

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dazublys 150 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass inneholder 150 mg trastuzumab, et humanisert IgG1 monoklonalt antistoff produsert av mammalsk (kinesisk hamsterovarie) celle-suspensjonskultur og renses ved affinitet og ionutvekslingskromatografi, inkludert spesifikk viral inaktivering og renseprosedyrer.

Ferdig tilberedt oppløsning med Dazublys inneholder 21 mg/ml trastuzumab.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat)

Hvitt til svakt gul farget frysetørket pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Brystkreft

Metastatisk brystkreft

Dazublys er indisert til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv metastatisk brystkreft (MBC):

- som monoterapi i behandling av pasienter som har fått minst to kjemoterapiregimer mot metastasert sykdom. Tidligere kjemoterapi må ha omfattet minst et antracyklinderivat og et taksan, med mindre slik behandling er uegnet. Hormonreseptorpositive pasienter må også ha vist negativ respons på hormonterapi, med mindre slik behandling er uegnet.
- i kombinasjon med paklitaksel til behandling av pasienter som ikke har fått kjemoterapi mot metastatisk sykdom og når antracyklinbehandling er uegnet.
- i kombinasjon med docetaksel til behandling av pasienter som ikke har fått kjemoterapi mot metastatisk sykdom.
- i kombinasjon med en aromatasehemmer for behandling av postmenopausale pasienter med hormonreseptorpositiv metastatisk brystkreft som tidligere ikke er behandlet med trastuzumab.

Brystkreft i tidlig stadium

Dazublys er indisert til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv brystkreft i tidlig stadium (EBC):

- etter kirurgi, kjemoterapi (neoadjuvant eller adjuvant) og stråleterapi (hvis aktuelt) (se pkt. 5.1).
- etter adjuvant kjemoterapi med doksorubicin og cyklofosamid, i kombinasjon med paklitaksel eller docetaksel.
- i kombinasjon med adjuvant kjemoterapi som består av docetaksel og karboplatin.
- i kombinasjon med neoadjuvant kjemoterapi etterfulgt av adjuvant Dazublys-behandling, for lokalavansert (inkludert inflammatorisk) sykdom eller tumor > 2 cm i diameter (se pkt. 4.4 og 5.1).

Dazublys skal kun brukes hos pasienter med metastatisk eller tidlig brystkreft der tumor enten har HER2-overuttrykk eller HER2-genamplifisering, bestemt med en nøyaktig og validert målemetode (se pkt. 4.4 og 5.1).

Metastatisk ventrikkelkreft

Dazublys i kombinasjon med kapecitabin eller 5-fluorouracil og cisplatin er indisert til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv metastatisk adenokarsinom i ventrikkelen eller den gastroesofageale overgangen, som tidligere ikke har fått behandling for sin metastatiske sykdom.

Dazublys skal kun brukes hos pasienter med metastatisk ventrikkelkreft der tumor har HER2-overuttrykk, definert som IHC2 + og med et bekreftende SISH- eller FISH-resultat, eller med et IHC 3 + resultat. Nøyaktige og validerte analysemetoder skal benyttes (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

HER2-testing er obligatorisk før behandling starter (se pkt. 4.4 og 5.1). Trastuzumab-behandling bør bare igangsettes av lege med erfaring fra behandling med cytotoksisk kjemoterapi (se pkt. 4.4), og bør kun administreres av helsepersonell.

Dazublys intravenøs formulering er ikke beregnet til subkutan administrasjon og skal kun administreres via en intravenøs infusjon.

Hvis en alternativ administrasjonsmåte er nødvendig, bør andre trastuzumab-produkter som tilbyr et slikt alternativ brukes.

For å unngå medisineringsfeil er det viktig å sjekke etiketten på hetteglasset for å sikre at legemidlet som tilberedes og administreres er Dazublys (trastuzumab), og ikke et annet legemiddel som inneholder trastuzumab (f.eks. trastuzumabemtansin eller trastuzumabderukstekan).

Dosering

Metastatisk brystkreft

Dosering hver tredje uke

Anbefalt startdose er 8 mg/kg kroppsvekt. Anbefalt vedlikeholdsdose ved hver tredje uke er 6 mg/kg kroppsvekt, med start tre uker etter startdosen.

Ukentlig dosering

Anbefalt startdose av trastuzumab er 4 mg/kg kroppsvekt. Anbefalt ukentlig vedlikeholdsdose med trastuzumab er 2 mg/kg kroppsvekt, med start én uke etter startdosen.

Administrasjon ved kombinasjon med paklitaksel eller docetaksel

I de pivotale studiene (H0648g, M77001) ble paklitaksel eller docetaksel administrert dagen etter første dose med trastuzumab (for dosering, se preparatomtale (SPC) for paklitaksel eller docetaksel) og umiddelbart etter påfølgende trastuzumabdoser, dersom foregående trastuzumabdose ble godt tolerert.

Administrasjon ved kombinasjon med en aromatasehemmer

I den pivotale studien (BO16216) ble trastuzumab og anastrozol administrert på dag 1. Det var ingen restriksjoner på tidspunkt for administrasjon av trastuzumab og anastrozol i forhold til hverandre (for informasjon om dosering, se preparatomtalen (SPC) for anastrozol eller andre aromatasehemmere).

Brystkreft i tidlig stadium

Dosering hver tredje uke og hver uke

Ved dosering hver tredje uke er den anbefalte startdosen av trastuzumab 8 mg/kg kroppsvekt. Anbefalt vedlikeholdsdose med trastuzumab gitt hver tredje uke er 6 mg/kg kroppsvekt, med start tre uker etter startdosen.

Ved ukentlig dosering (startdose på 4 mg/kg etterfulgt av 2 mg/kg hver uke) i kombinasjon med paklitaksel, etter doksorubicin og cyklofosfamid kjemoterapi.

Se pkt. 5.1 for dosering av kjemoterapikombinasjoner.

Metastatisk ventrikkeltkreft

Dosering hver tredje uke

Anbefalt startdose er 8 mg/kg kroppsvekt. Anbefalt vedlikeholdsdose gitt hver tredje uke er 6 mg/kg kroppsvekt, med start tre uker etter startdosen.

Brystkreft og ventrikkeltkreft

Behandlingsvarighet

Pasienter med metastatisk brystkreft eller metastatisk ventrikkeltkreft bør behandles med trastuzumab til sykdomsprogresjon. Pasienter med brystkreft i tidlig stadium bør behandles med trastuzumab i 1 år eller til sykdomsresidiv, alt etter hva som inntreffer først. Forlenget behandling ut over ett år ved brystkreft i tidlig stadium anbefales ikke (se pkt. 5.1).

Dosereduksjon

Ingen dosereduksjon av trastuzumab ble gjort i de kliniske studiene. Pasienter kan fortsette med behandling i perioder med reversibel, kjemoterapi-indusert myelosuppresjon, men bør nøye følges opp med hensyn på komplikasjoner som følge av nøytropeni denne tiden. Se SPC for paklitaksel, docetaksel eller aromatasehemmere for informasjon om dosereduksjon eller -utsettelse.

Hvis prosenten av venstre ventrikkelt ejeksjonsfraksjon (LVEF) faller ≥ 10 punkter fra utgangsnivået OG kommer under 50%, bør behandlingen holdes tilbake og en ny LVEF måling foretas innen ca. 3 uker. Seponering av trastuzumab-behandlingen skal vurderes på det sterkeste dersom LVEF ikke er forbedret, eller LVEF er ytterligere redusert, eller symptomatisk kongestiv hjertesvikt (CHF) er utviklet, hvis ikke nytteverdien for den enkelte pasient er vurdert til å veie opp for risikoen. Alle slike pasienter bør henvises til kardiolog og følges opp.

Utsatte doser

Hvis pasienten har avstått fra en trastuzumab-dose i én uke eller mindre, administreres den vanlige

vedlikeholdsdosen (ukentlig regime: 2 mg/kg; hver tredje ukes regime: 6 mg/kg) så fort som mulig. Ikke vent til neste planlagte kur. Senere vedlikeholdsdoser administreres 7 dager eller 21 dager senere i henhold til henholdsvis ukentlig eller hver tredje ukes skjema.

Hvis pasienten har avstått fra en trastuzumab-dose i mer enn én uke, administreres en ny startdose av trastuzumab over ca. 90 minutter (ukentlig regime: 4 mg/kg; hver tredje ukes regime: 8 mg/kg) så tidlig som mulig. Påfølgende vedlikeholdsdoser av trastuzumab (ukentlig diett: 2 mg/kg; tre-ukers regime, henholdsvis 6 mg/kg) bør administreres 7 dager eller 21 dager senere i henhold til henholdsvis den ukentlige eller tre-ukers planen.

Spesielle populasjoner

Særskilte farmakokinetiske studier hos eldre eller hos personer med nedsatt nyre- eller leverfunksjoner ikke utført. En farmakokinetisk populasjonsanalyse har vist at alder og nedsatt nyrefunksjon ikke påvirker eliminasjonen av trastuzumab.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke trastuzumab i den pediatriske populasjonen.

Administrasjonsmåte

Startdosen skal administreres som en intravenøs infusjon over 90 minutter. Dosen skal ikke administreres som intravenøs støtdose eller bolus. trastuzumab intravenøs infusjon skal administreres av helsepersonell som er forberedt på å håndtere anafylaksi og nødhjelpsutstyr skal være tilgjengelig. Pasienter skal observeres i minst seks timer etter start av første infusjon og i to timer etter senere infusjoner, for symptomer som feber og frysninger eller andre infusjonsrelaterte symptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). Opphold eller nedsatt infusjonshastighet kan hjelpe med å kontrollere slike symptomer. Infusjonen kan fortsette når symptomene avtar.

Dersom startdosen var godt tolerert, kan de etterfølgende infusjonene administreres som en 30-minutters infusjon.

For instruksjoner om rekonstituering av trastuzumab intravenøs formulering før administrering, se pkt. 6.6.

Infusjonsposer som brukes til å administrere det fullførte trastuzumab-produktet skal være DEHP-frie.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor trastuzumab, murine proteiner eller overfor noen av de andre hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig hvile-dyspné på grunn av komplikasjoner ved alvorlig fremskredet sykdom, eller ved behov for oksygentilskudd.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Testing av HER2 må utføres ved spesiallaboratorium som kan vise til adekvat validering av testprosedyrene (se pkt. 5.1).

Det er på det nåværende tidspunkt ingen data fra kliniske studier på ny behandling hos pasienter som tidligere har blitt eksponert for trastuzumab ved adjuvant behandling.

Nedsatt hjertefunksjon

Generelle hensyn

Pasienter behandlet med trastuzumab har en større risiko for å utvikle kongestiv hjertesvikt (CHF) (New York Heart Association [NYHA] klasse II-IV) eller asymptomatisk nedsatt hjertefunksjon. Disse hendelsene er observert hos pasienter behandlet med trastuzumab alene eller i kombinasjon med paklitaksel eller docetaksel, særlig etter behandling med antracyklinholdig (doksorubicin eller epirubicin) kjemoterapi. Disse hendelsene kan være moderate til alvorlige og har blitt forbundet med dødsfall (se pkt. 4.8). Det bør i tillegg utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med økt hjerterisiko, f.eks. hypertensjon, dokumentert koronarsykdom, CHF, LVEF på < 55% og høy alder.

Før behandling med trastuzumab bør baseline hjertefunksjon kartlegges hos alle pasienter, men særlig pasienter med tidligere eksponering for antracyklin og cyklofosamid (AC), ved hjelp av anamnese, fysisk undersøkelse, elektrokardiogram (EKG), ekkokardiogram og/eller «multigated acquisition» (MUGA)-scan eller magnetisk resonanstomografi. Overvåkning kan bidra til å identifisere pasienter som utvikler hjerteproblemer. Vurdering av hjertet, som utført ved utgangspunktet, bør gjentas hver tredje måned under behandling og hver sjette måned etter avsluttet behandling inntil 24 måneder etter siste administrering av trastuzumab. Det skal foretas en grundig nytte-risikovurdering før det besluttes å gjennomføre behandling med trastuzumab.

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser av alle tilgjengelige data (se pkt. 5.2), kan trastuzumab forbli i sirkulasjon i opptil 7 måneder etter avsluttet trastuzumab-behandling. Pasienter som får antracykliner etter avsluttet trastuzumab-behandling kan muligens ha en økt risiko for nedsatt hjertefunksjon. Hvis mulig bør leger unngå antracyklin-basert behandling i opptil 7 måneder etter avsluttet trastuzumab-behandling. Dersom antracykliner blir brukt, skal pasientens hjertefunksjon overvåkes nøye.

Rutinemessig kardiologisk oppfølging bør vurderes hos pasienter hvor kardiovaskulære forhold påvises ved baseline screening. Hjertefunksjonen bør overvåkes under behandlingen for alle pasienter (f.eks. hver 12. uke). Overvåkning kan bidra til å identifisere pasienter som utvikler hjerteproblemer. Pasienter som utvikler asymptomatisk hjertesvikt kan ha nytte av hyppigere kontroller (f.eks. hver 6. – 8. uke). Dersom funksjonen i venstre ventrikel fortsatt avtar, men ennå uten å gi symptomer, samtidig som ingen klinisk effekt av trastuzumab-behandlingen kan observeres, bør legen vurdere å seponere trastuzumab-behandlingen.

Sikkerheten ved fortsatt eller gjenopptatt bruk av trastuzumab hos pasienter som har hatt nedsatt hjertefunksjon er ikke undersøkt prospektivt. Hvis LVEF prosentvis faller ≥ 10 punkter fra utgangsnivået OG kommer under 50%, bør behandlingen holdes tilbake og en ny LVEF måling foretas innen ca 3 uker. Seponering av trastuzumab -behandlingen skal vurderes på det sterkeste dersom LVEF ikke er forbedret, eller LVEF er ytterligere redusert, eller symptomatisk kongestiv hjertesvikt (CHF) er utviklet, hvis ikke nytteverdien for den enkelte pasient er vurdert til å veie opp for risikoen. Alle slike pasienter bør henvises til kardiolog og følges opp.

Hvis symptomatisk hjertesvikt utvikles under trastuzumab-behandling, bør det behandles med standard medisiner for CHF. De fleste pasienter som utviklet CHF eller asymptomatisk nedsatt hjertefunksjon i de pivotale studiene, ble bedre ved standard CHF-behandling, bestående av en angiotensin-konverterende enzymhemmer (ACE-hemmer) eller angiotensin-reseptorblokker (ARB) og en betablokker. De fleste pasientene med hjertesymptomer og bevis for en klinisk nytte av trastuzumab-behandling, fortsatte behandlingen med trastuzumab uten ytterligere kliniske hertehendelser.

Metastatisk brystkreft

Trastuzumab og antracykliner bør ikke gis samtidig i kombinasjon ved metastatisk brystkreft.

Pasienter med metastatisk brystkreft som tidligere har fått antracykliner har også økt risiko for nedsatt hjertefunksjon med trastuzumab-behandling, selv om risikoen er lavere enn ved samtidig behandling med trastuzumab og antracykliner.

Brystkreft i tidlig stadium

Pasienter med brystkreft i tidlig stadium bør følges opp med hjertemålinger, som ved baseline, hver 3. måned under behandling og hver 6. måned etter avsluttet behandling i inntil 24 måneder fra siste administrasjon med trastuzumab. For pasienter som får antracyklinholdig kjemoterapi anbefales ytterligere monitorering, som bør gjøres årlig inntil 5 år etter siste administrasjon av trastuzumab, eller lenger dersom man observerer en fortsatt synkende venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon (LVEF).

Pasienter med tidligere hjerteinfarkt, angina pectoris som krever medisinsk behandling, tidligere eller eksisterende CHF (NYHA klasse II –IV), LVEF på $< 55\%$, annen kardiomyopati, hjertearrytmi som krever medisinsk behandling, klinisk signifikant kardiovaskulær sykdom, dårlig kontrollert hypertensjon (hypertensjon kontrollert ved passende standard medisinsk behandling), og hemodynamisk effektiv perikardial effusjon var ekskludert fra adjuvante og neoadjuvante pivotale studier med trastuzumab ved brystkreft i tidlig stadium og derfor kan ikke behandling anbefales til slike pasienter.

Adjuvant behandling

Trastuzumab og antracykliner bør ikke gis samtidig i kombinasjon ved adjuvant behandling.

Hos pasienter med brystkreft i tidlig stadium ble det observert høyere forekomst av symptomatiske og asymptomatiske hjertehendelser når trastuzumab ble gitt etter antracyklinholdig kjemoterapi, sammenlignet med trastuzumab gitt i kombinasjon med et ikke-antracyklin regime bestående av docetaxel og karboplatin, økningen var tydeligere når trastuzumab ble gitt i kombinasjon med taksaner enn når det ble gitt etter taksaner. Uavhengig av hvilke regime som ble benyttet, oppstod de fleste symptomatiske hjertehendelsene innen de første 18 månedene. I en av de 3 pivotale studiene med en median oppfølgingstid på 5,5 år (BCIRG006), ble det observert en kontinuerlig kumulativ økt forekomst av symptomatiske hjertehendelser eller venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon (LVEF) hendelser, hos pasienter som ble gitt trastuzumab sammen med taksaner etter antracyklin-behandling, på opp til 2,37% sammenlignet med ca. 1% i de to kontrollarmene (antracyklin pluss cyklofosfamid etterfulgt av taksan og taksan, karboplatin og trastuzumab).

Risikofaktorer for en hjertehendelse identifisert i fire store adjuvante studier inkluderte høy alder (> 50 år), lav LVEF ($< 55\%$) ved utgangsnivået, før eller etter oppstart av paklitaxel-behandling, nedgang i LVEF med 10-15 punkter, og tidligere eller samtidig bruk av anti-hypertensive legemidler. Hos pasienter som fikk trastuzumab etter kompletterende adjuvant kjemoterapi, var risiko for hjerteproblemer forbundet med en høyere kumulativ dose av antracykliner gitt før oppstart av trastuzumab og en kroppsmasseindeks (KMI) $> 25 \text{ kg/m}^2$.

Neoadjuvant-adjuvant behandling

Hos pasienter med brystkreft i tidlig stadium, egnet for neoadjuvant-adjuvant behandling, bør trastuzumab kun brukes samtidig med antracykliner til kjemoterapi-naive pasienter og kun ved lavdose antracyklinregimer, dvs. maksimum kumulative doser av doksorubicin 180 mg/m^2 eller epirubicin 360 mg/m^2 .

Hvis pasienter har blitt behandlet samtidig med en full kur med lav-dose antracykliner og trastuzumab neoadjuvant, bør ingen ytterligere cytotoksisk kjemoterapi gis etter kirurgi. I andre situasjoner, er avgjørelsen om behovet for ytterligere cytotoksisk kjemoterapi bestemt ut i fra individuelle faktorer.

Erfaring med samtidig administrering av trastuzumab med lavdose antracyklin-regimer er for tiden begrenset til studien MO16432.

I den pivotale studien MO16432, ble trastuzumab administrert samtidig med neoadjuvant kjemoterapi bestående av tre sykluser med doksorubicin (kumulativdose 180 mg/m²).

Forekomsten av symptomatiske hjerteproblemer var 1,7% i trastuzumabarmen. Klinisk erfaring er begrenset for pasienter eldre enn 65år.

Infusjonsrelaterte reaksjoner og hypersensitivitet

Alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner ved infusjon av trastuzumab som inkluderer dyspné, hypotensjon, hvesende pust, hypertensjon, bronkospasme, supraventrikulær takyarytmi, redusert oksygenmetning, anafylaksi, pustevansker, urtikaria og angioødem har blitt rapportert (se pkt. 4.8). Pre-medisinering kan benyttes for å redusere risikoen for disse reaksjonene. De fleste av disse hendelsene oppstår i løpet av eller innen 2,5 time etter oppstart av første infusjon. Dersom en infusjonsreaksjon oppstår, skal infusjonen opphøre eller infusjonshastigheten reduseres og pasienten skal overvåkes inntil alle observerte symptomer avtar (se pkt. 4.2). Disse symptomene kan behandles med analgetika/antipyretika slik som meperidin eller paracetamol, eller et antihistamin som difenhydramid. De fleste pasientene erfarer avtagende symptomer og mottar senere infusjoner med trastuzumab. Alvorlige bivirkninger har med godt resultat blitt behandlet med støttebehandling som oksygen, beta-agonister og kortikosteroider. I sjeldne tilfeller har disse reaksjonene blitt assosiert med et klinisk forløp med dødelig utgang. Pasienter som opplever hvile-dyspné, på grunn av komplikasjoner ved langt fremskreden kreft og andre samtidige sykdommer, kan ha en økt risiko for en fatal infusjonsreaksjon. Disse pasientene skal derfor ikke behandles med trastuzumab (se pkt. 4.3).

Initiell bedring etterfulgt av klinisk forverring, og forsinkede reaksjoner med rask klinisk forverring er også rapportert. Dødsfall har inntruffet i løpet av timer og opptil en uke etter infusjon. I svært sjeldne tilfeller har pasienter erfart infusjonsrelaterte symptomer og symptomer i lungene, som har oppstått mer enn seks timer etter start av trastuzumabinfusjonen. Pasienter bør opplyses om muligheten for at symptomer kan oppstå på et senere tidspunkt og de bør informeres om å kontakte sin lege dersom slike symptomer oppstår.

Lungekomplikasjoner

Alvorlige lungekomplikasjoner er rapportert ved bruk av trastuzumab etter at preparatet er blitt markedsført (se pkt. 4.8). Disse hendelsene har enkelte ganger gitt dødelig utgang. I tillegg er det rapportert tilfeller av interstitiell lungesykdom inkludert lungeinfiltrater, akutt lungesviktsyndrom, pneumoni, pneumonitt, pleural effusjon, pustevansker, akutt lungeødem og respiratorisk insuffisiens. Risikofaktorer forbundet med interstitiell lungesykdom inkluderer tidligere eller samtidig behandling med andre antineoplastiske behandlinger som er kjent for å være forbundet med det, slik som taksaner, gemcitabin, vinorelbin og strålebehandling. Disse hendelsene kan oppstå som del av en infusjonsrelatert reaksjon, eller ved senere inntreden. Pasienter med hvile-dyspné på grunn av komplikasjoner ved langt fremskreden kreft og andre samtidige sykdommer, kan ha økt risiko for lungekomplikasjoner. Disse pasientene skal derfor ikke behandles med trastuzumab (se pkt. 4.3). Forsiktighet bør utvises ved pneumonitt, særlig hos pasienter som samtidig behandles med taksaner.

Natrium

Dazublys inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, det vil si i hovedsak natriumfritt.

Polysorbat 20

Dette legemidlet inneholder 0,6 mg polysorbat 20 i hver 150 mg /hetteglass (21 mg/ml). Dette tilsvarer 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Klinisk signifikante interaksjoner mellom trastuzumab og samtidig administrerte legemidler i kliniske studier har ikke blitt observert.

Effekt av trastuzumab på farmakokinetikken for andre antineoplastiske midler

Farmakokinetiske data fra studiene BO15935 og M77004 hos kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreft tydet på at eksponering for paklitaksel og doksorubicin (og deres hovedmetabolitter 6- α hydroksyl-paklitaksel, POH, og doksorubicinol, DOL) ikke ble endret i nærvær av trastuzumab (8 mg/kg eller 4 mg/kg i.v. startdose etterfulgt av henholdsvis 6 mg/kg i.v. hver tredje uke eller 2 mg/kg i.v. en gang ukentlig).

Trastuzumab kan imidlertid heve den samlede eksponeringen av en doksorubicin metabolitt, (7-deoksy-13 dihydro-doksorubicinon, D7D). Bioaktiviteten av D7D og den kliniske effekten av økt eksponering for denne metabolitten var uklar.

Data fra studie JP16003, en en-armet studie med trastuzumab (4 mg/kg i.v. startdose og 2 mg/kg i.v. ukentlig) og docetaksel (60 mg/m² i.v.) til japanske kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreft, tydet på at samtidig administrering av trastuzumab ikke har noen effekt på farmakokinetikken til docetaksel gitt som enkeltdose. Studie JP19959 var en substudie av BO18255 (ToGA), utført med mannlige og kvinnelige japanske pasienter med fremskreden ventrikkeltkreft, for å undersøke farmakokinetikken til kapecitabin og cisplatin når disse ble brukt med eller uten trastuzumab.

Resultatene av denne substudien antydte at eksponeringen for de bioaktive metabolittene (f.eks. 5-FU) av kapecitabin ikke ble påvirket av samtidig bruk av cisplatin eller ved samtidig bruk av cisplatin pluss trastuzumab. Imidlertid viste kapecitabin selv høyere konsentrasjoner og en lengre halveringstid i kombinasjon med trastuzumab. Dataene antydte også at farmakokinetikken til cisplatin ikke ble påvirket av samtidig bruk av kapecitabin eller ved samtidig bruk av kapecitabin pluss trastuzumab.

Farmakokinetiske data fra studie H4613g/GO01305 hos pasienter med metastatisk eller lokal avansert inoperabel HER2-positiv kreft antydte at trastuzumab ikke hadde noen innvirkning på farmakokinetikken til karboplatin.

Effekt av antineoplastiske legemidler på farmakokinetikken til trastuzumab

Ved sammenligning av simulerte serum trastuzumabkonsentrasjoner etter trastuzumab monoterapi (4 mg/kg startdose, 2 mg/kg i.v. en gang ukentlig) og observerte serumkonsentrasjoner hos japanske kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreft (studie JP16003) ble det ikke funnet holdepunkt for en farmakokinetisk effekt på trastuzumab ved samtidig administrering av docetaksel.

Sammenligning av farmakokinetiske resultater fra to fase II-studier (BO15935 og M77004) og en fase III-studie (H0648g) der pasientene ble behandlet samtidig med trastuzumab og paklitaksel og to fase II studier der trastuzumab ble administrert som monoterapi (W016229 og MO16982) hos kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreft, indikerer at individuelle og gjennomsnittlige minimumskonsentrasjoner (trough-konsentrasjoner) av trastuzumab i serum varierte innenfor og på tvers av studier, men det var ingen klar effekt ved samtidig administrering av paklitaksel på farmakokinetikken til trastuzumab. Trastuzumab farmakokinetiske data fra studie M77004 hvor kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreft samtidig ble behandlet med trastuzumab, paklitaksel og doksorubicin ble sammenliknet med trastuzumab farmakokinetiske data i studier der trastuzumab ble administrert som monoterapi (H0649g) eller i kombinasjon med antracylin pluss cyclofosfamid eller paklitaksel (studie H0648g). Sammenlikningen indikerte at det ikke var noen effekt av doksorubicin og paklitaksel på farmakokinetikken til trastuzumab.

Farmakokinetiske data fra studie H4613g/GO01305 antydte at karboplatin ikke påvirket farmakokinetikken til trastuzumab.

Samtidig administrering av anastrozol ser ikke ut til å påvirke farmakokinetikken til trastuzumab.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner skal anbefales å bruke sikker prevensjon under behandling med trastuzumab og i 7 måneder etter at behandlingen er avsluttet (se pkt. 5.2).

Graviditet

Reproduksjonsstudier er utført på Cynomolgus-aper med doser opptil 25 ganger ukentlig human vedlikeholdsdose på 2 mg/kg trastuzumab intravenøs formulering. Nedsatt fertilitet eller fosterskade ble ikke observert. Overføring av trastuzumab via placenta ble observert under tidlig (dag 20–50 av drektigheten) og sen (dag 120–150 av drektigheten) fosterutviklingsperiode. Det er ikke kjent om trastuzumab kan påvirke reproduksjonsevnen. Da resultater fra reproduksjonsstudier på dyr ikke direkte kan overføres til menneske, skal trastuzumab ikke brukes under graviditet med mindre potensiell fordel for moren overgår potensiell risiko for fosteret.

Etter markedsføring er tilfeller av hemmet nyrevekst og/eller svekket nyrefunksjon hos fosteret forbundet med oligohydramnion, noen forbundet med fatal lungehypoplasi hos fosteret, rapportert hos gravide kvinner som får trastuzumab. Kvinner som blir gravide skal informeres om muligheten for fosterskader. Hvis en gravid kvinne behandles med trastuzumab, eller hvis en pasient blir gravid ved bruk av trastuzumab eller innen 7 måneder etter den siste dosen med trastuzumab, bør det gjøres under tett oppfølging av et tverrfaglig team.

Amming

En studie utført på Cynomolgus-aper med doser opptil 25 ganger ukentlig human vedlikeholdsdose på 2 mg/kg trastuzumab intravenøs formulering fra dag 120 til 150 av drektigheten, viser at trastuzumab utskilles i melk etter fødselen. Eksponeringen for trastuzumab i livmoren og forekomsten av trastuzumab i serum hos apeungene ble ikke funnet å forårsake noen bivirkninger på apeungenes vekst eller utvikling fra fødselen og til en måneds alder. Det er ikke kjent om trastuzumab utskilles i human brystmelk. Da humant IgG utskilles i brystmelk, og potensialet for skade på spedbarnet er ukjent, skal amming unngås ved behandling med trastuzumab og i 7 måneder etter siste dose.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige fertilitetsdata.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Dazublys har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.8). Svimmelhet og søvnighet kan forekomme under behandling med trastuzumab (se pkt. 4.8). Pasienter som utvikler infusjonsrelaterte symptomer (se pkt. 4.4) bør frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner inntil symptomene avtar.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av bivirkningsprofilen

Blant de mest alvorlige og/eller vanlige bivirkningene rapportert ved intravenøs bruk av trastuzumab til dags dato er hjertedysfunksjon, infusjonsrelaterte reaksjoner, hematotoksisitet (spesielt nøytropeni), infeksjoner og pulmonale bivirkninger.

Bivirkningstabell

I dette avsnittet er følgende frekvenskategorier benyttet: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

I tabell 1 finnes bivirkninger som har blitt rapportert i forbindelse med bruk av intravenøs trastuzumab alene eller i kombinasjon med kjemoterapi i pivotale kliniske studier og etter markedsføring.

Alle oppgitte frekvenstermer er basert på den høyeste prosentandelen sett i pivotale kliniske studier. I tillegg er frekvenstermer rapportert etter markedsføring inkludert i tabell 1.

Tabell 1: Bivirkninger rapportert med intravenøs trastuzumab som monoterapi eller i kombinasjon med kjemoterapi i pivotale kliniske studier (n = 8386) og etter markedsføring

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon	Svært vanlige
	Nasofaryngitt	Svært vanlige
	Nøytropen sepsis	Vanlige
	Cystitt	Vanlige
	Influenza	Vanlige
	Sinusitt	Vanlige
	Hudinfeksjon	Vanlige
	Rhinitt	Vanlige
	Øvre luftveisinfeksjon	Vanlige
	Urinveisinfeksjon	Vanlige
	Faryngitt	Vanlige
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Ondartet neoplasma progresjon	Ikke kjent
	Neoplasma progresjon	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiskeorganer	Febril nøytropeni	Svært vanlige
	Anemi	Svært vanlige
	Nøytropeni	Svært vanlige
	Redusert antall hvite blodceller/ leukopeni	Svært vanlige
	Trombocytopeni	Svært vanlige
	Hypoprotrombinemi	Ikke kjent
	Immun trombocytopeni	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet	Vanlige
	*Anafylaktisk reaksjon	Sjeldne
	*Anafylaktisk sjokk	Sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vektreduksjon/vekttap	Svært vanlige
	Anoreksi	Svært vanlige
	Tumorlysesyndrom	Ikke kjent
	Hyperkalemi	Ikke kjent
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet	Svært vanlige
	Angst	Vanlige
	Depresjon	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	¹ Tremor	Svært vanlige
	Svimmelhet	Svært vanlig
	Hodepine	Svært vanlige
	Parestesi	Svært vanlige
	Dysgeusi	Svært vanlige
	Perifer nevropati	Vanlige
	Hypertoni	Vanlige
	Somnolens	Vanlige
Øyesykdommer	Konjunktivitt	Svært vanlige
	Økt tåreflom	Svært vanlige
	Tørre øyne	Vanlige
	Papilleødem	Ikke kjent
	Netthinneblødning	Ikke kjent
Sykdommer i øre og labyrint	Døvhhet	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	¹ Redusert blodtrykk	Svært vanlige
	¹ Økt blodtrykk	Svært vanlige
	¹ Uregelmessige hjerterytm	Svært vanlige
	¹ Hjerteflutter	Svært vanlige
	Nedsatt ejeksjonfraksjon*	Svært vanlige

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
	*Hjertesvikt (kongestiv)	Vanlige
	* ¹ Supraventrikulær takyarytmi	Vanlige
	Kardiomyopati	Vanlige
	¹ Palpitasjon	Vanlige
	Perikardial effusjon	Mindre vanlige
	Kardiogent sjokk	Ikke kjent
	Galopptrytme	Ikke kjent
Karsykdommer	Hetetokter	Svært vanlige
	* ¹ Hypotensjon	Vanlige
	Vasodilatasjon	Vanlige
Sykdommer i respirasjonorganer, thorax og mediastinum	*Dyspné	Svært vanlige
	Hoste	Svært vanlige
	Neseblødning	Svært vanlige
	Rennende nese	Svært vanlige
	*Pneumoni	Vanlige
	Astma	Vanlige
	Lungesykdom	Vanlige
	*Pleural effusjon	Vanlige
	* ¹ Tung pust (“wheezing”)	Mindre vanlige
	Pneumonitt	Mindre vanlige
	*Lungefibrose	Ikke kjent
	*Respiratorisk lidelse	Ikke kjent
	*Respirasjonssvikt	Ikke kjent
	*Lungeinfiltrasjon	Ikke kjent
	*Akutt lungeødem	Ikke kjent
	* Akutt lungesviktsyndrom (ARDS)	Ikke kjent
	*Bronkospasme	Ikke kjent
	*Hypoksi	Ikke kjent
	*Nedsatt oksygenmetning	Ikke kjent
	Laryngealt ødem	Ikke kjent
	Ortopné	Ikke kjent
	Lungeødem	Ikke kjent
	Interstitiell lungesykdom	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige
	Oppkast	Svært vanlige
	Kvalme	Svært vanlige
	¹ Hovne lepper	Svært vanlige
	Abdominal smerte	Svært vanlige
	Dyspepsi	Svært vanlige
	Forstoppelse	Svært vanlige
	Stomatitt	Svært vanlige
	Hemorroider	Vanlige
	Munntørrhet	Vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Hepatocellulær skade	Vanlige
	Hepatitt	Vanlige
	Redusert leverfunksjon	Vanlige
	Gulsott	Sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	Erytem	Svært vanlige
	Utslett	Svært vanlige
	¹ Hevelse i ansiktet	Svært vanlige
	Håravfall	Svært vanlige
	Neglforstyrrelser	Svært vanlige
	Palmar-plantar erytrodysestesi syndrom	Svært vanlige
	Akne	Vanlige
	Tørr hud	Vanlige
	Ekkymose	Vanlige
	Økt svetteproduksjon	Vanlige
	Makulopapulært utslett	Vanlige
	Kløe	Vanlige

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
	Onykoklase	Vanlige
	Dermatitt	Vanlige
	Elveblest	Mindre vanlige
	Angioødem	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Leddsmerte	Svært vanlige
	¹ Ømme muskler	Svært vanlige
	Myalgi	Svært vanlige
	Artritt	Vanlige
	Ryggsmerter	Vanlige
	Skjelettsmerter	Vanlige
	Muskelspasmer	Vanlige
	Nakkesmerter	Vanlige
	Smerter i ekstremitetene	Vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Nyresykdom	Vanlige
	Membranøs glomerulonefritt	Ikke kjent
	Glomerulonefropati	Ikke kjent
	Nyresvikt	Ikke kjent
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser	Redusert mengde amnionvæske	Ikke kjent
	Renal hypoplasi	Ikke kjent
	Pulmonær hypoplasi	Ikke kjent
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Brystbetennelse/mastitt	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni	Svært vanlige
	Brystmerter	Svært vanlige
	Frysninger	Svært vanlige
	Kronisk utmattelse (fatigue)	Svært vanlige
	Influensalignende symptomer	Svært vanlige
	Infusjonsrelaterte reaksjoner	Svært vanlige
	Smerter	Svært vanlige
	Feber	Svært vanlige
	Slimhinnebetennelse	Svært vanlige
	Perifert ødem	Svært vanlige
	Uvelhet	Vanlige
	Ødem	Vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Kontusjon	Vanlige

⁺ Betegner bivirkninger som har blitt rapportert i tilknytning til dødelig utfall.

¹ Betegner bivirkninger som hovedsaklig er rapportert i tilknytning til infusjonsrelaterte reaksjoner. Spesifikk prosentandel for disse finnes ikke.

* Observert med kombinasjonsbehandling etter antracykliner og kombinert med taksaner.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nedsatt hjertefunksjon

Kongestiv hjertesvikt (NYHA klasse II – IV) er en vanlig bivirkning assosiert ved bruk av trastuzumab og har blitt assosiert med dødelig utfall (se pkt. 4.4). Tegn og symptomer på hjertesvikt slik som dyspné, ortopné, økt hoste, lungeødem, S3 galopp eller nedsatt ventrikkel ejeksjonfraksjon er blitt observert hos pasienter behandlet med trastuzumab (se pkt. 4.4).

I 3 pivotale kliniske studier med adjuvant trastuzumab gitt i kombinasjon med kjemoterapi, var forekomsten av nedsatt hjertefunksjon (spesielt symptomatisk kongestiv hjertesvikt - CHF) grad 3/4 lik hos pasienter som fikk kjemoterapi alene (dvs. ikke fikk trastuzumab) og hos pasienter som fikk trastuzumab gitt etter et taksan (0,3 – 0,4%). Frekvensen var høyest hos pasienter som fikk trastuzumab i kombinasjon med et taksan (2,0%). Ved neoadjuvant behandling er erfaringen begrenset med hensyn på samtidig administrering av trastuzumab og antracyklinregime i lav dose (se pkt. 4.4).

Når trastuzumab ble administrert etter avsluttet adjuvant kjemoterapi ble hjertesvikt, NYHA klasse III-IV observert hos 0,6% av pasientene i den ett-årige armen, etter en median oppfølgingstid på 12

måneder. I studie BO16348, etter en median oppfølgingstid på 8 år var forekomsten av alvorlig CHF (NYHA klasse III-IV) etter 1 år i trastuzumab-behandlingsarmen på 0,8%, og raten av mild symptomatisk og asymptomatisk venstre ventrikkel dysfunksjon var 4,6%.

Reversibiliteten av alvorlig CHF (definert som en sekvens av minst to etterfølgende LVEF verdier $\geq 50\%$ etter hendelsen) var tydelig for 71,4% av pasientene behandlet med trastuzumab. Reversibiliteten av mild symptomatisk og asymptomatisk venstre ventrikkel dysfunksjon ble demonstrert for 79,5% av pasientene. Omtrent 17% av hendelsene relatert til hjertedysfunksjon oppstod etter avsluttet behandling med trastuzumab.

I de pivotale studiene ved metastaserende sykdom med trastuzumab intravenøs formulering varierte forekomsten av nedsatt hjertefunksjon mellom 9% og 12% da det ble gitt sammen med paklitaksel, sammenlignet med 1% - 4% med paklitaksel alene. Ved monoterapi var frekvensen på 6%-9%. Den høyeste frekvensen av nedsatt hjertefunksjon ble sett hos pasienter som ble behandlet samtidig med trastuzumab og antracyklin/cyklofosamid (27%), og var signifikant høyere enn for antracyklin/cyklofosamid (7%-10%) alene. I en påfølgende studie med prospektiv oppfølging av hjertefunksjon, var forekomsten av symptomatisk kongestiv hjertesvikt på 2,2% hos pasienter som fikk trastuzumab og docetaksel sammenlignet med 0 % hos pasienter som fikk docetaksel alene. De fleste pasientene (79%) som utviklet nedsatt hjertefunksjon i disse studiene opplevde en forbedring ved medisinsk standardbehandling mot symptomatisk kongestiv hjertesvikt.

Infusjonsrelaterte reaksjoner, allergi-lignende reaksjoner og hypersensitivitet

Det er estimert at ca. 40% av pasientene som er behandlet med trastuzumab vil oppleve en form for infusjonsrelatert reaksjon. Likevel er de fleste infusjonsrelaterte reaksjoner milde til moderate i intensitet (NCI-CTC graderingssystem) og pleier å oppstå tidlig i behandlingen, f.eks. i løpet av første, andre og tredje infusjon og avtar i hyppighet i de påfølgende infusjonene. Reaksjonene inkluderer frysninger, feber, dyspné, hypotensjon, tung pust ("wheezing"), bronkospasme, takykardi, redusert oksygenmetning, respiratorisk lidelse, utslett, kvalme, oppkast og hodepine (se pkt. 4.4). Frekvensen av infusjonsrelaterte reaksjoner av alle typer varierte mellom studiene avhengig av indikasjon, metodikk for datainnsamlingen og om trastuzumab ble gitt samtidig med kjemoterapi eller som monoterapi.

Alvorlige anafylaktiske reaksjoner som krever umiddelbar intervensjon kan oppstå, vanligvis i løpet av enten den første eller andre infusjonen med trastuzumab (se pkt. 4.4), og har blitt assosiert med dødelig utfall.

Anafylaktiske reaksjoner har blitt observert i isolerte tilfeller.

Hematotoksisitet

Forekomst av febril nøytropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni og nøytropeni er svært vanlig. Hyppigheten av hypoprotrombinemi er ikke kjent. Risikoen for nøytropeni kan være noe økt når trastuzumab administreres i kombinasjon med docetaksel etter antracyklinbehandling.

Lungetoksisitet

Alvorlige pulmonære bivirkninger forekommer i forbindelse med bruk av trastuzumab og har blitt assosiert med et dødelig utfall. Dette inkluderer, men er ikke begrenset til, lunge-infiltrater, akutt lungesviktsyndrom (ARDS), pneumoni, pneumonitt, pleural effusjon, pustevansker, akutt lungeødem og respirasjonssvikt (se pkt. 4.4).

Detaljer vedrørende mål for risikominimering i overensstemmelse med EUs risikohåndteringsplan er presentert under advarsler og forsiktighetsregler (se pkt. 4.4).

Immunogenisitet

I neoadjuvant-adjuvant studien (BO22227) hos kvinner med tidlig brystkreft utviklet 10,1% (30/296) av pasientene som ble behandlet med trastuzumab intravenøst, antistoffer mot trastuzumab, ved median oppfølging som oversteg 70 måneder. Nøytraliserende anti-trastuzumab antistoffer ble påvist i prøver fra 2 av 30 pasienter i behandlingsarmen med trastuzumab intravenøst.

Den kliniske relevansen av disse antistoffene er ikke kjent. Tilstedeværelse av anti-trastuzumab-antistoffer hadde ingen innvirkning på farmakokinetikken, effekten (bestemt av pCR [patologisk komplett respons] og hendelsesfri overlevelse [EFS]) og sikkerheten bestemt ved forekomsten av administrasjonsrelaterte reaksjoner av trastuzumab intravenøst.

Det finnes ingen data vedrørende immunogenisiteten av trastuzumab fra pasienter med ventrikkelfkreft.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde fra om enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres **via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).**

4.9 Overdosering

Det er ingen erfaring med overdosering i kliniske studier. Enkeltdoser større enn 10 mg/kg, med trastuzumab alene, er ikke gitt i kliniske studier. En vedlikeholdsdose på 10 mg/kg hver tredje uke etter en startdose på 8 mg/kg har blitt undersøkt i en klinisk studie hos pasienter med metastaserende ventrikkelfkreft. Doser opp til dette nivået ble godt tolerert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01FD01

Trastuzumab er et rekombinant humanisert IgG1 monoklonalt antistoff mot den humane epidermale vekstfaktor-reseptor 2 (HER2). Økt forekomst av HER2 sees i 20% – 30% av tilfellene av primær brystkreft. Studier av HER2-positivitetsrater ved ventrikkelfkreft ved bruk av immunohistokjemi (IHC) og fluorescens *in situ*-hybridisering (FISH) eller kromogen *in situ*-hybridisering (CISH) har vist at det er en bred variasjon i HER2-positivitet som varierer fra 6,8% til 34,0% for IHC og 7,1% til 42,6% for FISH. Studier indikerer at brystkreftpasienter med tumorer med økt forekomst av HER2 har kortere sykdomsfri overlevelsestid enn pasienter med tumorer uten økt forekomst av HER2. Den ekstracellulære delen av reseptoren (ECD, p105) kan utskilles i blodet og måles i serum.

Virkningsmekanisme

Trastuzumab bindes med høy affinitet og spesifisitet til sub-domenet IV, en juxta-membran region av HER2 sitt ekstracellulære domene. Binding av trastuzumab til HER2 hemmer ligand-uavhengig HER2 signalisering og hindrer den proteolytiske spaltningen av det ekstracellulære domene, en aktiveringsmekanisme for HER2. Som et resultat har trastuzumab, både i *in vitro* forsøk og i dyreforsøk, vist å hemme proliferasjonen av humane tumorceller med økt forekomst av HER2.

Dessuten er trastuzumab en potent påvirker av antistoff-avhengig cellemediert cytotoksitet (ADCC). *In vitro* er trastuzumab-mediert ADCC påvist i høyere grad for kreftceller med økt forekomst av HER2 enn for kreftceller uten økt forekomst av HER2.

Påvisning av HER2-overuttrykk eller HER2-genamplifisering

Påvisning av HER2-overuttrykk eller HER2-genamplifisering ved brystkreft

Trastuzumab bør kun brukes til behandling av pasienter med tumorer som har økt forekomst av HER2 eller HER2 gen-amplifisering målt med en nøyaktig og validert metode. Økt forekomst av HER2 skal påvises ved hjelp av immunohistokjemisk (IHC) basert vurdering av fiksert tumorvev (se pkt. 4.4).

HER2 gen-amplifisering skal påvises ved hjelp av fluorescens *in situ* hybridisering (FISH) eller kromogen *in situ* hybridisering (CISH) på fikserte vevsprøver fra tumor. Pasienter er egnet for trastuzumab-behandling dersom de viser høy HER2 forekomst, beskrevet som immunohistokjemisk score 3+ eller positivt testresultat for FISH eller CISH.

For å sikre nøyaktige og reproducerbare resultater, må testingen foretas av spesialisert laboratorium med validerte testprosedyrer.

Anbefalt poengsystem for å evaluere IHC resultater er angitt i tabell 2:

Tabell 2: Anbefalt poengsystem for å evaluere IHC farging ved brystkreft

Score	Fargingsmønster	Vurdering av HER2-overuttrykk
0	Ingen farging er observert, eller membranfarging er observert i < 10% av tumorcellene	Negativ
1+	Svak, nesten usynlig membranfarging av > 10% av tumorcellene. Bare deler av cellemembranene er farget.	Negativ
2+	Svak til moderat fullstendig membranfarging av > 10% av tumorcellene	Tvetydig
3+	Sterk fullstendig membranfarging av > 10% av tumorcellene	Positiv

FISH testen er vanligvis positiv hvis forholdet mellom HER2 gen-kopier og kromosom 17 er større enn eller lik 2, eller hvis det er mer enn 4 HER2 genkopier per tumorcelle hvis kromosom 17 ikke benyttes som kontroll.

CISH testen er vanligvis positiv hvis det er mer enn 5 HER2 gen-kopier pr nukleus i mer enn 50% av tumorcellene.

Det henvises til pakningsvedleggene for validerte FISH og CISH tester for fullstendig instruksjon om bruk og fortolkning av testresultater. Offisielle anbefalinger på HER2 testing kan også foreligge.

For andre målemetoder som kan benyttes for bestemmelse av HER2 protein eller gen-amplifisering, bør analysene kun foretas i laboratorier som utfører validerte metoder i henhold til nyeste kunnskap på området. Slike målemetoder må være klart presise og nøyaktige nok til å kunne påvise økt forekomst av HER2, og må kunne skille på om økt forekomst er moderat (i samsvar med 2+) eller stor (i samsvar med 3+).

Påvisning av økt forekomst av HER2 eller HER2-genamplifisering ved ventrikkelfreft

Kun en nøyaktig og validert målemetode bør brukes til å påvise økt forekomst av HER2 eller HER2-gen-amplifisering. IHC anbefales som første testmetode. Ved tilfeller der status for HER2-gen-amplifisering også er nødvendig, må det brukes en teknikk basert på sølvfarging eller fluorescens *in situ* hybridisering (SISH eller FISH). SISH-teknologi anbefales imidlertid, for å muliggjøre en parallell evaluering av tumorhistologi og - morfologi. For å sikre validering av testprosedyrer samt nøyaktige og reproducerbare resultater må HER2-testing foretas i et laboratorium med medarbeidere som har erfaring med slike tester. Fullstendige instruksjoner for gjennomføring av målemetoden og tolking av resultatene bør hentes fra produktinformasjonen som leveres sammen med HER2-analysene som benyttes.

I ToGA-studien (BO18255) ble pasienter med tumorer som var enten IHC3+- eller FISH-positive definert som HER2-positive. Disse pasientene ble inkludert i studien. De gunstige effektene var, basert på resultatene av den kliniske studien, i stor grad begrenset til pasienter med høyeste nivå av HER2-protein-overuttrykk, definert som immunohistokjemisk score 3+, eller immunohistokjemisk score 2+ sammen med positivt FISH-testresultat.

I en metode-sammenligningsstudie (studie D008548) ble en høy grad av samsvar (> 95%) observert for SISH- og FISH-teknikker for påvisning av HER2 genamplifisering hos pasienter med ventrikkeltkreft.

Økt forekomst av HER2 skal påvises ved hjelp av immunohistokjemisk (IHC) basert vurdering av fiksert tumorvev. HER2-genamplifisering skal påvises ved hjelp av *in situ*-hybridisering, ved bruk av enten SISH eller FISH på fiksert tumorvev.

Anbefalt poengsystem for å evaluere IHC-resultater er angitt i tabell 3:

Tabell 3: Anbefalt poengsystem for å evaluere IHC farging ved ventrikkeltkreft

Score	Kirurgiske prøver – fargingsmønster	Biopsiprøver – fargingsmønster	Vurdering av HER2-overuttrykk
0	Ingen reaktivitet eller membranreaktivitet i < 10% av cellene	Ingen reaktivitet eller membranreaktivitet i noentumorer	Negativ
1+	Svak/nesten usynlig membranreaktivitet i ≥ 10% av cellene, reaktivitet kun i deler av cellemembranene	Tumorellekluster med svak/nesten usynlig membranreaktivitet, uavhengig av prosentandel fargede tumorer	Negativ
2+	Svak til moderat komplett, basolateral eller lateral membranreaktivitet i ≥ 10% av tumorellene	Tumorellekluster med svak til moderat, komplett, basolateral eller lateral membranreaktivitet, uavhengig av prosentandel fargede tumorer	Tvetydig
3+	Sterk komplett, basolateral eller lateral membranreaktivitet i ≥ 10% av tumorellene	Tumorellekluster med en sterk komplett, basolateral eller lateral membranreaktivitet, uavhengig av prosentandel fargede tumorer	Positiv

Generelt, er SISH- eller FISH -testen vanligvis positiv hvis forholdet mellom HER2-genkopier per tumorelle og kromosom 17 er større enn eller lik 2.

Klinisk effekt og sikkerhet

Metastatisk brystkreft

Trastuzumab har blitt brukt i kliniske studier som monoterapi for pasienter med metastatisk brystkreft som har tumorer med overuttrykk av HER2 og som har feilet en eller flere ganger på kjemoterapiregimer for deres metastatiske sykdom (trastuzumab alene).

Trastuzumab har også blitt brukt i kombinasjon med paklitaksel eller docetaksel for behandlingen av pasienter som ikke har mottatt kjemoterapi for deres metastatiske sykdom. Pasienter som tidligere har mottatt antrasyclyn-basert adjuvant kjemoterapi ble behandlet med paklitaksel (175 mg/m² infusjon gitt over 3 timer) med eller uten trastuzumab. I den pivotale studien med docetaksel (100 mg/m² infusjon gitt over 1 time) med eller uten trastuzumab, hadde 60% av pasientene mottatt tidligere antrasyclyn-basert adjuvant kjemoterapi. Pasienter ble behandlet med trastuzumab inntil progresjon av sykdommen.

Effekten av trastuzumab i kombinasjon med paklitaksel hos pasienter som ikke tidligere hadde mottatt adjuvant antrasyclyn har ikke blitt studert. Trastuzumab pluss docetaksel hadde imidlertid effekt hos pasienter enten de hadde mottatt tidligere adjuvant antrasyclyn eller ikke.

Testmetoden for HER2-overuttrykk som ble brukt til å bestemme om pasientene kunne inkluderes i de pivotale kliniske studiene for trastuzumab som monoterapi og trastuzumab pluss paklitaksel, var immunohistokjemisk farging av HER2 med de murine monoklonale antistoffene CB11 og 4D5 av fiksert materiale fra bryst-tumorer. Disse vevsprøvene ble fiksert med formalin eller Bouins fikseringsvæske. Denne utprøvende kliniske studieanalysen ble utført i et sentralt laboratorium og vurdert på en skala fra 0 til 3+. Pasienter klassifisert med farging på skalaen 2+ eller 3+ ble

inkludert, mens de med farging på skalaen 0 eller 1+ ble ekskludert. Over 70% av pasientene som ble inkludert hadde 3 + overuttrykk. Dataene viste at nytten var større for de pasientene som hadde høyere nivå av HER2-overuttrykk (3+).

Hovedtestmetoden for å bestemme HER2-positivitet i den pivotale kliniske studien med docetaksel, med eller uten trastuzumab, var immunohistokjemi. En minoritet av pasientene ble testet med fluorescens *in-situ* hybridisering (FISH). I denne studien hadde 87% av pasientene sykdom som var IHC3+, og 95% av pasientene inkludert hadde sykdom som var IHC3+ og/eller FISH-positiv.

Ukentlig dosering ved metastatisk brystkreft

Tabell 4 sammenfatter effektresultatene fra monoterapi og kombinasjonsbehandling:

Tabell 4: Effektresultater fra studier med monoterapi og kombinasjonsbehandling

Parameter	Monoterapi	Kombinasjonsbehandling			
	Trastuzumab ¹	Trastuzumab pluss paklitaksel ²	Paklitaksel ²	Trastuzumab pluss docetaksel ³	Docetaksel ³
	N = 172	N = 68	N = 77	N = 92	N = 94
Responstrate (95% KI)	18% (13 - 25)	49% (36 - 61)	17% (9 - 27)	61% (50 - 71)	34% (25 - 45)
Median varighet avrespons (måneder) (95% KI)	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)
Median TTP (måneder) 95% KI	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)
Median overlevelse (måneder) (95% KI)	16,4 (12,3 - ne)	24,8 (18,6 - 33,7)	17,9 (11,2 - 23,8)	31,2 (27,3 - 40,8)	22,74 (19,1 - 30,8)

TTP = tid til progresjon “ne” angir at verdien ikke kunne beregnes eller ennå ikke var nådd.

¹ Studie H0649g: Undergruppe av ICH3+ pasienter

² Studie H0648g: Undergruppe av ICH3+ pasienter

³ Studie M77001: Fullstendig analyse (“intent-to-treat”), resultater etter 24 måneder

Kombinasjonsbehandling med trastuzumab og anastrozol

Trastuzumab er blitt undersøkt i kombinasjon med anastrozol som førstelinjebehandling av metastatisk brystkreft hos postmenopausale pasienter med HER2 overuttrykk og som er hormonreseptor positiv (dvs. østrogenreseptor (ER) og/eller progesteronreseptor (PR)). Progresjonsfri overlevelse var doblet i trastuzumab pluss anastrozolarmen sammenliknet med anastrozol (4,8 måneder versus 2,4 måneder). Andre parametere hvor forbedring ble sett for kombinasjonen var: totalrespons (16,5% versus 6,7%); “clinical benefit rate” (42,7% versus 27,9%); tid til progresjon (4,8 måneder versus 2,4 måneder). For tid til respons og responsvarighet kunne det ikke dokumenteres noen forskjell mellom armene. Median total overlevelse ble økt med 4,6 måneder hos pasientene i kombinasjonsarmen. Forskjellen var ikke statistisk signifikant, men mer enn halvparten av pasientene i anastrozolarmen byttet etter sykdomsprogresjon over til et regime hvor trastuzumab inngikk.

Dosering hver tredje uke ved metastatisk brystkreft

Effektdataene fra studiene med ikke-komparativ monoterapi og kombinasjonsbehandling er oppsummert i tabell 5:

Tabell 5: Effektresultater fra studiene med ikke-komparativ monoterapi og kombinasjonsbehandling

Parameter	Monoterapi		Kombinasjonsbehandling	
	Trastuzumab ¹	Trastuzumab ²	Trastuzumab pluss paklitaksel ³	Trastuzumab pluss docetaksel ⁴
	N = 105	N = 72	N = 32	N = 110
Responstrate (95% KI)	24 % (15 - 35)	27 % (14 - 43)	59 % (41 - 76)	73 % (63 - 81)
Median varighet av respons (måneder) (område)	10,1 (2,8 - 35,6)	7,9 (2,1 - 18,8)	10,5 (1,8 - 21)	13,4 (2,1 - 55,1)
Median TTP (måneder) (95% KI)	3,4 (2,8 - 4,1)	7,7 (4,2 - 8,3)	12,2 (6,2 - ne)	13,6 (11 - 16)
Median overlevelse (måneder) (95% KI)	ne	ne	ne	47,3 (32 - ne)

TTP = tid til progresjon; "ne" indikerer at det ikke kunne estimeres eller ikke enda var nådd

¹ Studie WO16229: startdose på 8 mg/kg, etterfulgt av 6 mg/kg hver 3. uke

² Studie MO16982: startdose på 6 mg/kg ukentlig i 3 uker, etterfulgt av 6 mg/kg hver 3. uke

³ Studie BO15935

⁴ Studie MO16419

Målgang for progresjon

Frekvensen av progresjon i lever var signifikant redusert hos pasienter behandlet med kombinasjonen av trastuzumab og paklitaksel, sammenlignet med paklitaksel alene (21,8% versus 45,7%; $p = 0,004$). Flere pasienter behandlet med trastuzumab og paklitaksel hadde progresjon i sentralnervesystemet enn de som ble behandlet med paklitaksel alene (12,6% versus 6,5 %; $p = 0,377$).

Brystkreft i tidlig stadium (adjuvant)

Brystkreft i tidlig stadium er definert som primært invasivt karsinom i brystet, uten metastaser. Som adjuvant behandling ble trastuzumab undersøkt i 4 store multisenter, randomiserte studier.

- BO16348 studien var designet for å sammenligne ett og to år med trastuzumab-behandling hver 3. uke versus observasjon hos pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft etter kirurgi, etablert kjemoterapi og stråleterapi (hvis aktuelt). I tillegg ble det gjort en sammenligning av trastuzumab-behandling i to år versus ett år. Pasientene som var randomisert til trastuzumab fikk en initiell startdose på 8 mg/kg, etterfulgt av 6 mg/kg hver tredje uke i enten ett år eller to år.
- NSABP B-31 og NCCTG N9831 studiene ble analysert samlet, og var designet for å undersøke den kliniske effekten av å kombinere trastuzumab-behandling i kombinasjon med paklitaksel etter doksorubicin og cyklofosfamid (AC) kjemoterapi. NCCTG N9831 studien undersøkte også trastuzumab gitt sekvensielt, altså etter AC → paklitaksel (P) kjemoterapi hos pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft etter kirurgi.
- BCIRG 006 studien var designet for å undersøke kombinasjonen av trastuzumab-behandling med docetaksel, enten etter AC kjemoterapi eller i kombinasjon med docetaksel og karboplatin hos pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft etter kirurgi.

I HERA-studien var brystkreft i tidlig stadium begrenset til operabel, primær, invasiv adenokarsinom i brystet, med positive lymfeknuter i armhulen eller negative lymfeknuter i armhulen med tumorstørrelse på minst 1 cm i diameter.

I samleanalysen av studiene NSABP B-31 og NCCTG N9831, var brystkreft i tidlig stadium begrenset til kvinner med operabel, høyrisiko brystkreft definert som HER2-positiv og positive lymfeknuter i armhulen eller HER2 positiv og negative lymfeknuter og høyrisiko egenskaper (tumorstørrelse > 1 cm og østrogenreseptor (ER) negativ eller tumorstørrelse > 2 cm, uavhengig av hormonreseptorstatus).

I BCIRG 006 studien var HER2-positiv, brystkreft i tidlig stadium begrenset til enten lymfeknute positive eller lymfeknute negative pasienter med høy risiko (definert som negativ (pN0) lymfeknutestatus, og minst en av følgende faktorer: tumorstørrelse over 2 cm, østrogenreseptor og progesteronreseptor negativ, histologisk og/eller nukleær grad 2-3 eller alder < 35 år).

Effektdataene fra BO16348 studien etter 12 måneder* og 8 år** median oppfølgingstid eroppsummert i tabell 6:

Tabell 6: Effekresultater fra BO16348-studien

Parameter	Median oppfølgingstid 12 måneder*		Median oppfølgingstid 8 år**	
	Observasjon N = 1693	Trastuzumab ¹ år N = 1693	Observasjon N = 1697***	Trastuzumab ¹ år N = 1702***
Sykdomsfri overlevelse				
- antall pasienter med hendelse	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- antall pasienter uten hendelse	1474 (87,1%)	1566 (92,5%)	1127 (66,4%)	1231 (72,3%)
P-verdi versus observasjon	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio versus observasjon	0,54		0,76	
Residiv-fri overlevelse				
- antall pasienter med hendelse	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
- antall pasienter uten hendelse	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2%)	1303 (76,6%)
P-verdi versus observasjon	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio versus observasjon	0,51		0,73	
Avmålt sykdomsfri overlevelse				
- antall pasienter med hendelse	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
- antall pasienter uten hendelse	1508 (89,1%)	1594 (94,6%)	1209 (71,2%)	1303 (76,6%)
P-verdi versus observasjon	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio versus observasjon	0,50		0,76	
Total overlevelse (død)				
- antall pasienter med hendelse	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- antall pasienter uten hendelse	1653 (97,6%)	1662 (98,2%)	1347 (79,4%)	1424 (83,7%)
P-verdi versus observasjon	0,24		0,0005	
Hazard Ratio versus observasjon	0,75		0,76	

* Ko-primært endepunkt av DFS ved 1 år versus observasjon møtte pre-definert statistisk grense

** Endelig analyse (inkludert crossover for 52% av pasientene fra observasjonsarmen til trastuzumab)

*** Det er et avvik i total utvalgsstørrelse pga. et lite antall pasienter som ble randomisert etter cut-offdatoen for 12-måneders median oppfølgingsanalyse

Effekresultatene fra interim effektanalysen krysset pre-spesifisert statistisk grense i protokollen ved sammenligning av 1 år med trastuzumab versus observasjon. Etter en median oppfølgingstid på 12 måneder, var hazard ratio (HR) for sykdomsfri overlevelse (DFS) lik 0,54 (95% KI 0,44, 0,67) som overføres til en absolutt nytteverdi i form av 2 års sykdomsfri overlevelse på 7,6 prosentpoeng (85,8 % versus 78,2%) i favør av trastuzumab-gruppen.

En endelig analyse ble utført etter en median oppfølgingstid på 8 år, som viste at 1 års trastuzumab-behandling er assosiert med en 24% risikoreduksjon i forhold til observasjon (HR = 0,76, 95% KI 0,67, 0,86). Dette overføres til en absolutt nytteverdi i form av 8 års sykdomsfri overlevelse på 6,4 prosentpoeng i favør av 1 års trastuzumab-behandling.

I denne endelige analysen viste forlenget trastuzumab-behandling over to år ingen ekstra nytteverdi fremfor behandling i 1 år [DFS HR i "intent to treat" (ITT) populasjonen for to år versus 1 år = 0,99 (95% KI: 0,87, 1,13), p-verdi = 0,90 og OS HR = 0,98 (0,83, 1,15), p-verdi = 0,78]. Frekvensen av asymptomatisk hjertesvikt økte i den 2-årige behandlingsarmen (8,1% versus 4,6% i den 1-årige behandlingsarmen). Flere pasienter opplevde minst én grad 3 eller 4 bivirkning i den 2-årige behandlingsarmen (20,4%) sammenlignet med den 1-årige behandlingsarmen (16,3%).

I NSABP B-31 og NCCTG N9831 studiene ble trastuzumab administrert i kombinasjon med paklitaksel, etter AC kjemoterapi.

Doksorubicin gitt samtidig med cyklofosamid ble administrert slik:

- intravenøs bolus doksorubicin, 60 mg/m², gitt hver tredje uke i 4 sykluser.
- intravenøs cyklofosamid, 600 mg/m² over 30 minutter, gitt hver tredje uke i 4 sykluser.

Paklitaksel, i kombinasjon med trastuzumab, ble administrert slik:

- intravenøs paklitaksel - 80 mg/m² som en kontinuerlig intravenøs infusjon, gitt hver uke i 12 uker

eller

- intravenøs paklitaksel - 175 mg/m² som en kontinuerlig intravenøs infusjon, gitt hver tredje uke i 4 syklus (dag 1 i hver syklus).

Effektresultatene fra samleanalysen av NSABP B-31 og NCCTG 9831 studiene, ved tidspunktet for den endelige analysen av DFS*, er oppsummert i tabell 7. Median oppfølgingstid var 1,8 år for pasienter i AC→P armen og 2,0 år for pasienter i AC→PH armen.

Tabell 7: Sammendrag av effektresultater fra samleanalysen av NCCTG 9831 og NSABP B31studiene ved tidspunktet for den endelige analysen av DFS*

Parameter	AC→P (N = 1679)	AC→PH (N = 1672)	Hazard ratio vs AC→P (95% KI) p-verdi
Sykdomsfri overlevelse	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59)
Antall pasienter med hendelse (%)			p < 0,0001
Utvikling av fjerne metastaser	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60)
Antall pasienter med hendelse			p < 0,0001
Dødsfall:	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92)
Antall pasienter med hendelse			p = 0,014**

A: doksorubicin; C: cyklofosfamid; P: paklitaksel; H: trastuzumab

* Ved median oppfølgingstid på 1,8 år for pasienter i AC → P armen og 2,0 år for pasienter i AC → PH armen

** P-verdi for OS krysset ikke pre-spesifisert statistisk grense for sammenligning av AC → PH versus AC → P

For det primære endepunktet, sykdomsfri overlevelse (DFS), ga tillegg av trastuzumab til kjemoterapien paklitaksel en 52% reduksjon i risiko for tilbakefall av sykdommen. Hazard ratioen fører videre til en absolutt effektforskjell ved 3 års sykdomsfri overlevelse på 11,8 prosentpoeng (87,2% versus 75,4%) i favør av AC→PH (trastuzumab) armen.

Ved sikkerhetsoppdatering etter 3,5-3,8 års median oppfølgingstid, bekrefter igjen en DFS analyse størrelsesordenen av effekt vist i den endelige analysen av DFS. Til tross for cross-over til trastuzumab i kontrollarmen, resulterte tillegg av trastuzumab til paklitaksel kjemoterapi i en 52% redusert risiko for tilbakefall av sykdom. Tillegg av trastuzumab til paklitaksel kjemoterapi resulterte også i en 3% redusert risiko for død.

Den endelige samleanalysen av OS i NSABP B-31 og NCCTG N9831-studiene ble utført da 707 dødsfall hadde inntruffet (median oppfølging på 8,3 år i AC→PH gruppen). Behandling med AC→PH resulterte i en statistisk signifikant forbedring i OS sammenlignet med AC → P (stratifisert HR = 0,64, 95% KI [0,55, 0,74], log-rank p-verdi < 0,0001). Etter åtte år ble overlevelse estimert til 86,9% i AC → PH armen og 79,4 % i AC → P armen, en absolutt nytteverdi på 7,4% (95 % KI 4,9%, 10,0%).

De endelige OS resultatene fra samleanalysen av NSABP B-31 og NCCTG N9831 studiene er oppsummert i tabell 8 nedenfor:

Tabell 8: Endelig analyse av totaloverlevelse fra samleanalysen av NSABP B-31 og NCCTG N9831studiene

Parameter	AC→P (N = 2032)	AC→PH (N = 2031)	P-verdi versus AC→P	Hazard Ratio versus AC→P (95% KI)
Dødsfall:	418	289		0,64
Antall pasienter med hendelse	(20,6%)	(14,2%)	< 0,0001	(0,55, 0,74)

A: doksorubicin; C: cyklofosfamid; P: paklitaksel; H: trastuzumab

En analyse av DFS ble også utført samtidig med endelig analyse av OS fra samleanalysen for studiene NSABP B-31 og NCCTG N9831. De oppdaterte DFS analyseresultatene (stratifisert HR = 0,61; 95% KI [0,54, 0,69]) viste en liknende DFS nytteverdi sammenlignet med den endelige primære DFS analysen, til tross for at 24,8% av pasientene i AC→P armen krysset over til å motta trastuzumab.

Etter 8 år var raten for sykdomsfri overlevelse estimert til å være 77,2% (95% KI: 75,4, 79,1) i AC→PH armen, en absolutt nytteverdi på 11,8% sammenlignet med AC→P armen.

I BCIRG 006 studien ble trastuzumab administrert enten i kombinasjon med docetaxel, etter AC kjemoterapi (AC→DH), eller i kombinasjon med docetaxel og karboplatin (DCarbH).

Docetaxel ble administrert slik:

- intravenøs docetaxel - 100 mg/m² som en intravenøs infusjon over 1 time, gitt hver tredje uke i 4 sykluser (dag 2 av første docetaxel syklus, så dag 1 for etterfølgende sykler)

eller

- intravenøs docetaxel - 75 mg/m² som en intravenøs infusjon over 1 time, gitt hver tredje uke i 6 sykler (dag 2 ved syklus 1, så dag 1 i etterfølgende sykler)

som var etterfulgt av:

- karboplatin – dosert etter AUC = 6 mg/ml/minutt, administrert ved intravenøs infusjon over 30-60 minutter, gjentatt hver tredje uke i tilsammen seks sykler.

Trastuzumab ble administrert ukentlig i kombinasjon med kjemoterapi og deretter hver tredje uke i totalt 52 uker.

Effektresultatene fra BCIRG 006 er oppsummert i tabell 9 og 10. Median oppfølgingstid var 2,9 år i AC→D armen og 3,0 år i hver av AC→DH og DCarbH armene.

Tabell 9: Oversikt over effektanalyser BCIRG 006 AC→D versus AC→DH

Parameter	AC→D (N = 1 073)	AC→DH (N = 1 074)	Hazard ratio vs AC→D (95% KI) p-verdi
Sykdomsfri overlevelse Antall pasienter med hendelse	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001
Utvikling av fjerne metastaser Antall pasienter med hendelse	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p < 0,0001
Dødsfall Antall pasienter med hendelse	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p = 0,0024

AC→D = doksorubicin pluss cyklofosfamid, etterfulgt av docetaxel; AC→DH = doksorubicin pluss cyklofosfamid, etterfulgt av docetaxel pluss trastuzumab; KI = konfidensintervall

Tabell 10: Oversikt over effektanalyser BCIRG 006 AC→D versus DCarbH

Parameter	AC→D (N = 1 073)	DCarbH (N = 1 074)	Hazard ratio vs AC→D (95% KI) ^a
Sykdomsfri overlevelse Antall pasienter med hendelse	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Utvikling av fjerne metastaser Antall pasienter med hendelse	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p = 0,0008
Dødsfall Antall pasienter med hendelse	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p = 0,0182

AC→D = doksorubicin pluss cyklofosfamid, etterfulgt av docetaxel; DCarbH = docetaxel, karboplatin og trastuzumab; KI = konfidensintervall

I BCIRG 006 studien viser hazard ratio for det primære endepunktet, sykdomsfri overlevelse, en

absolutt effektforskjell ved 3 års sykdomsfri overlevelse, på 5,8 prosentpoeng (86,7% versus 80,9%) i favør av AC→DH (trastuzumab) armen og 4,6 prosentpoeng (85,5% versus 80,9 %) i favør av DCarbH (trastuzumab) armen, sammenlignet med AC→D.

I BCIRG 006 studien, 213/1075 pasienter i DCarbH (TCH) armen, 221/1074 pasienter i AC→DH (AC→TH) armen, og 217/1073 i AC→D (AC→T) armen, hadde en Karnofsky funksjonsstatus ≤ 90 (enten 80 eller 90). Ingen forskjell i sykdomsfri overlevelse (DFS) ble konstatert i denne undergruppen av pasienter (hazard ratio = 1,16, 95 % KI [0,73, 1,83] for DCarbH (TCH) versus AC→D (AC→T); hazard ratio 0,97, 95 % KI [0,60, 1,55] for AC→DH (AC→TH) versus AC→D).

I tillegg ble en post-hoc forsøksanalyse utført med dataene fra samleanalysen NSABP B-31/NCCTG N9831* og BCIRG006 studiene som sammenfattete sykdomsfri overlevelse og symptomatiske hjertehendelser og oppsummert i tabell 11:

Tabell 11: Resultater fra post-hoc forsøksanalyse utført med dataene fra samleanalysen NSABP B-31/NCCTG N9831* og BCIRG 006 studiene som sammenfattete sykdomsfri overlevelse og symptomatiske hjertehendelser

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 og NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Primære effektanalyser sykdomsfri overlevelse hazard ratio (95 % KI) p-verdi	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
Langtidsoppfølging effektanalyser** sykdomsfri overlevelse hazard ratio (95 % KI) p-verdi	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 = 0,0001
Post-hoc forsøksanalyser med sykdomsfri overlevelse og symptomatiske hjertehendelser Langtidsoppfølging** hazard ratio(95 % KI)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

A: doksorubicin; C: cyklofosfamid; P: paklitaksel; D: docetaksel; Carb: karboplatin; H: trastuzumab

KI = konfidensintervall

* Ved tidspunktet for den endelige analysen av DFS. Median oppfølgingstid var på 1,8 år for pasienter i AC → P armen og 2,0 år for pasienter i AC→PH armen

** Median varighet av langtidsoppfølging for samlet analyse av kliniske studier var 8,3 år (område: 0,1 til 12,1) for AC → PH armen og 7,9 år (område: 0,0 til 12,2) for AC → P armen. Median varighet av langtidsoppfølging av BCIRG 006 studien var 10,3 år i både AC → D armen (område: 0,0 til 12,6) og DCarbH armen (område: 0,0 til 13,1), og var 10,4 år (område: 0,0 til 12,7) i AC → DH armen.

Brystkreft i tidlig stadium (neoadjuvant-adjuvant)

Så langt finnes det ikke tilgjengelige resultater som sammenligner effekten av trastuzumab administrert med kjemoterapi i adjuvant behandling med det som er oppnådd i neoadjuvant/adjuvant behandling.

Den randomiserte multisenterstudien MO16432 ble utformet for å undersøke den kliniske effekten av trastuzumab administrert samtidig med neoadjuvant kjemoterapi som inkluderte både et antracyklin og et taksan, og etterfulgt av adjuvant trastuzumab, opp til en total behandlingsvarighet på ett år. Studien rekrutterte pasienter med nylig diagnostisert lokalavansert (stadium III) eller inflammatorisk tidlig brystkreft. Pasienter med HER2+ tumor ble randomisert til å få enten neoadjuvant kjemoterapi samtidig med neoadjuvant-adjuvant trastuzumab, eller neoadjuvant kjemoterapi alene.

I MO16432 studien ble trastuzumab (8 mg/kg startdose, etterfulgt av 6 mg/kg vedlikeholdsdose hver 3. uke) administrert samtidig med 10 sykluser neoadjuvant kjemoterapi. Denne kjemoterapien var som følger:

- Doksorubicin 60 mg/m² og paklitaksel 150 mg/m², administrert hver 3. uke i 3

sykluser, etterfulgt av

- Paklitaksel 175 mg/m² administrert hver 3. uke i 4

sykluser, etterfulgt av

- CMF på dag 1 og 8 hver 4. uke i 3 sykluser

som etter kirurgi ble etterfulgt av

- tilleggssykluser av adjuvant trastuzumab (for å komplettere ett års behandling)

Effektresultatene fra studie MO16432 er oppsummert i tabell 12. Gjennomsnittlig varighet av oppfølging i trastuzumab-armen var 3,8 år.

Tabell 12: Effektresultater fra MO16432

Parameter	Kjemo + trastuzumab (N = 115)	Kun kjemo(N = 116)	
Hendelsefri overlevelse			Hazard Ratio (95% KI)
Antall pasienter med hendelse	46	59	0,65 (0,44, 0,96) p = 0,0275
Total histo-patologisk respons* (95% KI)	40% (31,0, 49,6)	20,7% (13,7, 29,2)	P = 0,0014
Totaloverlevelse			Hazard Ratio (95% KI)
Antall pasienter med hendelse	22	33	0,59 (0,35, 1,02) p = 0,0555

* definert som fravær av enhver invasiv kreft både i brystet og i lymfeknuter i armhulen

En absolutt nytteverdi på 13 prosentpoeng i favør av trastuzumab-armen var estimert i form av 3-års hendelsefri overlevelseshastighet (65% versus 52%).

Metastatisk ventrikkeltkreft

Trastuzumab er blitt undersøkt i en randomisert, åpen fase III-studie, ToGA (BO18255), i kombinasjon med kjemoterapi versus kjemoterapi alene.

Kjemoterapi ble administrert slik:

- kapecitabin - 1 000 mg/m² oralt to ganger daglig i 14 dager hver 3. uke gjennom 6 sykluser (ettermiddag dag 1 til morgen dag 15 i hver syklus)

eller

- intravenøs 5-fluorouracil - 800 mg/m²/dag som kontinuerlig intravenøs infusjon i løpet av 5 dager, gitt hver 3. uke gjennom 6 sykluser (dag 1 til 5 i hver syklus)

Begge ble administrert sammen med:

- cisplatin - 80 mg/m² hver 3. uke gjennom 6 sykluser på dag 1 av hver syklus. Effektresultatene fra BO18225 studien er oppsummert i tabell 13:

Tabell 13: Effektresultater fra BO18225

Parameter	FP N = 290	FP+H N = 294	HR (95% KI)	p-verdi
Total overlevelse, median måneder	11,1	13,8	0,74 (0,60 - 0,91)	0,0046
Progresjonsfri overlevelse, median måneder	5,5	6,7	0,71 (0,59 - 0,85)	0,0002
Tid til sykdomsprogresjon, median måneder	5,6	7,1	0,70 (0,58 - 0,85)	0,0003
Total responsrate,%	34,5%	47,3%	1,70 ^a (1,22, 2,38)	0,0017

Parameter	FP N = 290	FP+H N = 294	HR (95% KI)	p-verdi
Varighet av responsen, median måneder	4,8	6,9	0,54 (0,40 - 0,73)	< 0,0001

FP+H: Fluoropyrimidin/cisplatin + trastuzumab

FP: Fluoropyrimidin/cisplatin

^a Oddsratio

Pasienter som var tidligere ubehandlet for HER2-positiv, inoperabel, lokal, avansert eller residiv og/eller metastatisk adenokarsinom i magen eller den gastroøsofageale overgangen og ikke var mottagelige for kurativ behandling, ble rekruttert til studien. Primært endepunkt var total overlevelse, definert som tid fra dato for randomisering til dato for død av enhver årsak. Ved analysetidspunktet var totalt 349 randomiserte pasienter døde: 182 pasienter (62,8%) i kontrollarmen og 167 pasienter (56,8%) i behandlingsarmen. Flesteparten av dødsfallene skyldtes hendelser relatert til den underliggende kreftsykdommen.

Post-hoc subgruppeanalyser indikerte at positiv behandlingseffekt i stor grad er begrenset til måltumorer med høyere nivå av HER2-protein (IHC 2+/FISH+ eller IHC 3+). Median total overlevelse for gruppen med høyt uttrykk av HER2, var 11,8 måneder versus 16 måneder, HR 0,65 (95% KI 0,51-0,83) og median progresjonsfri overlevelse var 5,5 måneder versus 7,6 måneder, HR 0,64 (95% KI 0,51-0,79) for henholdsvis FP versus FP+H. For total overlevelse var HR 0,75 (95%KI 0,51-1,11) i IHC 2+/FISH+-gruppen og HR var 0,58 (95% KI 0,41 – 0,81) i IHC 3+/FISH+-gruppen.

I en undersøkende subgruppe-analyse utført i TOGA- studien (BO18255) var det tilsynelatende ingen nytteverdi for total overlevelse ved tillegg av trastuzumab hos pasienter med ECOG PS 2 ved initial [HR 0,96 (95% KI 0,51-1,79)], ikke målbar [HR 1,78 (95% KI 0,87-3,66)] og lokal avansert sykdom [HR 1,20 (95% KI 0,29-4,97)].

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder trastuzumab i alle undergrupper av den pедиатriske populasjonen ved bryst- og magekreft (se pkt. 4.2 for informasjon om pедиатrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til trastuzumab ble undersøkt i en populasjonsanalyse på samlede farmakokinetiske data fra totalt 1582 personer, inkludert pasienter med HER2 positiv metastatisk brystkreft (MBC), brystkreft i tidlig stadium (EBC), avansert ventrikkelfkreft (AGC) eller andre krefttyper, og friske frivillige i 18 fase I, II og III studier som fikk trastuzumab i.v. En to-kompartiment modell med parallell lineær og ikke-lineær eliminasjon fra det sentrale kompartiment beskrev konsentrasjon-tidsprofilen for trastuzumab. På grunn av ikke-lineær eliminasjon økte total clearance med redusert konsentrasjon. Derfor kunne ingen fast verdi for halveringstiden av trastuzumab utledes. $t_{1/2}$ reduseres ved redusert konsentrasjon i doseringsintervall (se tabell 16). MBC-og EBC-pasienter hadde lignende farmakokinetiske parametre (f.eks clearance (CL), det sentrale kompartimentvolumet (V_c) og populasjonspredikert eksponering ved likevekt (steady-state) (C_{min} , C_{max} og AUC). Lineær clearance var 0,136 liter/dag for MBC, 0,112 liter/dag for EBC og 0,176 liter/dag for AGC. De ikke-lineære eliminasjons-parameterverdiene var 8,81 mg/dag for maksimal eliminasjonshastighet (V_{max}) og 8,92 mikrogram/milliliter for Michaelis-Menten konstant (K_m) for MBC-, EBC- og AGC-pasienter. Volumet på det sentrale kompartiment var 2,62 liter for pasienter med MBC og EBC, og 3,63 liter for pasienter med AGC. I den endelige farmakokinetiske populasjonsanalysemodellen ble kroppsvekt, serum aspartataminotransferase og albumin, i tillegg til type primær tumor, identifisert som statistisk signifikante kovariater som påvirker eksponeringen av trastuzumab. Omfanget av effekten av disse variablene på trastuzumabeksponering antyder imidlertid at det er usannsynlig at disse kovariatene har en klinisk relevant effekt på trastuzumabkonsentrasjoner.

Predikerte farmakokinetiske eksponeringsverdier i populasjonen (median med 5-95 percentiler) og farmakokinetiske parameterverdier ved klinisk relevante konsentrasjoner ($C_{\max}$ og $C_{\min}$) for MBC-, EBC- og AGC-pasienter, behandlet med de godkjente doseringsregimene (ukentlig og hver tredje uke), er vist i tabell 14 (syklus 1), tabell 15 (steady-state) og tabell 16 (PK parametre) nedenfor.

Tabell 14: Populasjonspredikert farmakokinetisk eksponeringsverdi i syklus 1 (median med 5-95percentiler) for trastuzumab intravenøse doseringsregimer i MBC-, EBC- og AGC-pasienter

Regime	Primær tumortype	N	$C_{\min}$ (mikrogram/ml)	$C_{\max}$ (mikrogram/ml)	AUC _{0-21 dager} (mikrogram x dag/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg hver 3. uke	MBC	805	28,7 (2,9 – 46,3)	182 (134 - 280)	1376 (728 - 1998)
	EBC	390	30,9 (18,7 – 45,5)	176 (127 - 227)	1390 (1039 - 1895)
	AGC	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 – 225)	1109 (588 – 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg éngang ukentlig	MBC	805	37,4 (8,7 – 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1073 (597 – 1584)
	EBC	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1074 (783 - 1502)

Tabell 15: Populasjonspredikerte farmakokinetiske eksponeringsverdier ved likevekt (med 5-95 percentiler) for trastuzumab intravenøse doseringsregimer i MBC-, EBC- og AGC-pasienter

Regime	Primær tumortype	N	$C_{\min,ss}$ (mikrogram/ml)	$C_{\max,ss}$ (mikrogram/ml)	AUC _{ss 0-21dager} (mikrogram x dag/ml)	Tid til likevekt *** (steady-state) (uke)
8 mg/kg + 6 mg/kg hver 3. uke	MBC	805	44,2 (1,8 – 85,4)	179 (123 - 266)	1 736 (618 - 2 756)	12
	EBC	390	53,8 (28,7 – 85,8)	184 (134 - 247)	1 927 (1 332 - 2 771)	15
	AGC	274	32,9 (6,1 – 88,9)	131 (72,5-251)	1338 (557 - 2 875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg én gang ukentlig	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

* $C_{\min,ss}$ - $C_{\min}$ ved likevekt (steady-state)

** $C_{\max,ss}$ - $C_{\max}$ ved likevekt

*** tid til 90% av likevekt

Tabell 16: Populasjonspredikerte farmakokinetiske parameterverdier ved likevekt (steady-state) for trastuzumab intravenøse doseringsregimer i MBC-, EBC- og AGC-pasienter

Regime	Primær tumortype	N	Total CL rangefra $C_{\max,ss}$ til $C_{\min,ss}$ (liter/dag)	$t_{1/2}$ range fra $C_{\max,ss}$ til $C_{\min,ss}$ (dag)
8 mg/kg + 6 mg/kg hver 3. uke	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 én gangukentlig	MBC	805	0,213 – 0,259	17,2 – 20,4
	EBC	390	0,184 – 0,221	19,7 – 23,2

Trastuzumab utvasking

Utvaskingsperioden for trastuzumab ble undersøkt etter intravenøs administrering én gang ukentlig eller hver tredje uke ved bruk av farmakokinetisk populasjonsmodell. Resultatene av disse

simuleringene indikerte at minst 95% av pasientene vil nå konsentrasjoner som er < 1 mikrogram/ml (ca.3% av populasjonen predikerte $C_{min,ss}$, eller ca. 97% utvasking) innen 7 måneder.

Sirkulerende utskilt HER2 ECD (HER2 extracellular domain)

Utforskende analyser av kovariater med informasjon fra bare en undergruppe av pasienter antyder at pasienter med større utskilt HER2-ECD nivå hadde raskere ikke-lineær clearance (lavere K_m) ($P < 0,001$). Det var en korrelasjon mellom utskilt antigen og ASAT-nivå; deler av virkningen av utskilt antigen på clearance kan ha blitt forklart av ASAT-nivåene.

Baseline-nivå av utskilt HER2-ECD observert hos mgC pasienter var sammenlignbar med de hos MBC- og EBC-pasienter. Ingen tilsynelatende påvirkning på utskillelse av trastuzumab ble observert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det ble ikke observert funn i studier på akutt toksisitet, eller multidose-relatert toksisitet i studier av opptil 6 måneders varighet. Reproduksjonstoksiske eller teratogene effekter, effekter på fertilitet hos hunner eller toksisitet i sene fosterstadier er heller ikke observert. Trastuzumab er ikke genotoksisk. En studie med trehalose, et viktig hjelpestoff i legemiddelformuleringen, viste ingen tegn til toksisitet.

Det er ikke utført noen langtidsstudier på dyr for å undersøke trastuzumab karsinogene potensiale eller for å bestemme eventuelle effekter på fertilitet hos menn.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

L-histidin
L-histidinhydroklorid monohydrat
 α, α -trehalose dihydrat
polysorbat 20 (E 432)**

**Dette legemidlet inneholder 0,6 mg polysorbat 20 i hver 150 mg /hetteglass (21 mg/ml). Dette tilsvarer 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes eller fortynnes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

Glukoseoppløsning skal ikke brukes til fortynning, da dette vil forårsake aggregering av proteinet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år

Aseptisk rekonstituering og fortynning:

Etter aseptisk rekonstituering med sterilt vann til injeksjon, ble den kjemiske og fysiske stabiliteten til den rekonstituerte oppløsningen demonstrert i 48 timer ved 2 °C – 8 °C.

Etter aseptisk fortynning i poser av polyvinylklorid, polyetylen eller polypropylen natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injeksjonsvæske, er kjemisk og fysisk stabilitet av trastuzumab vist i opptil 48 timer ved 5 °C $\pm$ 3 °C og 30 °C $\pm$ 2 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den rekonstituerte oppløsningen og trastuzumab infusjonsoppløsningen brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C med mindre rekonstituering og fortynning har funnet sted under kontrollert og validert aseptisk forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Den rekonstituerte oppløsningen skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3 og 6.6.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ett 15 ml hetteglass av klart glass type I med butyl-gummipropp laminert med en fluorharpiksfilm som inneholder 150 mg trastuzumab.

Hver pakning inneholder ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dazublys kommer som sterile, ikke-pyrogene hetteglass uten konserveringsmiddel til éngangsbruk.

Relevant aseptisk teknikk skal benyttes ved rekonstituering og fortynning. Det må utvises forsiktighet for å sikre steriliteten av tilberedte oppløsninger. Siden legemidlet ikke inneholder antimikrobielle konserveringsmidler eller bakteriostatiske substanser må det benyttes aseptisk teknikk.

Aseptisk tilberedning, håndtering og oppbevaring

Aseptisk håndtering må sikres ved tilberedning av infusjonen. Forberedelse bør være:

- utføres under aseptiske forhold av opplært personell i samsvar med regler for god praksis, spesielt med hensyn til aseptisk tilberedning av parenterale produkter.
- utføres i LAF-benk eller biologisk sikkerhetsskap og ved bruk av standard forholdsregler for sikker håndtering av intravenøse midler.
- etterfølges av egnet oppbevaring av tilberedt oppløsning til intravenøs infusjon, for å sikre at aseptiske forhold opprettholdes.

Hvert hetteglass med Dazublys rekonstitueres med 7,2 ml sterilt vann til injeksjon (ikke inkludert). Bruk av andre rekonstitueringsmidler bør unngås.

Dette gir en 7,4 ml løsning for enkeltdosebruk, som inneholder ca. 21 mg/ml trastuzumab ved en pH på ca. 6,0. Et volumoverskudd på 4% sikrer at den merkede dosen på 150 mg kan trekkes fra hvert hetteglass.

Dazublys bør håndteres forsiktig under rekonstituering. Å forårsake kraftig skumdannelse under rekonstituering eller risting av den rekonstituerte oppløsningen kan føre til problemer med mengden Dazublys som kan trekkes ut av hetteglasset.

Den rekonstituerte oppløsningen skal ikke fryses

Instruksjoner for aseptisk rekonstituering:

- 1) Bruk en steril sprøyte, injiser sakte 7,2 ml sterilt vann til injeksjon i hetteglasset som inneholder det frysetørkede Dazublys, og før flyten inn i den frysetørkede delen.
- 2) Sving forsiktig på hetteglasset slik at lyofilisatet løses opp. IKKE RIST!

Svak skumdannelse ved oppløsning er ikke uvanlig. La hetteglasset stå i ro i omtrent 5 minutter. Ferdig tilberedt oppløsning av trastuzumab gir en fargeløs til blekgul gjennomsiktig oppløsning, uten synlige partikler.

Instruksjoner for aseptisk fortynning av rekonstituert oppløsning

Avgjør volumet på oppløsningen som trengs:

- Basert på en startdose på 4 mg trastuzumab/kg kroppsvekt, eller en etterfølgende ukentlig dose på 2 mg trastuzumab/kg kroppsvekt:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Kroppsvekt (kg)} \times \text{dose (4 mg/kg startdose eller 2 mg/kg vedlikeholdsdose)}}{21 \text{ (mg/ml, konsentrasjonen i rekonstituert oppløsning)}}$$

- Basert på en startdose på 8 mg trastuzumab/kg kroppsvekt, eller en etterfølgende dose hver 3. uke på 6 mg trastuzumab/kg kroppsvekt:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Kroppsvekt (kg)} \times \text{dose (8 mg/kg startdose eller 6 mg/kg vedlikeholdsdose)}}{21 \text{ (mg/ml, konsentrasjonen i rekonstituert oppløsning)}}$$

Det beregnede antall ml trekkes ut av hetteglasset ved bruk av steril kanyle og sprøyte og tilsettes en infusjonspose med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injeksjonsvæske, oppløsning. Oppløsninger som inneholder glukose må ikke brukes (se pkt. 6.2). For å unngå skumdannelse blandes oppløsningen ved å vende posen forsiktig.

Parenterale legemidler bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging før bruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Ingen uforlikeligheter mellom trastuzumab og poser av polyvinylklorid, polyetylen eller polypropylen er observert. Infusjonsposer som brukes til å administrere det fullførte trastuzumab-produktet skal være DEHP-frie.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1949/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDESIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte-/risikoprofilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dazublys 150 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

trastuzumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 150 mg trastuzumab. Etter rekonstituering inneholder 1 ml konsentrat 21 mg trastuzumab. Rekonstitueres med 7,2 ml sterilt vann til injeksjon

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

L-histidinhydroklorid monohydrat, L-histidin, polysorbat 20 (E 432), α , α -trehalose dihydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, 1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

For intravenøs infusjon etter rekonstituering og fortynning. Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Ikke frys den rekonstituerte oppløsningen.

Oppbevar beholderen i ytterkartongen for å beskytte mot lys

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

Kast ubrukt del

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/25/1949/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

Ikke rist etter rekonstituering.
Kun for engangsbruk

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Begrunnelse for ikke å inkludere blindeskrift godtatt.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Dazublys 150 mg pulver til konsentrat
trastuzumab
Kun til intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Dazublys 150 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

trastuzumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Dazublys er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du gis Dazublys
3. Hvordan du gis Dazublys
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevares Dazublys
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Dazublys er og hva det brukes mot

Dazublys inneholder virkestoffet trastuzumab, som er et monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer binder seg til spesifikke proteiner eller antigener. Trastuzumab er laget for å binde seg selektivt til et antigen som kalles human epidermal vekstfaktor reseptor 2 (HER2). HER2 finnes i store mengder på overflaten av enkelte kreftceller og stimulerer veksten av disse. Når trastuzumab bindes til HER2, stopper det veksten av slike kreftceller og medfører at de dør.

Legen din kan forskrive Dazublys for behandling av brystkreft og ventrikkelkreft når:

- du har brystkreft i tidlig stadium, med høye verdier av et protein som kalles HER2.
- du har metastaserende brystkreft (brystkreft med spredning fra den opprinnelige svulsten) med høye HER2-verdier. Trastuzumab kan forskrives i kombinasjon med cellegiftene paklitaxel eller docetaxel som førstelinjebehandling mot brystkreft med spredning eller det kan forskrives alene dersom annen behandling ikke har gitt ønsket resultat. Det brukes også i kombinasjon med legemidler som kalles aromatasehemmere ved behandling av pasienter med høye HER2-verdier og hormonreseptor-positiv metastatisk brystkreft (kreft som er følsom for kvinnelige kjønnshormoner).
- du har metastatisk ventrikkelkreft med høye HER2-verdier, i kombinasjon med kapecitabin eller 5-fluorouracil, som er andre legemidler mot kreft.

2. Hva du må vite før du gis Dazublys

Bruk ikke Dazublys:

- dersom du er allergisk overfor trastuzumab, proteiner fra mus eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

- dersom du på grunn av kreften har alvorlige pustevansker i hvile, eller dersom du trenger oksygentilførsel.

Advarsler og forsiktighetsregler

Legen din vil ha nøye oppsyn med behandlingen din.

Hjerteundersøkelser

Behandling med Dazublys alene eller med et taksan kan påvirke hjertet, spesielt hvis du noen gang har brukt et antracyklin (taksaner og antracykliner er to andre typer legemidler brukt til å behandle kreft). Effektene kan være moderate til alvorlige og kan forårsake død. Hjertefunksjonen din vil derfor bli undersøkt før, i løpet av (hver tredje måned) og etter (opptil to til fem år) behandlingen med Dazublys. Hvis du utvikler tegn på hjertesvikt (dvs. at hjertet ikke pumper blodet tilfredsstillende) kan det hende at hjertefunksjonen kontrolleres oftere (hver sjetten til åttende uke), og du kan få behandling for hjertesvikt, eller du kan være nødt til å stoppe behandlingen med Dazublys.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du gis Dazublys:

- dersom du har hatt hjertesvikt, hjerte-kar sykdom, klaffefeil (bilyd), høyt blodtrykk, har tatt eller for tiden tar legemidler mot høyt blodtrykk.
- dersom du noen gang har blitt behandlet med et legemiddel som kalles doksorubicin eller epirubicin (legemidler som brukes til behandling av kreft). Disse legemidlene (eller andre antracykliner) kan skade hjertemuskelen og øke risikoen for hjerteproblemer med Dazublys.
- dersom du er kortpustet, spesielt hvis du for tiden bruker et taksan. Dazublys kan gi pustevansker, spesielt første gang det gis. Dette kan være mer alvorlig dersom du allerede er kortpustet. I svært sjeldne tilfeller har pasienter, som allerede før behandlingen hadde alvorlige pusteproblemer, dødd når de har fått Dazublys.
- dersom du noen gang har mottatt annen behandling mot kreft.

Hvis du får Dazublys i kombinasjon med noen andre legemidler for å behandle kreft, slik som paklitaksel, docetaksel, en aromataschemmer, kapecitabin, 5-fluorouracil eller cisplatin, bør du også lese pakningsvedleggene for disse legemidlene.

Barn og ungdom

Dazublys anbefales ikke til personer under 18 år.

Andre legemidler og Dazublys

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det kan ta inntil 7 måneder før Dazublys er utskilt fra kroppen. Du bør derfor fortelle legen din, apotek eller sykepleier at du har fått Dazublys hvis du begynner med en annen medisin før det er gått 7 måneder etter at Dazublys-behandlingen ble avsluttet.

Graviditet

- Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Du skal bruke sikker prevensjon under behandlingen med Dazublys og i minst 7 måneder etter at behandlingen er avsluttet.
- Legen din vil informere om fordeler og ulemper ved Dazublys-behandling under graviditet. I sjeldne tilfeller er det sett en reduksjon i mengden fostervann som omgir fosteret i fostersekken

hos gravide kvinner som får Dazublys. Denne tilstanden kan være skadelig for fosteret og har blitt forbundet med svekket utvikling av lungene, noe som kan føre til fosterdød.

Amming

Amming skal opphøre under Dazublys-behandling og i 7 måneder etter siste dose, siden Dazublys kan skilles ut i morsmelk og overføres til barnet ditt. Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Dazublys kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Dersom du under behandling opplever svimmelhet, søvnighet, frysninger eller feber, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner før disse symptomene blir borte.

Natrium

Dazublys inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, det vil si i hovedsak natriumfritt.

Polysorbat 20

Dette legemidlet inneholder 0,6 mg polysorbat 20 i hver 150 mg /hetteglass (21 mg/ml), Dette tilsvarer 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

3. Hvordan du gis Dazublys

Før behandlingen starter vil legen din bestemme mengden HER2 i svulsten. Kun pasienter som har en stor mengde HER2 vil bli behandlet med Dazublys. Dazublys skal bare gis av en lege eller sykepleier. Legen din vil forskrive en dosering og et behandlingsregime spesielt for **deg**. Dazublys doseres etter kroppsvekt.

Den første dosen vil bli gitt over 90 minutter og du vil være under observasjon av helsepersonell når du får den, i tilfelle du opplever bivirkninger. Dersom startdosen tolereres godt, kan påfølgende doser gis over 30 minutter (se avsnitt 2 under "Advarsler og forsiktighetsregler"). Hvor mange infusjoner du skal få, vil avgjøres etter hvert som man ser resultatene av behandlingen. Legen din vil diskutere dette med deg.

Dazublys gis som en infusjon i en vene (intravenøs infusjon, drypp); denne intravenøse formuleringen er ikke til subkutan bruk og bør kun gis som en intravenøs infusjon.

For å unngå medisineringsfeil er det viktig å sjekke etiketten på hetteglasset for å sikre at legemidlet som tilberedes og gis er Dazublys (trastuzumab), og ikke et annet legemiddel som inneholder trastuzumab (f.eks trastuzumabemtansin eller trastuzumabderukstekan).

Ved tidlig brystkreft, metastatisk brystkreft og metastatisk ventrikkelkreft gis Dazublys hver 3. uke. Dazublys kan også gis én gang i uken ved metastatisk brystkreft.

Dersom du avbryter behandling med Dazublys

Du må ikke slutte å bruke dette legemidlet uten å snakke med legen din først. Alle doser bør tas til rett tid hver uke eller hver tredje uke (avhengig av doseringsplanen din). Dette bidrar til at legemidlet fungerer best mulig.

Det kan ta opp til 7 måneder å fjerne Dazublys fra kroppen din. Derfor kan legen bestemme seg for å fortsette å sjekke hjertefunksjonen din, selv etter at du er ferdig med behandlingen.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan trastuzumab forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Noen av disse bivirkningene kan være alvorlige og kreve behandling på sykehus.

Under behandling med Dazublys-infusjon kan reaksjoner som frysninger, feber og andre influensaliknende symptomer forekomme. Disse symptomene er svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer).

Andre infusjonsrelaterte reaksjoner er: kvalme, brekninger, smerter, økt muskelspenning og skjelving, hodepine, svimmelhet, pustevansker, høyt eller lavt blodtrykk, hjerterytmeforstyrrelser (hjerterbank, hjerteflimmer eller uregelmessige hjerteslag), hevelse i ansikt og lepper, utslett og utmattelse. Noen av disse symptomene kan være alvorlige og noen pasienter har dødd (se avsnitt 2 under ”Advarsler og forsiktighetsregler”).

Disse reaksjonene forekommer som regel i forbindelse med den første intravenøse infusjonen (drypp inn i din blodåre) og i løpet av de første timene etter infusjonsstart. De er vanligvis forbigående. Du vil være under observasjon av helsepersonell mens infusjonen gis og i minst seks timer etter at første infusjon ble startet, og i to timer etter start av andre infusjoner. Dersom du får en reaksjon, vil infusjonshastigheten trappes ned eller stoppes, og nødvendig behandling kan gis for å motvirke bivirkningene. Når symptomene avtar, kan infusjonen fortsette.

Av og til starter symptomene senere enn seks timer etter infusjonsstart. Hvis dette skjer deg, kontakt legen din straks. I noen tilfeller kan symptomene bli bedre og så senere forverres.

Alvorlige bivirkninger

Andre bivirkninger kan oppstå når som helst ved Dazublys-behandling, og ikke bare i forbindelse med infusjonen.

Kontakt lege eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:

- Hjerterproblemer kan i enkelte tilfeller oppstå i perioden behandlingen pågår og av og til etter at behandlingsperioden er avsluttet, og disse kan være alvorlige. Det kan dreie seg om svekkelse av hjertermuskulaturen som kan føre til hjertesvikt, betennelse i hjerteposen og hjerterytmeforstyrrelser. Dette kan føre til symptomer som pustevansker (inkludert nattlige pustevansker), hoste, væskeansamling (hevelse) i bein eller armer og hjerterbank (hjerteflimmer eller uregelmessige hjerteslag) (se avsnitt 2: Hjerterundersøkelser).

Legen din vil regelmessig kontrollere hjertet ditt under og etter behandlingen, men du må straks informere legen din dersom du merker noen av symptomene ovenfor.

- Tumorlysesyndrom (en gruppe stoffskiftekomplikasjoner som oppstår etter kreftbehandling og kjennetegnes av høye blodnivåer av kalium og fosfat, og lave blodnivåer av kalsium). Symptomer kan være nyreproblemer (svakhet, tungpust, utmattelse (fatigue) og forvirring), hjerterproblemer (hjerteflimmer eller raskere eller langsommere hjerterytme), anfall, oppkast eller diaré, og prikking i munnen, hendene eller føttene.

Hvis du opplever noen av symptomene ovenfor etter at behandlingsperioden med Dazublys er avsluttet, skal du kontakte legen din og informere om at du tidligere har blitt behandlet med Dazublys.

Svært vanlige bivirkninger av Dazublys: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- infeksjoner
- diaré
- forstoppelse

- sure oppstøt (dyspepsi)
- utmattelse (fatigue)
- hudutslett
- brystmerter
- magesmerter
- leddsmerter
- lavt antall røde blodceller og hvite blodceller (som hjelper å bekjempe infeksjoner), noen ganger med feber
- muskelsmerter
- øyebetennelse (konjunktivitt)
- væskefylte øyne
- neseblødning
- rennende nese
- hårtap
- skjelvinger
- hetetokter
- svimmelhet
- negleforandringer
- vekttap
- tap av appetitt
- søvnløshet (insomnia)
- smaksforandring
- lavt antall blodplater
- blåmerker
- nummenhet eller prikking i fingre og tær, som noen ganger kan strekke seg til resten av armen/benet
- rødhet, opphovning eller sår i munn og/eller hals
- smerter, opphovning, rødhet eller prikking i hender og/eller føtter
- kortpustethet
- hodepine
- hoste
- oppkast
- kvalme

Vanlige bivirkninger av Dazublys: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- allergiske reaksjoner
- halsinfeksjoner
- urinblære- og hudinfeksjoner
- betennelse i brystet
- betennelse i leveren
- forstyrrelser i nyrefunksjon
- økt muskelspenning (hypertoni)
- smerte i armer og/eller ben
- kløende utslett
- økt søvnighet (somnolens)
- hemorroider
- kløe
- munntørrehet og tørr hud
- tørre øyne
- svetting
- uvelhet og slapphet
- angst
- depresjon

- astma
- infeksjon i lungene
- lungesykdom
- ryggsmarter
- nakkesmerter
- skjelettsmerter
- kviser
- leggekramper

Mindre vanlige bivirkninger av Dazublys: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- døvhet
- humpete utslett
- hvesende pust
- betennelse eller arrforandringer i lungene

Sjeldne bivirkninger av Dazublys: kan forekomme hos 1 av 1 000 personer

- gulsott
- anafylaktiske reaksjoner

Andre bivirkninger som er rapportert ved bruk av Dazublys: kan forekomme hos et ukjent antall personer

- unormal eller svekket koaguleringsfaktor
- høye kaliumverdier
- hevelse eller blødning bak øynene
- sjokk
- unormal hjerterytme
- pusteproblemer
- sviktende pust
- akutt oppsamling av væske i lungene
- akutt innsnevring av luftveiene
- unormalt lavt oksygennivå i blodet
- pusteproblemer når man ligger flatt
- leverskade
- hevelse i ansikt, lepper og hals
- nyresvikt
- unormalt lite fostervæske
- svikt i lungeutvikling hos fosteret i livmoren
- unormal nyreutvikling hos fosteret i livmoren

Noen av disse bivirkningene kan også skyldes den underliggende kreften. Dersom du får Dazublys sammen med annen cellegift, kan noen av bivirkningene skyldes cellegiftbehandlingen.

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevares Dazublys

Dazublys vil bli oppbevart av helsepersonell på sykehuset eller klinikken.

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytterpakningen og hetteglassetiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Uåpnet hetteglass oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
- Rekonstituert oppløsning skal ikke fryses.
- Infusjonsoppløsninger bør brukes umiddelbart etter fortynning. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 48 timer ved 2 °C – 8 °C.
- Bruk ikke Dazublys hvis du oppdager partikler eller misfarging før administrering.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Dazublys

- Virkestoffet er trastuzumab. Hvert hetteglass inneholder enten: 150 mg trastuzumab som skal oppløses i 7,2 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker. Denne oppløsningen inneholder ca. 21 mg/ml trastuzumab.
- Andre innholdsstoffer er L-histidinhydroklorid monohydrat, L-histidin, α,α -trehalosedihydrat - trehalose dihydrat, polysorbat 20 (E 432).
- Dette legemidlet inneholder 0,6 mg polysorbat 20 i hver 150 mg /hetteglass (21 mg/ml). Dette tilsvarer 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

Hvordan Dazublys ser ut og innholdet i pakningen

Dazublys er et pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, som leveres i et hetteglass med gummipropp som inneholder 150 mg trastuzumab. Pulveret er en hvit til lysegulkule (pellet). Hver pakning inneholder 1 hetteglass med pulver.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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	

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell

Dazublys i.v kommer som sterile, ikke-pyrogene hetteglass uten konserveringsmiddel til éngangsbruk.

For å unngå medisineringsfeil er det viktig å sjekke etiketten på hetteglasset for å sikre at legemidlet som tilberedes og gis er Dazublys, og ikke et annet legemiddel som inneholder trastuzumab (f.eks trastuzumabemtansin eller trastuzumab derukstekan).

Oppbevar alltid trastuzumab i lukket originalpakning ved 2 °C - 8 °C i kjøleskap.

Relevant aseptisk teknikk skal benyttes ved rekonstituering og fortynning. Det må utvises forsiktighet for å sikre steriliteten av tilberedte oppløsninger. Siden legemidlet ikke inneholder antimikrobielle konserveringsmidler eller bakteriostatisk substans må det benyttes aseptisk teknikk.

Et hetteglass med Dazublys aseptisk rekonstituert i sterilt vann til injeksjonsvæsker (medfølger ikke) er kjemisk og fysisk stabilt ved 2 °C – 8 °C i 48 timer etter rekonstituering og skal ikke fryses.

Etter aseptisk fortynning i poser av polyvinylklorid, polyetylen eller polypropylen natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injeksjonsvæske, oppløsning er kjemisk og fysisk stabilitet av trastuzumab vist i opptil 48 timer ved 5 °C ± 3 °C og 30 °C ± 2 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den rekonstituerte oppløsningen og trastuzumab infusjonsoppløsningen brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C med mindre rekonstituering og fortynning har funnet sted under kontrollert og validert aseptisk forhold.

Aseptisk tilberedning, håndtering og oppbevaring:

Aseptisk håndtering må sikres ved tilberedning av infusjonen. Forberedelse bør være:

- utføres under aseptiske forhold av opplært personell i samsvar med regler for god praksis, spesielt med hensyn til aseptisk tilberedning av parenterale produkter.
- utføres i LAF-benk eller biologisk sikkerhetsskap og ved bruk av standard forholdsregler for sikker håndtering av intravenøse midler.
- etterfølges av egnet oppbevaring av tilberedt oppløsning til intravenøs infusjon, for å sikre at aseptiske forhold opprettholdes.

Hvert hetteglass med Dazublys rekonstitueres med 7,2 ml sterilt vann til injeksjon (ikke inkludert). Bruk av andre rekonstitueringsmidler bør unngås. Dette gir en 7,4 ml oppløsning for enkeltdosebruk, som inneholder ca. 21 mg/ml trastuzumab. Et volumoverskudd på 4% sikrer at den merkede dosen på 150 mg kan trekkes fra hvert hetteglass.

Dazublys bør håndteres forsiktig under rekonstituering. Å forårsake kraftig skumdannelse under rekonstituering eller risting av rekonstituert Dazublys kan føre til problemer med mengden Dazublys som kan trekkes ut av hetteglasset.

Instruksjoner for aseptisk rekonstituering:

- 1) Bruk en steril sprøyte, injiser sakte 7,2 ml sterilt vann til injeksjon i hetteglasset som inneholder

- det frysetørkede Dazublys, og før strålen inn i den frysetørkede delen.
- 2) Sving forsiktig på hetteglasset slik at tørrstoffet løses opp. IKKE RIST!

Svak skumdannelse ved oppløsning er ikke uvanlig. La hetteglasset stå i ro i ca. 5 minutter. Oppløst Dazublys gir en fargeløs til blekgul, gjennomsiktig oppløsning uten synlige partikler.

Instruksjoner for aseptisk fortynning av rekonstituert oppløsning

Bestem volumet på oppløsningen som trengs:

- Basert på en startdose på 4 mg trastuzumab/kg kroppsvekt, eller en etterfølgende ukentlig dose på 2 mg trastuzumab/kg kroppsvekt:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Kroppsvekt (kg)} \times \text{dose (4 mg/kg startdose eller 2 mg/kg vedlikeholdsdose)}}{21 \text{ (mg/ml, konsentrasjonen i rekonstituert oppløsning)}}$$

- Basert på en startdose på 8 mg trastuzumab/kg kroppsvekt, eller en etterfølgende dose hver 3. uke på 6 mg trastuzumab/kg kroppsvekt:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Kroppsvekt (kg)} \times \text{dose (8 mg/kg startdose eller 6 mg/kg vedlikeholdsdose)}}{21 \text{ (mg/ml, konsentrasjonen i rekonstituert oppløsning)}}$$

Den passende mengden oppløsning skal trekkes opp fra hetteglasset med en steril kanyle og sprøyte og tilsettes en infusjonspose av poser av polyvinylklorid, polyetylen eller polypropylen 250 ml 0,9% natriumkloridoppløsning. Må ikke brukes med glukoseholdige løsninger. Posen bør vendes forsiktig for å blande løsningen for å unngå skumdannelse. Parenterale oppløsninger bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Når infusjonen er klargjort, bør den administreres umiddelbart. Hvis den fortynnes aseptisk, kan den oppbevares i 48 timer ved $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ og $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.