bepalen in het registratieonderzoek van docetaxel, met of zonder trastuzumab, was immunohistochemie. Een minderheid van de patiënten werd getest door middel van fluorescentie *in-situ*-hybridisatie (FISH). 87% van de in de studie opgenomen patiënten was IHC3+ en 95% was IHC3+ en/of FISH-positief.

Wekelijkse dosering bij gemetastaseerde borstkanker

De werkzaamheidsresultaten van de mono- en combinatietherapiestudies zijn samengevat in tabel 4:

Tabel 4. Werkzaamheidsresultaten van de monotherapie- en combinatietherapiestudies

Parameter	Monotherapie	Combinatietherapie			
	Trastuzumab ¹ N = 172	Trastuzumab plus paclitaxel ² N = 68	Paclitaxel ² N = 77	Trastuzumab plus docetaxel ³ N = 92	Docetaxel ³ N = 94
Responsfractie (95%-BI)	18% (13 - 25)	49% (36 - 61)	17% (9 - 27)	61% (50 - 71)	34% (25 - 45)
Mediane responsduur (maanden) (95%-BI)	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)
Mediane TTP (maanden) (95%-BI)	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)
Mediane overlevingstijd (maanden) (95%-BI)	16,4 (12,3 - NB)	24,8 (18,6 - 33,7)	17,9 (11,2 - 23,8)	31,2 (27,3 - 40,8)	22,74 (19,1 - 30,8)

TTP = time to progression (tijd tot progressie); "NB" betekent dat deze niet bepaald kon worden of dat deze nog niet was bereikt.

1. Studie H0649g: IHC3+ patiëntensubgroep

2. Studie H0648g: IHC3+ patiëntensubgroep

3. Studie M77001: Volledige analyseset (intent-to-treat), 24 maanden resultaten

Combinatiebehandeling met trastuzumab en anastrozol

Trastuzumab is onderzocht in combinatie met anastrozol voor eerstelijnsbehandeling van MBC bij HER2-overexpressieve, hormoonreceptorpositieve (bijv. oestrogenreceptor (ER) en/of progesteronreceptor (PR)) postmenopauzale patiënten. De progressievrije overleving was verdubbeld in de trastuzumab plus anastrozol-arm in vergelijking met de anastrozol-arm (4,8 maanden versus 2,4 maanden). De verbeteringen voor de andere parameters bij de combinatiebehandeling waren als volgt: totale respons (16,5% versus 6,7%); mate van klinisch voordeel (42,7% versus 27,9%); tijd tot progressie (4,8 maanden versus 2,4 maanden). Voor de tijd tot respons en duur van de respons kon er geen verschil aangetoond worden tussen beide armen. De mediane totale overleving was verlengd met 4,6 maanden voor patiënten in de combinatiearm. Het verschil was niet statistisch significant, echter meer dan de helft van de patiënten in de anastrozol-arm is overgestapt naar een trastuzumab-bevattend regime na progressie van de ziekte.

Driewekelijkse dosering bij gemetastaseerde borstkanker

De werkzaamheidsresultaten van zowel de niet-vergelijkende monotherapie- en de combinatietherapiestudie zijn samengevat in tabel 5:

Tabel 5. Werkzaamheidsresultaten van de niet-vergelijkende monotherapie- en de combinatietherapiestudie

Parameter	Monotherapie		Combinatietherapie	
	Trastuzumab ¹ N = 105	Trastuzumab ² N = 72	Trastuzumab plus paclitaxel ³ N = 32	Trastuzumab plus docetaxel ⁴ N = 110
Responsfractie (95%-BI)	24% (15 - 35)	27% (14 - 43)	59% (41 - 76)	73% (63 - 81)
Mediane respons-duur (maanden) (spreiding)	10,1 (2,8 - 35,6)	7,9 (2,1 - 18,8)	10,5 (1,8 - 21)	13,4 (2,1 - 55,1)
Mediane TTP (maanden) (95%-BI)	3,4 (2,8 - 4,1)	7,7 (4,2 - 8,3)	12,2 (6,2 - NB)	13,6 (11 - 16)
Mediane overlevingstijd (maanden) (95%-BI)	NB	NB	NB	47,3 (32 - NB)

TTP = time to progression (tijd tot progressie); "NB" betekent dat deze niet bepaald kon worden of dat deze nog niet was bereikt.

1. Studie WO16229: oplaaddosis 8 mg/kg, gevolgd door 6 mg/kg volgens het driewekelijkse schema

2. Studie MO16982: oplaaddosis wekelijks 6 mg/kg x 3, gevolgd door 6 mg/kg volgens het driewekelijkse schema

3. Studie BO15935

4. Studie MO16419

Locaties van progressie

De frequentie van progressie in de lever was significant verminderd bij patiënten behandeld met de combinatie van trastuzumab en paclitaxel, vergeleken met alleen paclitaxel (21,8% versus 45,7%; $p = 0,004$). Patiënten die werden behandeld met trastuzumab en paclitaxel waren vaker progressief in het centrale zenuwstelsel vergeleken met patiënten die werden behandeld met paclitaxel alleen (12,6% versus 6,5%; $p = 0,377$).

Vroege borstkanker (adjuvante setting)

Vroege borstkanker is gedefinieerd als niet-gemetastaseerd primair invasief borstcarcinoom.

Trastuzumab is als adjuvante behandeling in 4 grote multicenter, gerandomiseerde onderzoeken onderzocht:

- Studie BO16348 was opgezet om één en twee jaar trastuzumab-behandeling (driewekelijkse toediening) te vergelijken met observatie bij patiënten met HER2-positieve EBC volgend op operatie, standaardchemotherapie en -radiotherapie (indien van toepassing). Daarnaast werd een vergelijking uitgevoerd tussen twee jaar behandeling met trastuzumab en één jaar behandeling met trastuzumab. Patiënten die trastuzumab toegewezen hadden gekregen, ontvingen een initiële oplaaddosis van 8 mg/kg, gevolgd door 6 mg/kg elke drie weken gedurende één of twee jaar.
- Studies NSABP B-31 en NCCTG N9831 die de gecombineerde analyse vormen, zijn opgezet om het klinische nut te onderzoeken van de combinatie van behandeling met trastuzumab en paclitaxel aansluitend op AC chemotherapie. De NCCTG N9831-studie onderzocht ook het toevoegen van trastuzumab volgend op AC → P-chemotherapie bij patiënten met HER2-positieve EBC aansluitend op een operatie.
- Studie BCIRG 006 was opgezet om de combinatie van behandeling met trastuzumab en docetaxel na AC-chemotherapie of in combinatie met docetaxel en carboplatine te onderzoeken bij patiënten met HER2-positieve EBC aansluitend op een operatie.

Vroege borstkanker in het HERA-onderzoek was beperkt tot operabel, primair, invasief adenocarcinoom van de borst, met positieve okselklieren of negatieve okselklieren indien de tumoren een diameter hadden van minstens 1 cm.

In de gecombineerde analyse van de NSABP B-31- en de NCCTG N9831-studie was EBC beperkt tot vrouwen met operabele borstkanker met een hoog risico, gedefinieerd als HER2-positief en oksellymfeklier-positief of HER2-positief en lymfeklier-negatief met hoge risicokenmerken (tumor grootte > 1 cm en ER-negatief of tumor grootte > 2 cm, onafhankelijk van hormoonstatus).

In de BCIRG 006-studie was HER2-positieve EBC gedefinieerd als ofwel lymfeklierpositieve, of hoog risico klier-negatieve patiënten, met geen (pN0) lymfeklier betrokkenheid, en ten minste één van de volgende factoren: tumor grootte groter dan 2 cm, oestrogeenreceptor- en progesteronreceptor negatief, histologische en/of nucleaire graad 2 - 3, of leeftijd < 35 jaar.

De werkzaamheidsresultaten uit onderzoek BO16348 na 12 maanden* en 8 jaar** mediane follow-up zijn samengevat in tabel 6:

Tabel 6. Werkzaamheidsresultaten van studie BO16348

Parameter	Mediane follow-up 12 maanden*		Mediane follow-up 8 jaar**	
	Observatie N = 1.693	Trastuzumab 1 jaar N = 1.693	Observatie N = 1.697***	Trastuzumab 1 jaar N = 1.702***
Ziektevrije overleving				
- Aantal patiënten met voorval	219(12,9%)	127 (7,5%)	570(33,6%)	471 (27,7%)
- Aantal patiënten zonder voorval	1.474 (87,1%)	1.566 (92,5%)	1.127 (66,4%)	1.231 (72,3%)
P-waarde versus observatie	< 0,0001		< 0,0001	
Hazardratio versus observatie	0,54		0,76	
Overleving zonder terugkeer ziekte				
- Aantal patiënten met voorval	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
- Aantal patiënten zonder voorval	1.485 (87,7%)	1.580 (93,3%)	1.191 (70,2%)	1.303 (76,6%)
P-waarde versus observatie	< 0,0001		< 0,0001	
Hazardratio versus observatie	0,51		0,73	
Terugkeer ziekte op afstand				
- Aantal patiënten met voorval	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
- Aantal patiënten zonder voorval	1.508 (89,1%)	1.594 (94,6%)	1.209 (71,2%)	1.303 (76,6%)
P-waarde versus observatie	< 0,0001		< 0,0001	
Hazardratio versus observatie	0,50		0,76	
Totale overleving (overlijden)				
- Aantal patiënten met voorval	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- Aantal patiënten zonder voorval	1.653 (97,6%)	1.662 (98,2%)	1.347 (79,4%)	1.424 (83,7%)
P-waarde versus observatie	0,24		0,0005	
Hazardratio versus observatie	0,75		0,76	

* Co-primair eindpunt van de DFS na een jaar t.o.v. observatie voldeed aan de vooropgestelde statistische grenswaarde.

** Finale analyse (inclusief cross-over van 52% van de patiënten van de observatiearm naar trastuzumab)

*** Er is een discrepantie in de totale grootte van de onderzoeksgroepen omdat een klein aantal patiënten gerandomiseerd is na de cut-off datum voor de analyse van mediane 12 maanden follow-up.

De werkzaamheidsresultaten van de interim werkzaamheidsanalyse overschreden de in het protocol vooropgestelde statistische grenswaarde voor de vergelijking van 1 jaar trastuzumab t.o.v. observatie. Na een mediane follow-up van 12 maanden was de hazardratio (HR) voor ziektevrije overleving (DFS) 0,54 (95%- BI: 0,44 - 0,67) wat zich laat vertalen naar een absoluut voordeel voor de trastuzumab-arm, namelijk een 2 jaar lange ziektevrije overlevingskans van 7,6 procentpunt (85,5% versus 78,2%).

Een finale analyse is uitgevoerd na een mediane follow-up van 8 jaar. Deze toonde aan dat een behandeling met trastuzumab gedurende 1 jaar is geassocieerd met een risicoreductie van 24% vergeleken met alleen observatie (HR = 0,76, 95%-BI 0,67 - 0,86). Dit laat zich vertalen in een

absoluut voordeel voor 1 jaar trastuzumab-behandeling, namelijk een 8 jaar lange ziektevrije overlevingskans van 6,4 procentpunt.

In deze finale analyse liet behandeling met trastuzumab die werd voortgezet voor een duur van twee jaar geen toegevoegde waarde zien ten opzichte van behandeling gedurende 1 jaar (HR van DFS in de 'intent to treat' (ITT) populatie van 2 jaar t.o.v. 1 jaar = 0,99 (95%-BI: 0,87 - 1,13), p-waarde = 0,90 en HR van totale overleving (OS) = 0,98 (0,83 - 1,15), p-waarde = 0,78).

Het percentage van asymptomatische cardiale disfunctie was verhoogd in de arm met 2 jaar behandeling (8,1% versus 4,6% in de arm met 1 jaar behandeling). Meer patiënten kregen ten minste één bijwerking van graad 3 of 4 in de arm met 2 jaar behandeling (20,4%) vergeleken met de arm met 1 jaar behandeling (16,3%).

In de NSABP B-31- en de NCCTG N9831-studie werd trastuzumab toegediend in combinatie met paclitaxel, volgend op AC-chemotherapie.

Doxorubicine en cyclofosfamide werden samen als volgt toegediend:

- intraveneuze bolusinjectie doxorubicine, van 60 mg/m², iedere 3 weken gegeven gedurende 4 cycli.
- intraveneus cyclofosfamide, van 600 mg/m² gedurende 30 minuten, iedere 3 weken gegeven gedurende 4 cycli.

Paclitaxel, in combinatie met trastuzumab, werd als volgt toegediend:

- intraveneus paclitaxel – 80 mg/m² als een continue intraveneuze infusie, wekelijks gegeven gedurende 12 weken.
- of
- intraveneus paclitaxel – 175 mg/m² als continue intraveneuze infusie, driewekelijks gegeven gedurende 4 cycli (dag 1 van iedere cyclus).

De werkzaamheidsresultaten van de gecombineerde analyse van de NSABP B-31- en de NCCTG N9831- studie op het moment van de definitieve analyse van DFS* zijn samengevat in tabel 7. De mediane duur van follow-up was 1,8 jaar voor de patiënten in de AC → P-arm en 2,0 jaar voor patiënten in de AC → PH-arm.

Tabel 7. Samenvatting van de werkzaamheidsresultaten van de gecombineerde analyse van de NSABP B31- en de NCCTG N9831-studie op het moment van de definitieve analyse van DFS*

Parameter	AC→P (n = 1.679)	AC→PH (n = 1.672)	Hazardratio vs. AC→P (95%-BI) p-waarde
Ziektevrije overleving			0,48 (0,39 - 0,59)
Aantal patiënten met voorval (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	p < 0,0001
Metastasen op afstand			0,47 (0,37 - 0,60)
Aantal patiënten met voorval	193 (11,5)	96 (5,7)	p < 0,0001
Overlijden (OS-voorval):			0,67 (0,48 - 0,92)
Aantal patiënten met voorval (%)	92 (5,5)	62 (3,7)	p = 0,014**

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

* Ten tijde van een mediane duur van de follow-up van 1,8 jaar voor de patiënten in de AC → P-arm en 2,0 jaar voor de patiënten in de AC → PH-arm.

** p-waarde voor OS (totale overleving) bereikte niet de vooraf vastgestelde statistische grens voor vergelijking van AC→PH t.o.v. AC→P

Voor het primaire eindpunt, DFS, resulteerde het toevoegen van trastuzumab aan paclitaxel chemotherapie in een 52% afname van het risico op terugkeer van de ziekte. De hazardratio vertaalt zich in een absoluut voordeel, in termen van schatting van 3-jaars ziektevrije overleving, van 11,8 procentpunten (87,2% versus 75,4%) in het voordeel van de AC → PH (trastuzumab)-arm.

Op het moment van een veiligheidsupdate na een mediane follow-up van 3,5 - 3,8 jaar bevestigt een analyse van de DFS opnieuw de grootte van het voordeel zoals gezien in de definitieve analyse van de DFS. Ondanks de cross-over naar trastuzumab in de controlearm, resulteerde het toevoegen van trastuzumab aan chemotherapie met paclitaxel in 52% afname van het risico op terugkeer van de ziekte. Het toevoegen van trastuzumab aan chemotherapie met paclitaxel resulteerde ook in 37% afname van het risico op overlijden.

De vooraf geplande finale analyse van OS van de gecombineerde analyse van studies NSABP B-31 en NCCTG N9831 is uitgevoerd toen er 707 gevallen van overlijden waren (mediane follow-up 8,3 jaar in de AC → PH-groep). Behandeling met AC → PH resulteerde in een statistisch significante verbetering van de OS vergeleken met AC → P (gestratificeerde HR = 0,64; 95%-BI [0,55 - 0,74]; log-rank p-waarde < 0,0001). Na 8 jaar werd het overlevingspercentage geschat op 86,9% in de AC → PH-arm en op 79,4% in de AC → P-arm, een absoluut voordeel van 7,4% (95%-BI 4,9%-10,0%).

De finale OS-resultaten van de gecombineerde analyse van studies NSABP B-31 en NCCTG N9831 zijn samengevat in tabel 8 hieronder.

Tabel 8. Finale analyse van de totale overleving van de gecombineerde analyse van studies NSABP B-31 en NCCTG N9831

Parameter	AC→P (N = 2.032)	AC→PH (N = 2.031)	p-waarde vs. AC→P	Hazardratio vs. AC→P (95%-BI)
Overlijden (OS-voorval): Aantal patiënten met voorval (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55 - 0,74)

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

De analyse van de DFS is ook uitgevoerd bij de finale analyse van de totale overleving (OS) van de gecombineerde analyse van studies NSABP B-31 en NCCTG N9831. De resultaten van de bijgewerkte analyse van de DFS (gestratificeerde HR = 0,61; 95%-BI [0,54 - 0,69]) lieten een vergelijkbaar voordeel in de DFS zien vergeleken met de definitieve primaire analyse van de DFS, ondanks het feit dat 24,8% van de patiënten in de AC → P-arm overgestapt zijn op trastuzumab. Na 8 jaar werd het percentage ziektevrije overleving geschat op 77,2% (95%-BI: 75,4 - 79,1) in de AC → PH-arm, een absoluut voordeel van 11,8% vergeleken met de AC → P-arm.

In de BCIRG 006-studie werd trastuzumab toegediend ofwel in combinatie met docetaxel, aansluitend op AC-chemotherapie (AC→DH) of in combinatie met docetaxel en carboplatine (DcarbH).

Docetaxel werd als volgt toegediend:

- intraveneus docetaxel -100 mg/m² als een één uur durende intraveneuze infusie, iedere 3 weken gegeven gedurende 4 cycli (dag 2 van de eerste docetaxelcyclus, vervolgens dag 1 van iedere volgende cyclus)

of

- intraveneus docetaxel - 75 mg/m² als een één uur durende intraveneuze infusie, iedere 3 weken gegeven gedurende 6 cycli (dag 2 van cyclus 1, vervolgens dag 1 van iedere volgende cyclus)

wat werd gevolgd door:

- carboplatine - op target AUC = 6 mg/ml/min toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30-60 minuten iedere 3 weken herhaald gedurende in totaal zes cycli.

Trastuzumab werd wekelijks toegediend met chemotherapie en daarna driewekelijks gedurende een totale duur van 52 weken.

De werkzaamheidsresultaten van BCIRG 006 zijn weergegeven in tabel 9 en 10. De mediane duur van de follow-up was 2,9 jaar in de AC → D-arm en 3,0 jaar in ieder van de AC → DH- en DcarbH-armen.

Tabel 9. Overzicht van de werkzaamheidsanalyses BCIRG 006 AC→D versus AC→DH

Parameter	AC→D (N = 1.073)	AC→DH (N = 1.074)	Hazardratio vs. AC→D (95%-BI) p-waarde
Ziektevrije overleving Aantal patiënten met voorval	195	134	0,61 (0,49 - 0,77) p < 0,0001
Metastasen op afstand Aantal patiënten met voorval	144	95	0,59 (0,46 - 0,77) p < 0,0001
Overlijden (OS-voorval) Aantal patiënten met voorval	80	49	0,58 (0,40 - 0,83) p = 0,0024

AC→D = doxorubicine plus cyclofosfamide, gevolgd door docetaxel; AC→DH = doxorubicine plus cyclofosfamide, gevolgd door docetaxel plus trastuzumab; BI = betrouwbaarheidsinterval

Tabel 10. Overzicht van werkzaamheidsanalyses BCIRG 006 AC→D versus DcarbH

Parameter	AC→D (N = 1.073)	DcarbH (N = 1.074)	Hazardratio vs. AC→D (95%-BI) p-waarde
Ziektevrije overleving Aantal patiënten met voorval	195	145	0,67 (0,54 - 0,83) p = 0,0003
Metastasen op afstand Aantal patiënten met voorval	144	103	0,65 (0,50 - 0,84) p = 0,0008
Overlijden (OS-voorval) Aantal patiënten met voorval	80	56	0,66 (0,47 - 0,93) p = 0,0182

AC→D = doxorubicine plus cyclofosfamide, gevolgd door docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatine en trastuzumab; BI = betrouwbaarheidsinterval

In de BCIRG 006-studie voor het primaire eindpunt, DFS, vertaalt de hazardratio zich in een absoluut voordeel in termen van schatting van 3-jaars ziektevrije overleving van 5,8 procentpunten (86,7% versus 80,9%) in het voordeel van de AC → DH (trastuzumab)-arm en 4,6 procentpunten (85,5% versus 80,9%) in het voordeel van de DCarbH (trastuzumab)-arm vergeleken met AC → D.

In de BCIRG 006-studie hadden 213/1.075 patiënten in de DCarbH (TCH)-arm, 221/1.074 patiënten in de AC → DH (AC→TH)-arm, en 217/1.073 in de AC → D (AC → T)-arm een Karnofsky performance status van ≤ 90 (80 of 90). Er werd geen voordeel in ziektevrije overleving gezien in deze subgroep van patiënten (hazardratio = 1,16, 95%-BI [0,73 - 1,83] voor DCarbH (TCH) versus AC→D (AC→T); hazardratio 0,97, 95%-BI [0,60 - 1,55] voor AC→DH (AC→TH) versus AC→D).

Aanvullend werd een post-hoc exploratieve analyse uitgevoerd van de datasets van de gecombineerde analyse van klinische studie NSABP B31/NCCTG N9831* en klinische studie BCIRG 006 waarbij voorvallen m.b.t. DFS en symptomatische cardiale voorvallen gecombineerd werden, zoals samengevat in tabel 11:

Tabel 11. Post-hoc exploratieve resultaten van de gecombineerde analyse van de klinische studies NSABP B31/NCCTG N9831* en BCIRG 006 waarbij voorvallen m.b.t. DFS en symptomatische cardiale voorvallen gecombineerd zijn weergegeven

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B31 en NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DcarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Primaire werkzaamheidsanalyse DFS hazardratio's (95%-BI) p-waarde	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
Langetermijn follow-up werkzaamheidsanalyse** DFS hazardratio's (95%-BI) p-waarde	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 (vs. AC→P) (NSABP B31 en NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Post-hoc exploratieve analyse met voorvallen m.b.t. DFS en symptomatische cardiale voorvallen Langetermijn follow-up** hazardratio's (95%-BI)	0,67 (0,60 - 0,75)	0,77 (0,66 - 0,90)	0,77 (0,66 - 0,90)

A: doxorubicine; C: cyclofosfamide; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatine; H: trastuzumab

BI = betrouwbaarheidsinterval

* Ten tijde van de definitieve analyse van de DFS. Mediane duur van de follow-up was 1,8 jaar voor de patiënten in de AC → P-arm en 2,0 jaar voor de patiënten in de AC → PH-arm.

** Mediane duur van de langetermijnfollow-up voor de gecombineerde analyses voor de klinische studies was 8,3 jaar (van 0,1 tot 12,1) voor de AC → PH-arm en 7,9 jaar (van 0,0 tot 12,2) voor de AC → P-arm. Mediane duur van de langetermijnfollow-up voor de BCIRG 006-studie was 10,3 jaar in zowel de AC → D-arm (van 0,0 tot 12,6) als de DCarbH-arm (van 0,0 tot 13,1), en 10,4 jaar (van 0,0 tot 12,7) in de AC → DH-arm.

Vroege borstkanker (neoadjuvante-adjuvante setting)

Er zijn tot op heden geen resultaten beschikbaar die de werkzaamheid van trastuzumab, toegediend met chemotherapie als adjuvante behandeling, vergelijken met de werkzaamheid in de neoadjuvante-adjuvante setting.

In de neoadjuvante-adjuvante behandelsetting is studie MO16432, een multicenter, gerandomiseerde studie, opgezet om de klinische werkzaamheid te onderzoeken van gelijktijdige toediening van trastuzumab met neoadjuvante chemotherapie, bestaande uit zowel een antracycline als een taxaan, gevolgd door adjuvante trastuzumab, met een totale behandelduur van 1 jaar. In deze studie werden patiënten geïnccludeerd met nieuw gediagnosticeerde lokaal gevorderde (stadium III) of inflammatoire EBC. Patiënten met HER2+ tumoren werden gerandomiseerd naar neoadjuvante chemotherapie gelijktijdig met neoadjuvante-adjuvante trastuzumab, of naar alleen neoadjuvante chemotherapie.

In de MO16432 studie werd trastuzumab (8 mg/kg oplaaddosis, gevolgd door 6 mg/kg onderhoudsdosis iedere 3 weken) gelijktijdig toegediend met 10 cycli neoadjuvante chemotherapie, dit als volgt:

- doxorubicine 60 mg/m² en paclitaxel 150 mg/m², om de 3 weken toegediend gedurende 3 cycli

hetgeen werd gevolgd door

- paclitaxel 175 mg/m² om de 3 weken toegediend gedurende 4 cycli

hetgeen werd gevolgd door

- CMF op dag 1 en 8, om de 4 weken gedurende 3 cycli

hetgeen na de operatie werd gevolgd door

- additionele cycli van adjuvante trastuzumab (tot een totale behandeling van 1 jaar).

De resultaten met betrekking tot de werkzaamheid van studie MO16432 zijn samengevat in tabel 12. De mediane duur van de follow-up in de trastuzumab-arm was 3,8 jaar.

Tabel 12. Werkzaamheidsresultaten van MO16432

Parameter	Chemo + trastuzumab (n = 115)	Alleen chemo (n = 116)	
Voorvalvrije overleving			Hazardratio (95%-BI)
Aantal patiënten met voorval	46	59	0,65 (0,44 - 0,96) p = 0,0275
Totale pathologische complete respons* (95%-BI)	40 % (31,0 - 49,6)	20,7 % (13,7 - 29,2)	P = 0,0014

Totale overleving			Hazardratio (95%-BI)
Aantal patiënten met voorval	22	33	0,59 (0,35 - 1,02) p = 0,0555

* gedefinieerd als de afwezigheid van elke invasieve kanker in zowel de borst als okselklieren

Een absoluut voordeel van 13 procentpunten in het voordeel van de trastuzumab-arm werd geschat uitgedrukt als een 3-jaars voorvalvrije overleving (65% versus 52%).

Gemetastaseerde maagkanker

Trastuzumab is onderzocht in een gerandomiseerd, open-label fase III-onderzoek (ToGA; BO18255) in combinatie met chemotherapie versus chemotherapie alleen.

Chemotherapie werd als volgt toegediend:

- capecitabine – 1000 mg/m² oraal tweemaal daags gedurende 14 dagen iedere 3 weken gedurende 6 cycli (avond van dag 1 tot ochtend van dag 15 van iedere cyclus).
- of
- intraveneus 5-fluorouracil – 800 mg/m²/dag als continue intraveneuze infusie gedurende 5 dagen, iedere 3 weken gegeven gedurende 6 cycli (dag 1 tot 5 van iedere cyclus).

Ieder van deze werd toegediend met:

- cisplatine – 80 mg/m² iedere 3 weken gedurende 6 cycli op dag 1 van iedere cyclus.

De werkzaamheidsresultaten uit studie BO18225 zijn weergegeven in tabel 13:

Tabel 13. Werkzaamheidsresultaten van BO18225

Parameter	FP N = 290	FP+H N = 294	HR (95%-BI)	p-waarde
Totale overleving, mediaan aantal maanden	11,1	13,8	0,74 (0,60 - 0,91)	0,0046
Progressievrije overleving, mediaan aantal maanden	5,5	6,7	0,71 (0,59 - 0,85)	0,0002
Tijd tot ziekteprogressie, mediaan aantal maanden	5,6	7,1	0,70 (0,58 - 0,85)	0,0003
Totaal responspercentage	34,5%	47,3%	1,70 ^a (1,22 - 2,38)	0,0017
Duur van de respons, mediaan aantal maanden	4,8	6,9	0,54 (0,40 - 0,73)	< 0,0001

FP+H: Fluoropyrimidine/cisplatine + trastuzumab

FP: Fluoropyrimidine/cisplatine

a Oddsratio

Patiënten werden gerekruteerd in de studie die niet eerder behandeld waren voor HER2-positief inoperabel lokaal gevorderd of terugkerend en/of gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang die niet te behandelen is met curatieve therapie. Het primaire eindpunt was totale overleving, die gedefinieerd werd als de tijd vanaf de datum van randomiseren tot de datum van overlijden als gevolg van alle mogelijke oorzaken. Op het moment van analyse waren in totaal 349 van de gerandomiseerde patiënten overleden; 182 patiënten (62,8%) in de controlearm en 167 patiënten (56,8%) in de behandelarm. De meerderheid van de sterfgevallen was het gevolg van voorvallen gerelateerd aan de onderliggende kanker.

Post-hoc subgroepanalyse wijst uit dat positieve behandelingsresultaten uitsluitend behaald worden indien de behandeling was gericht op tumoren met hogere niveaus van het HER2-eiwit (IHC2+/FISH+ of IHC3+). De mediane totale overleving voor de hoge HER2-expressiegroep was 11,8 maanden versus 16 maanden, HR 0,65 (95%-BI 0,51 - 0,83) en de mediane progressievrije overleving was 5,5 maanden versus 7,6 maanden, HR 0,64 (95%-BI 0,51 - 0,79) voor respectievelijk FP versus FP+H.

Voor totale overleving was de HR 0,75 (95%-BI 0,51 - 1,11) in de IHC2+/FISH+-groep en de HR was 0,58 (95%-BI 0,41 - 0,81) in de IHC3+/FISH+-groep.

In een exploratieve subgroepanalyse in de ToGA-studie (BO18255) werd geen duidelijk voordeel in totale overleving gezien met de toevoeging van trastuzumab bij patiënten met ECOG PS 2 bij aanvang [HR 0,96 (95%-BI 0,51 - 1,79)], niet-meetbare [HR 1,78 (95%-BI 0,87 - 3,66)] en lokaal gevorderde ziekte [HR 1,20 (95%-BI 0,29 - 4,97)].

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel in alle subgroepen van pediatrische patiënten met borst- en maagkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van trastuzumab werd onderzocht in een populatiefarmacokinetische modelanalyse waar gebruik werd gemaakt van samengevoegde data van 1.582 proefpersonen die intraveneus trastuzumab kregen, onder wie patiënten met HER2-positieve MBC, EBC, gevorderde maagkanker (AGC) of andere tumortypen, en gezonde vrijwilligers, in 18 klinische fase I-, II- en III-studies. Een twee-compartimentenmodel met parallelle lineaire en non-lineaire eliminatie van het centrale compartiment beschreef het trastuzumab concentratie-tijdsprofiel. Wegens non-lineaire eliminatie nam de totale klaring toe met afnemende concentratie. Om deze reden kan geen constante waarde voor de halfwaardetijd van trastuzumab bepaald worden. Binnen een dosisinterval neemt $t_{1/2}$ af met afnemende concentraties (zie tabel 16). Patiënten met MBC en EBC hadden vergelijkbare farmacokinetische parameters (bijvoorbeeld klaring (CL), het volume van het centrale compartiment (V_c)), en vergelijkbare populatievoorspelde blootstellingen tijdens steady state (C_{min} , C_{max} en AUC). Lineaire klaring was 0,136 l/dag voor MBC, 0,112 l/dag voor EBC en 0,176 l/dag voor AGC. De non-lineaire eliminatieparameters waren 8,81 mg/dag voor de maximale eliminatiesnelheid (V_{max}) en 8,92 mcg/ml voor de Michaelis-Menten constante (K_m) voor de MBC-, EBC- en AGC-patiënten. Het volume van het centrale compartiment was 2,62 l voor patiënten met MBC en EBC, en 3,63 l voor patiënten met AGC. In het uiteindelijke populatiefarmacokinetische model werden naast primair tumortype ook lichaamsgewicht, aspartaataminotransferase en albumine in het serum geïdentificeerd als statistisch significante covariaten die de blootstelling aan trastuzumab beïnvloeden. Echter de omvang van het effect van deze covariaten op de blootstelling aan trastuzumab suggereert dat het onwaarschijnlijk is dat deze covariaten een klinisch relevant effect hebben op trastuzumab-concentraties.

De populatievoorspelde farmacokinetische blootstellingswaarden (mediaan met 5^e – 95^e percentiel) en de waarden van de farmacokinetische parameters bij klinisch relevante concentraties (C_{max} en C_{min}) voor patiënten met MBC, EBC en AGC die behandeld waren met de goedgekeurde q1w en q3w doseringsregimes staan hieronder in tabel 14 (cyclus 1), tabel 15 (steady state) en tabel 16 (farmacokinetische parameters).

Tabel 14. Cyclus 1 - Populatievoorspelde farmacokinetische blootstellingswaarden (mediaan met 5^e – 95^e percentiel) voor intraveneuze trastuzumab-doseringsregimes bij patiënten met MBC, EBC en AGC

Regime	Primair tumortype	N	C_{min} (mcg/ml)	C_{max} (mcg/ml)	AUC _{0-21 dagen} (mcg.dag/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MBC	805	28,7 (2,9 - 46,3)	182 (134 - 280)	1.376 (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 +	MBC	805	37,4	76,5	1.073

2 mg/kg qw			(8,7 - 58,9)	(49,4 - 114)	(597 - 1.584)
	EBC	390	38,9 (25,3 - 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1.074 (783 - 1.502)

Tabel 15. Steady state - Populatievoorspelde farmacokinetische blootstellingswaarden (mediaan met 5^e – 95^e percentiel) voor intraveneuze trastuzumab-doseringsregimes bij patiënten met MBC, EBC en AGC

Regime	Primair tumortype	N	C _{min,ss} * (mcg/ml)	C _{max,ss} ** (mcg/ml)	AUC _{ss,0-21 dagen} (mcg.dag/ml)	Tijd tot steady state*** (weken)
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)	1.338 (557 - 2.875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	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} tijdens steady state

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

*** tijd tot 90% van steady state

Tabel 16. Populatievoorspelde waarden van farmacokinetische parameters tijdens steady state voor intraveneuze trastuzumab-doseringsregimes bij patiënten met MBC, EBC en AGC

Regime	Primair tumortype	N	Totale CL-spreiding C _{max, ss} tot C _{min, ss} (l/dag)	t½ spreiding van C _{max, ss} tot C _{min, ss} (dag)
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 qw	MBC	805	0,213 - 0,259	17,2 - 20,4
	EBC	390	0,184 - 0,221	19,7 - 23,2

Trastuzumab “wash-out”

De wash-outperiode van trastuzumab is onderzocht na q1w of q3w intraveneuze toediening, gebruikmakend van het populatiefarmacokinetische model. De resultaten van deze simulaties geven aan dat ten minste 95% van de patiënten na 7 maanden concentraties zal bereiken die lager zijn dan 1 mcg/ml (ongeveer 3% van de populatievoorspelde C_{min, ss} of ongeveer 97% wash-out).

Circulerend vrij HER2-extracellulair domein (ECD)

De exploratieve analyses van covariaten waarbij slechts informatie van een subset van de patiënten werd gebruikt, suggereerden dat patiënten met hogere concentraties van vrij HER2-ECD een snellere non-lineaire klaring hadden (lagere K_m) (P < 0,001). Er was een correlatie tussen vrij antigeen en SGOT/ASAT-niveaus (aspartaataminotransferase); een deel van het effect van vrij antigeen op de klaring zou verklaard kunnen worden door SGOT/ASAT-niveaus.

De uitgangswaarden van vrij HER2-ECD die geobserveerd waren in mgC-patiënten waren vergelijkbaar met de waarden die gezien werden in patiënten met MBC en patiënten met EBC en er werd geen duidelijk effect gezien op de klaring van trastuzumab.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In studies tot 6 maanden bleek geen aanwijzing voor acute of aan meervoudige doses gerelateerde toxiciteit, of reproductietoxiciteit in studies met betrekking tot teratologie, vrouwelijke vruchtbaarheid of toxiciteit in de late zwangerschap/placentapassage. Trastuzumab is niet genotoxisch. Een studie met trehalose, een belangrijke hulpstof in de formulering, toonde geen enkele toxiciteit aan. Er zijn geen langlopende dierstudies uitgevoerd om het carcinogeen potentieel van trastuzumab vast te stellen of om de effecten op de mannelijke vruchtbaarheid te bepalen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
L-histidinehydrochloridemonohydraat
 α,α -trehalosedihydraat
polysorbaat 20 (E 432)**

**Dit medicijn bevat 0,6 mg polysorbaat 20 in elke 150 mg /injectieflaconl (21 mg/ml). Dit komt overeen met 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd of verdund worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

Niet verdunnen met glucoseoplossingen omdat deze aggregatie van het eiwit veroorzaken.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar.

Aseptische reconstitutie en verdunning

Na aseptische reconstitutie met steriel water voor injectie is de gereconstitueerde oplossing fysisch en chemisch gedurende 48 uur stabiel bij 2 °C – 8 °C.

Na aseptische verdunning in zakken van polyvinylchloride, polyethyleen of polypropyleen met 9 mg/ml natriumchloride (0,9%) oplossing voor injectie is de chemische en fysische stabiliteit van trastuzumab aangetoond gedurende 48 uur bij 5 °C $\pm$ 3 °C en 30 °C $\pm$ 2 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moeten de gereconstitueerde oplossing en de trastuzumab-infusieoplossing onmiddellijk gebruikt worden. Als deze niet onmiddellijk worden gebruikt zijn de bewaartijden en omstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker, en zijn deze normaliter niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij reconstitutie en verdunning hebben plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

De gereconstitueerde oplossing niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geopende geneesmiddel, zie rubrieken 6.3 en 6.6.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén 15 ml injectieflacon van helder type I-glas met een butylrubber stop gelamineerd met een fluorohars film bevat 150 mg trastuzumab.

Elke verpakking bevat één injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dazublys intraveneus wordt geleverd in steriele, conserveringsmiddel- en pyrogeenvrije injectieflacons voor eenmalig gebruik.

Er moet een geschikte aseptische techniek gebruikt worden voor reconstitutie en verdunning. De nodige zorg is vereist om de steriliteit van de bereide oplossingen te garanderen. Aangezien het geneesmiddel geen enkel antimicrobieel conserveringsmiddel of bacteriostatische middelen bevat moet een aseptische techniek gebruikt worden.

Aseptische bereiding, hantering en opslag:

Aseptisch handelen moet gewaarborgd worden tijdens het bereiden van de infusie. Bereiding moet:

- uitgevoerd worden onder aseptische condities door getraind personeel in lijn met bereidingsrichtlijnen, voornamelijk met betrekking tot de aseptische bereiding van parenterale producten.
- gedaan worden in een laminaire flowkast of biologische veiligheidskast, gebruikmakend van de standaard voorzorgen voor veilig werken met intraveneuze middelen.
- gevolgd worden door een geschikte opslag van de bereide oplossing voor intraveneuze infusie om handhaving van aseptische condities te garanderen.

Elke injectieflacon Dazublys wordt gereconstitueerd met 7,2 ml steriel water voor injectie (niet meegeleverd). Het gebruik van andere oplosmiddelen voor reconstitutie moet worden vermeden.

Dit resulteert in een oplossing van 7,4 ml voor enkelvoudig gebruik met bij benadering 21 mg/ml trastuzumab met een pH van ongeveer 6,0. Een volume-overmaat van 4% waarborgt dat de aangegeven dosis van 150 mg uit elke injectieflacon kan worden opgetrokken.

Gedurende de reconstitutie moet Dazublys zorgvuldig behandeld worden. Het veroorzaken van overmatige schuimvorming tijdens de reconstitutie of het schudden van de gereconstitueerde oplossing kan problemen geven bij het optrekken van de hoeveelheid trastuzumab uit de injectieflacon.

De gereconstitueerde oplossing mag niet worden ingevroren.

Instructies voor aseptische reconstitutie:

- 1) Gebruik een steriele injectiespuit en injecteer langzaam 7,2 ml steriel water voor injectie in de injectieflacon met gelyofiliseerd trastuzumab, waarbij de straal rechtstreeks op het gelyofiliseerd poeder wordt gericht.
- 2) Draai de injectieflacon zachtjes rond om de reconstitutie te bevorderen. NIET SCHUDDEN!

Lichte schuimvorming bij het reconstitueren is niet ongevoel. Laat de injectieflacon gedurende ongeveer 5 minuten stil staan. Het gereconstitueerde trastuzumab resulteert in een kleurloze tot lichtgele heldere oplossing en moet volstrekt vrij zijn van zichtbare partikels.

Instructies voor aseptische verdunning van de oplossing na reconstitutie

Bepaal het benodigde volume van de oplossing:

- gebaseerd op een oplaaddosis van 4 mg trastuzumab/kg lichaamsgewicht of een wekelijkse vervolgdosis van 2 mg trastuzumab/kg lichaamsgewicht:

Volume (ml) = $\frac{\text{Lichaamsgewicht (kg)} \times \text{dosis (4 mg/kg voor oplaaddosis of 2 mg/kg voor onderhoudsdosis)}}{21 \text{ (mg/ml, concentratie van de gereconstitueerde oplossing)}}$

- gebaseerd op een oplaaddosis van 8 mg trastuzumab/kg lichaamsgewicht of een 3-wekelijkse vervolgdosis van 6 mg trastuzumab/kg lichaamsgewicht:

Volume (ml) = $\frac{\text{Lichaamsgewicht (kg)} \times \text{dosis (8 mg/kg voor oplaaddosis of 6 mg/kg voor onderhoudsdosis)}}{21 \text{ (mg/ml, concentratie van de gereconstitueerde oplossing)}}$

De vereiste hoeveelheid oplossing moet opgetrokken worden uit de injectieflacon met een steriele naald en spuit en toegevoegd aan een infusiezak met 250 ml 0,9% natriumchloride-oplossing. Gebruik geen glucosebevattende oplosmiddelen (zie rubriek 6.2). Om schuimvorming te vermijden moet ter vermenging van de oplossing de infusiezak zachtjes omgekeerd worden.

Parenterale geneesmiddelen dienen vóór toediening visueel te worden gecontroleerd op zichtbare deeltjes en verkleuring.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Er zijn geen onverenigbaarheden waargenomen tussen trastuzumab en zakken van polyvinylchloride, polyethyleen of polypropyleen. Infusiezakken gebruikt voor toediening van het eindproduct van trastuzumab moeten DEHP-vrij zijn.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prague 9,
Tsjechische Republiek.

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1949/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Dazublys 150 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
trastuzumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 150 mg trastuzumab. Na reconstitutie bevat 1 ml concentraat 21 mg trastuzumab. Te reconstitueren met 7,2 ml steriel water voor injectie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

L-histidinehydrochloridemonohydraat, L-histidine, polysorbaat 20 (E 432), α,α -trehalosedihydraat.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneuze infusie na reconstitutie en verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
De gereconstitueerde oplossing niet in de vriezer bewaren.
De verpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Ongebruikt gedeelte weggooien.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prague 9,
Tsjechische Republiek.

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1949/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Niet schudden na reconstitutie.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor het niet opnemen van braille geaccepteerd.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Dazublys 150 mg poeder voor concentraat
trastuzumab
Alleen voor intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Dazublys 150 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie trastuzumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Dazublys en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Dazublys en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dazublys bevat de werkzame stof trastuzumab, een monoklonaal antilichaam. Monoklonale antilichamen binden aan specifieke eiwitten of antigenen. Trastuzumab is ontwikkeld om selectief te binden aan een antigeen dat humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2) wordt genoemd. HER2 bevindt zich in grote aantallen op het oppervlak van sommige kankercellen waar het hun groei bevordert. Wanneer trastuzumab zich bindt aan HER2, stopt het de groei van deze cellen, waardoor zij afsterven.

Uw arts kan Dazublys voorschrijven voor de behandeling van borst- en maagkanker:

- als u vroege borstkanker heeft, met hoge niveaus van een eiwit dat HER2 wordt genoemd;
- als u uitgezaaide borstkanker heeft (borstkanker die zich heeft verspreid voorbij de oorspronkelijke tumor) met hoge niveaus van HER2. Trastuzumab kan worden voorgeschreven in combinatie met de chemotherapiegeneesmiddelen paclitaxel of docetaxel als de eerste behandeling van uitgezaaide borstkanker of het kan afzonderlijk worden voorgeschreven als andere behandelingen niet effectief blijken te zijn. Het wordt ook gebruikt in combinatie met geneesmiddelen die aromataseremmers genoemd worden, bij patiënten met hoge niveaus van HER2- en hormoonreceptor-positieve uitgezaaide borstkanker (kanker die gevoelig is voor de aanwezigheid van vrouwelijke geslachtshormonen);
- als u uitgezaaide maagkanker heeft met hoge niveaus van HER2, wanneer het in combinatie gebruikt wordt met capecitabine of 5-fluorouracil en cisplatine, andere geneesmiddelen voor de behandeling van kanker.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor trastuzumab, muriene (muizen) eiwitten, of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft in rusttoestand ernstige ademhalingsproblemen als gevolg van uw kanker of u heeft zuurstoftoediening nodig.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Uw arts zal uw behandeling nauwgezet controleren.

Hartonderzoeken

Behandeling met Dazublys alleen of samen met een taxaan kan het hart beïnvloeden, met name als u eerder een antracycline heeft gebruikt (taxanen en antracyclines zijn twee andere geneesmiddelen die gebruikt worden om kanker te behandelen). De effecten kunnen matig ernstig tot ernstig zijn en kunnen de dood tot gevolg hebben. Om deze reden wordt uw hartfunctie gecontroleerd vóór, tijdens (elke 3 maanden) en (tot 2 tot 5 jaar) na de behandeling met Dazublys. Als u verschijnselen ontwikkelt van hartfalen (onvoldoende rondpompen van bloed door het hart) kan uw hartfunctie vaker gecontroleerd worden (elke 6 tot 8 weken). U kunt behandeld worden voor hartfalen of uw behandeling met Dazublys kan gestopt worden.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt toegediend:

- als u hartfalen, een ziekte van de kransslagaders, een aandoening aan de hartklep (hartgeruis) of hoge bloeddruk heeft gehad, of geneesmiddelen heeft gebruikt of nog steeds gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk;
- als u een geneesmiddel dat doxorubicine of epirubicine heet (geneesmiddelen die gebruikt worden om kanker te behandelen) gebruikt of heeft gebruikt. Deze geneesmiddelen (of andere antracyclines) kunnen schade aan de hartspier veroorzaken en verhogen het risico op hartproblemen met Dazublys;
- als u last heeft van kortademigheid, met name als u momenteel een taxaan gebruikt. Dazublys kan ademhalingsproblemen veroorzaken, vooral wanneer u het voor de eerste keer toegediend krijgt. Dit kan ernstiger zijn wanneer u al last heeft van benauwdheid. Patiënten met ernstige ademhalingsproblemen voor aanvang van de behandeling zijn in zeer zeldzame gevallen overleden toen zij Dazublys toegediend kregen;
- als u in het verleden eerder behandeld bent voor kanker.

Wanneer u Dazublys toegediend krijgt samen met een ander geneesmiddel om kanker te behandelen zoals paclitaxel, docetaxel, een aromataseremmer, capecitabine, 5-fluorouracil of cisplatine, moet u ook de bijsluiters van deze producten lezen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dazublys wordt niet aanbevolen voor iedereen onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Dazublys nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Het kan tot 7 maanden duren voordat Dazublys uit het lichaam verwijderd is. Daarom moet u uw arts, apotheker of verpleegkundige vertellen dat u Dazublys heeft gekregen als u begint met nieuwe geneesmiddelen binnen 7 maanden nadat u gestopt bent met de behandeling met Dazublys.

21 Zwangerschap

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt.
- U moet effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Dazublys en tot ten minste 7 maanden nadat de behandeling is beëindigd.
- Uw arts zal u adviseren over de risico's en de voordelen van het gebruik van Dazublys tijdens de zwangerschap. In zeldzame gevallen is bij zwangere vrouwen die trastuzumab gebruiken een afname waargenomen van de hoeveelheid vruchtwater waarin de baby zich in de baarmoeder bevindt. Dit kan schadelijk zijn voor uw baby in de baarmoeder en wordt in verband gebracht met het niet volledig ontwikkelen van de longen, met als gevolg het overlijden van de baby.

Borstvoeding

U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Dazublys en gedurende 7 maanden na de laatste dosis Dazublys, aangezien u Dazublys via de moedermelk aan uw baby door kunt geven. Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dazublys kan een effect hebben op uw rijvaardigheid of op uw vermogen machines te bedienen. Rijd geen auto en gebruik geen machines als u tijdens de behandeling last heeft van duizeligheid, slaperigheid, rillingen of koorts en wacht totdat deze verschijnselen zijn verdwenen.

Natrium

Dazublys bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen natriumvrij is.

Polysorbaat 20

Dit medicijn bevat 0,6 mg polysorbaat 20 in elke 150 mg/injectieflacon (21 mg/ml). Dit komt overeen met 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?

Voordat u start met de behandeling zal uw arts de hoeveelheid HER2 in uw tumor bepalen. Alleen patiënten met een grote hoeveelheid HER2 zullen behandeld worden met Dazublys. Dazublys mag alleen worden toegediend door een arts of een verpleegkundige. Uw arts zal een voor u geschikte dosering en een voor u geschikt behandelingsschema voorschrijven. De dosering van Dazublys hangt af van uw lichaamsgewicht.

De eerste dosis van uw behandeling wordt gedurende 90 minuten toegediend en u wordt ondertussen geobserveerd door een zorgverlener voor het geval u bijwerkingen krijgt. Als de aanvangsdosis goed wordt verdragen, kunnen de daarop volgende doses gedurende 30 minuten worden toegediend (zie rubriek 2 onder "Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?"). Het aantal infusies dat u zult krijgen hangt af van hoe goed u reageert op de behandeling. Uw arts zal dit met u bespreken.

Dazublys wordt toegediend als een infusie in een ader (intraveneuze infusie, druppelinfuus); deze intraveneuze vorm van het geneesmiddel is niet voor subcutaan (onderhuids) gebruik en mag alleen als intraveneuze infusie worden toegediend.

Om medicatiefouten te voorkomen is het belangrijk om de injectieflaconetiketten te controleren, om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel dat bereid en toegediend wordt Dazublys (trastuzumab) is en niet een ander middel dat trastuzumab bevat (bijv. trastuzumab-emtansine of trastuzumab-deruxtecan).

Voor vroege borstkanker, uitgezaaide borstkanker en uitgezaaide maagkanker wordt Dazublys elke 3 weken toegediend. Dazublys kan ook eenmaal per week worden gegeven voor uitgezaaide borstkanker.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van dit middel zonder eerst te overleggen met uw arts. Alle doses moeten elke week of elke drie weken op het juiste tijdstip worden toegediend (afhankelijk van het doseerschema). Dit zorgt ervoor dat uw geneesmiddel zo goed mogelijk werkt.

Het kan tot 7 maanden duren voordat Dazublys uit uw lichaam is verwijderd. Daarom kan uw arts beslissen om uw hartfunctie te blijven controleren, zelfs als uw behandeling al is beëindigd.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddelbijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn en tot ziekenhuisopname leiden.

Tijdens een Dazublys-infusie kunnen rillingen, koorts en andere griepachtige verschijnselen optreden. Deze komen zeer vaak voor (bij meer dan 1 op de 10 gebruikers).

Andere verschijnselen die met de infusie samenhangen zijn: misselijkheid, braken, pijn, toegenomen spierspanning en beven, hoofdpijn, duizeligheid, ademhalingsproblemen, hoge of lage bloeddruk, hartritmestoornissen (hartkloppingen, hartfibrilleren of onregelmatige hartslag), zwelling van het gezicht en lippen, huiduitslag en gevoel van vermoeidheid.

Enkele van deze verschijnselen kunnen ernstig zijn en sommige patiënten zijn overleden (zie rubriek 2 onder “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).

Deze effecten treden voornamelijk op bij de eerste intraveneuze infusie (een zogenaamd druppelinfuus, toegediend in uw ader) en tijdens de eerste paar uren na het begin van de infusie. Ze zijn gewoonlijk tijdelijk van aard. Een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg zal toezicht op u houden tijdens de infusie en gedurende ten minste zes uur na het begin van de eerste infusie, en twee uur na het begin van de daaropvolgende infusies. Als bij u een reactie ontstaat, zal de infusie vertraagd of gestopt worden en is het mogelijk dat u behandeld wordt om de bijwerkingen tegen te gaan. De infusie kan weer worden hervat als de verschijnselen verbeteren.

Soms treden de verschijnselen meer dan 6 uur na het begin van de infusie op. Als dit bij u gebeurt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Soms kunnen de verschijnselen verbeteren om daarna weer te verergeren.

Ernstige bijwerkingen

Op ieder moment tijdens de behandeling met Dazublys kunnen er andere bijwerkingen optreden, die niet enkel gerelateerd zijn aan een infusie.

Neem onmiddellijk contact op met een arts of verpleegkundige als u een van de onderstaande bijwerkingen krijgt:

- Er kunnen tijdens de behandeling en soms nadat de behandeling is gestopt problemen met het hart optreden en deze kunnen ernstig zijn. Deze omvatten verzwakking van de hartspier, wat mogelijk leidt tot hartfalen, ontsteking van het hartzakje en hartritmestoornissen. Dit kan leiden tot verschijnselen als kortademigheid (waaronder ook ernstige benauwdheid tijdens de nacht),

hoest, vasthouden van vocht (zwellen) in de benen of armen en hartkloppingen (palpitaties: hartfibrilleren of onregelmatige hartslag) (zie rubriek 2 onder “Hartonderzoeken”).

Uw arts zal uw hart regelmatig controleren tijdens en na de behandeling, maar u moet het uw arts onmiddellijk vertellen als u een van bovenstaande verschijnselen ervaart.

- Tumorlyssyndroom (een aantal complicaties van de stofwisseling die kunnen optreden na de behandeling van kanker. Dit wordt gekenmerkt door hoge waarden in het bloed van kalium en fosfaat en lage waarden in het bloed van calcium). De verschijnselen kunnen nierproblemen (zwakte, kortademigheid, vermoeidheid en verwardheid), hartproblemen (hartfibrilleren of een onregelmatige hartslag die versneld of vertraagd is), toevallen, braken of diarree en tintelingen in de mond, handen of voeten omvatten.

Als u een van bovenstaande verschijnselen ervaart als uw behandeling met Dazublys is beëindigd, moet u uw arts raadplegen en vertellen dat u eerder bent behandeld met Dazublys.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen van trastuzumab: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- infecties
- diarree
- verstopping (obstipatie)
- zuurbranden (dyspepsie)
- vermoeidheid
- huiduitslag
- pijn op de borst
- buikpijn
- gewrichtspijn
- lage aantallen rode bloedcellen en witte bloedcellen (die helpen bij het bestrijden van infecties), soms gepaard gaand met koorts
- spierpijn
- bindvliesontsteking van het oog
- waterige ogen
- neusbloedingen
- loopneus
- haaruitval
- bevingen
- opvliegers
- duizeligheid
- nagelaandoeningen
- gewichtsverlies
- gebrek aan eetlust
- slapeloosheid (insomnia)
- smaakverandering
- verminderd aantal bloedplaatjes
- blauwe plekken
- gevoelloosheid of tintelend gevoel in de vingers en tenen, dat zich soms kan uitbreiden naar overige delen van de armen en benen
- roodheid, zwellen en zweren in uw mond en/of keel
- pijn, zwellen, roodheid en tintelingen in uw handen en/of voeten
- kortademigheid
- hoofdpijn
- hoest
- braken
- misselijkheid

Vaak voorkomende bijwerkingen van trastuzumab: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- allergische reacties
- keelontsteking
- blaas- en huidinfecties
- ontsteking van de borst
- ontsteking van de lever
- nieraandoeningen
- verhoogde spierspanning (hypertonie)
- pijn in de armen en/of benen
- jeukende huiduitslag
- slaperigheid (somnolentie)
- aambeien
- jeuk
- droge mond en huid
- droge ogen
- zweten
- gevoel van zwakte en onwel zijn
- angstgevoelens
- depressie
- astma
- infectie van de longen
- longaandoeningen
- rugpijn
- nekpijn
- botpijn
- acne
- krampen in de benen

Soms voorkomende bijwerkingen van trastuzumab: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- doofheid
- bobbelige huiduitslag
- piepende ademhaling
- ontsteking of littekenvorming in de longen

Zelden voorkomende bijwerkingen van trastuzumab: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers

- geelzucht
- een heftige reactie van uw lichaam door een erge allergie (anafylactische reacties)

Andere bijwerkingen die zijn gemeld bij het gebruik van trastuzumab: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- abnormale of verstoorde bloedstolling
- hoge kaliumwaarden
- zwelling of bloeding achter de ogen
- shock
- abnormaal hartritme
- ademnood
- ademhalingsfalen
- acute ophoping van vocht in de longen
- acute vernauwing van de luchtwegen

- abnormaal lage zuurstofniveaus in het bloed
- problemen met ademen bij platliggen
- leverschade/-falen
- zwelling van het gezicht, de lippen en keel
- nierfalen
- abnormaal lage vloeistofniveaus rond de baby in de baarmoeder
- onderontwikkeling van de longen van de baby in de baarmoeder
- abnormale ontwikkeling van de nieren van de baby in de baarmoeder

Sommige bijwerkingen die bij u optreden, kunnen een gevolg zijn van de onderliggende kanker. Wanneer u Dazublys in combinatie met chemotherapie ontvangt, kunnen enkele bijwerkingen ook een gevolg zijn van de chemotherapie.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u bijwerkingen krijgt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden **via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Dazublys zal worden bewaard door de zorgverleners in het ziekenhuis of de kliniek.

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket van de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- De ongeopende injectieflacon moet bewaard worden in de koelkast (2 °C – 8 °C).
- De gereconstitueerde oplossing mag niet in de vriezer bewaard worden.
- Oplossingen voor infusie moeten onmiddellijk na verdunning worden gebruikt. Als deze niet onmiddellijk worden gebruikt zijn de bewaartijden en omstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker, en zijn deze normaliter niet langer dan 48 uur bij 2 °C tot 8 °C.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u vóór toediening merkt dat het zichtbare deeltjes bevat of verkleurd is.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is trastuzumab. Elke injectieflacon bevat 150 mg trastuzumab, dat opgelost moet worden in 7,2 ml water voor injectie. De ontstane oplossing bevat ongeveer 21 mg/ml trastuzumab.
- De andere stoffen in dit middel zijn L-histidinehydrochloridemonohydraat, L-histidine, α,α -trehalosedihydraat, polysorbaat 20 (E 432).
- Dit medicijn bevat 0,6 mg polysorbaat 20 in elke 150 mg/injectieflacon (21 mg/ml). Dit komt overeen met 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

Hoe ziet trastuzumab eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Trastuzumab is een poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie, dat wordt geleverd in een glazen injectieflacon met een rubberen stop die 150 mg trastuzumab bevat. Het poeder is een witte tot lichtgele pellet. Elke verpakking bevat 1 injectieflacon met poeder.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prague 9,
Tsjechische Republiek.

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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	

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>. Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Dazublys intraveneus wordt geleverd als steriele, conserveringsmiddel- en pyrogeenvrije injectieflacons voor eenmalig gebruik.

Om medicatiefouten te voorkomen is het belangrijk om de injectieflaconetiketten te controleren, om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel dat bereid en toegediend wordt Dazublys is en niet een ander trastuzumab-bevattend product (bijv. trastuzumab-emtansine of trastuzumab-deruxtecan).

Bewaar het geneesmiddel altijd in de gesloten originele verpakking bij een temperatuur van 2 °C – 8 °C in de koelkast.

Geschikte aseptische technieken moeten gebruikt worden voor de reconstitutie en verdunning. De nodige zorg is vereist om de steriliteit van de bereide oplossingen te garanderen. Aangezien het geneesmiddel geen enkel antimicrobieel conserveringsmiddel of bacteriostatische middelen bevat moet een aseptische techniek gebruikt worden.

Een injectieflacon Dazublys aseptisch gereconstitueerd met steriel water voor injecties (niet meegeleverd) is na reconstitutie gedurende 48 uur chemisch en fysisch stabiel bij 2 °C – 8 °C en mag niet worden ingevroren.

Na aseptische verdunning in zakken van polyvinylchloride, polyethyleen of polypropyleen met 9 mg/ml natriumchloride (0,9%) oplossing voor injectie is de chemische en fysische stabiliteit van trastuzumab aangetoond gedurende 48 uur bij 5 °C ± 3 °C en 30 °C ± 2 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moeten de gereconstitueerde oplossing en de trastuzumab-infusieoplossing onmiddellijk gebruikt worden. Als deze niet onmiddellijk worden gebruikt zijn de

bewaartijden en omstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker, en zijn deze normaliter niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij reconstitutie en verdunning hebben plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Aseptische bereiding, hantering en opslag:

Aseptisch handelen moet gewaarborgd worden tijdens het bereiden van de infusie. Bereiding moet:

- uitgevoerd worden onder aseptische condities door getraind personeel in lijn met bereidingsrichtlijnen, voornamelijk met betrekking tot de aseptische bereiding van parenterale producten.
- gedaan worden in een laminaire flowkast of biologische veiligheidskast, gebruikmakend van de standaard voorzorgen voor veilig werken met intraveneuze middelen.
- gevolgd worden door een geschikte opslag van de bereide oplossing voor intraveneuze infusie om handhaving van aseptische condities te garanderen.

Elke injectieflacon Dazublys wordt gereconstitueerd met 7,2 ml water voor injectie (niet meegeleverd). Het gebruik van andere oplosmiddelen voor reconstitutie moet worden vermeden. Dit resulteert in een oplossing van 7,4 ml voor enkelvoudig gebruik met bij benadering 21 mg/ml trastuzumab. Een volume-overmaat van 4% waarborgt dat de aangegeven dosis van 150 mg uit elke injectieflacon kan worden opgetrokken.

Gedurende de reconstitutie moet Dazublys zorgvuldig behandeld worden. Het veroorzaken van overmatige schuimvorming tijdens de reconstitutie of het schudden van de gereconstitueerde oplossing kan problemen geven bij het optrekken van de hoeveelheid trastuzumab uit de injectieflacon.

Instructies voor reconstitutie:

- 1) Gebruik een steriele injectiespuit en injecteer langzaam 7,2 ml steriel water voor injectie in de injectieflacon met gelyofiliseerd Dazublys, waarbij de straal rechtstreeks op het gelyofiliseerd poeder wordt gericht.
- 2) Draai de injectieflacon zachtjes rond om de reconstitutie te bevorderen. NIET SCHUDDEN!

Lichte schuimvorming bij het reconstitueren is niet ongevoel. Laat de injectieflacon gedurende ongeveer 5 minuten stil staan. Het gereconstitueerde Dazublys resulteert in een kleurloze tot lichtgele heldere oplossing en moet volstrekt vrij zijn van zichtbare partikels.

Bepaal het benodigde volume van de oplossing:

- gebaseerd op een oplaaddosis van 4 mg trastuzumab/kg lichaamsgewicht of een wekelijkse vervolgdosis van 2 mg trastuzumab/kg lichaamsgewicht:

Volume (ml) = $\frac{\text{Lichaamsgewicht (kg)} \times \text{dosis (4 mg/kg voor oplaaddosis of 2 mg/kg voor onderhoudsdosis)}}{21 \text{ (mg/ml, concentratie van de gereconstitueerde oplossing)}}$

- gebaseerd op een oplaaddosis van 8 mg trastuzumab/kg lichaamsgewicht of een 3-wekelijkse vervolgdosis van 6 mg trastuzumab/kg lichaamsgewicht:

Volume (ml) = $\frac{\text{Lichaamsgewicht (kg)} \times \text{dosis (8 mg/kg voor oplaaddosis of 6 mg/kg voor onderhoudsdosis)}}{21 \text{ (mg/ml, concentratie van de gereconstitueerde oplossing)}}$

De vereiste hoeveelheid oplossing moet opgetrokken worden uit de injectieflacon met een steriele naald en spuit en toegevoegd worden aan een zakken van polyvinylchloride, polyethyleen of polypropyleen met 250 ml 0,9% natriumchloride-oplossing. Gebruik geen oplosmiddelen die glucose bevatten. Om schuimvorming te vermijden moet ter vermenging van de oplossing de infusiezak zachtjes omgekeerd worden. Voorafgaand aan toediening dienen parenterale oplossingen visueel geïnspecteerd te worden op partikels en verkleuring. Zodra de infusie is bereid, moet deze onmiddellijk worden toegediend. Na aseptische verdunning mag de oplossing gedurende 48 uur worden bewaard bij 5 °C ± 3 °C en 30 °C ± 2 °C.

