

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dazublys 150 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Dazublys 420 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Dazublys 150 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Un flacon conține trastuzumab 150 mg, un anticorp monoclonal umanizat IgG1 produs în suspensie de cultură de celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc) și purificat prin cromatografie de afinitate și de schimb ionic, incluzând proceduri de inactivare virală specifică și de eliminare.

Dazublys 420 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Un flacon conține trastuzumab 420 mg, un anticorp monoclonal umanizat IgG1 produs în suspensie de cultură de celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc) și purificat prin cromatografie de afinitate și de schimb ionic, incluzând proceduri de inactivare virală specifică și de eliminare.

Soluția Dazublys reconstituită conține trastuzumab 21 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluțieperfuzabilă (Pulbere pentru concentrat).

Pulbere liofilizată de culoare albă până la galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cancer mamar

Cancer mamar metastatic

Dazublys este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar metastatic (CMM), HER2 pozitiv:

- ca monoterapie în cazul pacienților tratați anterior cu cel puțin două scheme chimioterapice pentru boala lor metastatică. Chimioterapia anterioară trebuie să fi inclus cel puțin o antraciclina și un taxan, cu excepția cazurilor în care aceste chimioterapice nu erau indicate. Pacienții cu receptori hormonali pozitivi trebuie de asemenea să fi prezentat un eșec la tratamentul hormonal, cu excepția cazurilor în care acest tip de tratament nu a fost indicat.
- în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul pacienților care nu au urmat tratament chimioterapic pentru boala lor metastatică și pentru care nu este indicat tratamentul cu antraciline.

- în asociere cu docetaxel pentru tratamentul pacienților care nu au urmat tratament chimioterapic pentru boala lor metastatică.
- în asociere cu un inhibitor de aromatază pentru tratamentul pacientelor în perioada de postmenopauză, cu CMM cu receptori hormonal pozitivi, care nu au fost tratate anterior cu trastuzumab.

Cancer mamar incipient

Dazublys este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar incipient (CMI), HER2 pozitiv:

- după intervenție chirurgicală, chimioterapie (neoadjuvantă sau adjuvantă) și radioterapie (dacă este cazul) (vezi pct. 5.1).
- după chimioterapia adjuvantă cu doxorubicină și ciclofosfamidă, în asociere cu paclitaxel sau docetaxel.
- în asociere cu chimioterapia adjuvantă constând în docetaxel și carboplatină.
- în asociere cu chimioterapia neoadjuvantă, urmată de terapia adjuvantă cu Dazublys, pentru boala avansată local (inclusiv inflamatorie) sau tumori cu diametrul > 2 cm (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Dazublys trebuie utilizat numai la pacienții cu cancer mamar metastatic sau incipient, ale căror tumori exprimă HER2 în exces sau care prezintă amplificarea genei HER2, determinate prin metode precise și validate (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Cancer gastric metastatic

Dazublys în asociere cu capecitabină sau 5-fluorouracil și cisplatină este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu adenocarcinom gastric metastatic sau al joncțiunii gastroesofagiene HER2 pozitiv, cărora nu li s-a administrat anterior tratament împotriva cancerului pentru boala lor metastatică.

Dazublys trebuie utilizat numai la pacienții cu cancer gastric metastatic (CGM), ale căror tumori exprimă HER2 în exces, definite printr-un scor IHC 2+ și confirmate printr-un rezultat SISH sau FISH sau un scor IHC 3+. Trebuie utilizate metode de testare precise și validate (vezi pct. 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Testarea HER2 este obligatorie înainte de inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4 și 5.1). Tratamentul cu trastuzumab trebuie inițiat numai de către un medic cu experiență în administrarea chimioterapiei citotoxice (vezi pct. 4.4) și trebuie administrat numai de către un profesionist din domeniul sănătății.

Dazublys forma intravenoasă nu este destinat administrării subcutanate și trebuie administrat numai sub formă de perfuzie intravenoasă.

Dacă este necesară o cale de administrare alternativă, trebuie utilizate alte medicamente cu trastuzumab care oferă o astfel de opțiune.

În scopul prevenirii erorilor de medicație, este important să se verifice etichetele flaconului pentru a fi siguri că medicamentul care urmează să fie pregătit și administrat este Dazublys (trastuzumab) și nu alte produse care conțin trastuzumab (de exemplu trastuzumab emtansină sau trastuzumab deruxtecan).

Doze

Cancer mamar metastatic

Schema terapeutică la trei săptămâni

Doza inițială de încărcare recomandată este de 8 mg/kg greutate corporală. Doza de întreținere recomandată la intervale de trei săptămâni este de 6 mg/kg greutate corporală, începând la trei săptămâni după administrarea dozei de încărcare.

Schema terapeutică săptămânală

Doza inițială de încărcare de trastuzumab recomandată este de 4 mg/kg greutate corporală. Doza de întreținere săptămânală de încărcare de trastuzumab recomandată este de 2 mg/kg greutate corporală, începând la o săptămână după administrarea dozei de încărcare.

Administrarea în asociere cu paclitaxel sau docetaxel

În studiile clinice pivot (H0648g, M77001), paclitaxel sau docetaxel a fost administrat în ziua care urmează primei doze de trastuzumab (pentru doze, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru paclitaxel sau docetaxel) și imediat după dozele următoare de trastuzumab, dacă doza precedentă de trastuzumab a fost bine tolerată.

Administrarea în asociere cu un inhibitor de aromatază

Într-un studiu clinic pivot (BO16216), trastuzumab și anastrozol au fost administrate din ziua 1. Nu au existat restricții privind intervalele de administrare între trastuzumab și anastrozol (pentru doze, vezi RCP pentru anastrozol sau alți inhibitori de aromatază).

Cancer mamar incipient

Schema terapeutică săptămânală și la trei săptămâni

În schema terapeutică la trei săptămâni, doza inițială de încărcare recomandată de trastuzumab este de 8 mg/kg greutate corporală. Doza de întreținere recomandată de trastuzumab la intervale de trei săptămâni este de 6 mg/kg greutate corporală, începând la trei săptămâni după administrarea dozei de încărcare. În schema terapeutică săptămânală (doza inițială de încărcare este de 4 mg/kg, urmată de 2 mg/kg în fiecare săptămână), concomitent cu paclitaxel după chimioterapia cu doxorubicină și ciclofosfamidă.

Vezi pct. 5.1 pentru dozele corespunzătoare chimioterapiei combinate.

Cancer gastric metastatic

Schema terapeutică la trei săptămâni

Doză inițială de încărcare recomandată este de 8 mg/kg greutate corporală. Doza de întreținere recomandată la intervale de trei săptămâni este de 6 mg/kg greutate corporală, începând la trei săptămâni după administrarea dozei de încărcare.

Cancer mamar și cancer gastric

Durata tratamentului

Pacienții cu CMM sau CGM trebuie tratați cu trastuzumab până la progresia bolii. Pacienții cu CMI trebuie tratați cu trastuzumab pe o perioadă de un an sau până la recurența bolii, oricare apare prima; nu se recomandă prelungirea perioadei de tratament după un an la pacienții cu CMI (vezi pct. 5.1).

Reducerea dozei

Nu s-au efectuat reduceri ale dozei de trastuzumab în cursul studiilor clinice. Pacienții pot continua tratamentul în timpul perioadelor de mielosupresie reversibilă indusă de chimioterapie, dar în tot acest timp trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea complicațiilor neutropeniei. Consultați RCP pentru paclitaxel, docetaxel sau inhibitorul de aromatază, pentru informații privind reducerea dozelor sau întârzierea administrării.

Dacă procentul fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) scade cu ≥ 10 puncte sub valoarea inițială ȘI sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar și se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni. Dacă FEVS nu s-a îmbunătățit sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată insuficiența cardiacă congestivă simptomatică (ICC), trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului cu trastuzumab, cu excepția cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depășesc riscurile. Toți acești pacienți trebuie îndrumați către un medic cardiolog pentru evaluare și trebuie monitorizați ulterior.

Omiterea dozelor

Dacă pacientul a omis administrarea unei doze de trastuzumab, în interval de o săptămână sau mai puțin, atunci doza uzuală de întreținere (schema terapeutică săptămânală: 2 mg/kg; schema terapeutică la trei săptămâni: 6 mg/kg) trebuie administrată cât mai curând posibil. Nu se așteaptă până la ciclul următor planificat. Următoarele doze de întreținere trebuie administrate după 7 zile, în cazul schemei terapeutice săptămânale, sau după 21 de zile, în cazul schemei terapeutice la trei săptămâni.

Dacă pacientul a omis administrarea unei doze de trastuzumab pentru un interval de timp mai mare de o săptămână, medicamentul trebuie să se administreze în doză de reîncărcare, în aproximativ 90 minute (schema terapeutică săptămânală: 4 mg/kg; schema terapeutică la trei săptămâni: 8 mg/kg), cât mai curând posibil. Dozele de întreținere ulterioare de trastuzumab (schema terapeutică săptămânală: 2 mg/kg; schema terapeutică la trei săptămâni: 6 mg/kg) trebuie administrate la 7 zile sau 21 de zile mai târziu, conform schemei terapeutice săptămânale sau, respectiv.

Grupe speciale de pacienți

Nu au fost efectuate studii specifice de farmacocinetică la pacienții vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Într-o analiză populațională a farmacocineticii, vârsta și insuficiența renală nu au afectat cinetica trastuzumab.

Copii și adolescenți

trastuzumab nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Doza de încărcare trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 90 de minute. A nu se administra intravenos rapid și nici în bolus. Perfuzia intravenoasă de trastuzumab trebuie administrată de un profesionist din domeniul sănătății format în controlul anafilaxiei și trebuie să fie disponibil un kit de urgență. Pacienții trebuie supravegheați cel puțin șase ore după administrarea primei perfuzii și timp de două ore după administrarea următoarelor perfuzii, pentru identificarea simptomelor precum febră, frisoane sau a altor simptome legate de administrarea perfuziei (vezi pct. 4.4 și 4.8). Întreruperea sau administrarea lentă a perfuziei poate ajuta la controlul unor astfel de simptome. Perfuzia poate fi reluată când simptomele dispar.

Dacă doza inițială de încărcare este bine tolerată, dozele următoare pot fi administrate sub formă de perfuzii cu durată de 30 de minute.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea trastuzumab forma intravenoasă înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Pungile de perfuzie utilizate pentru administrarea produsului finit trastuzumab nu trebuie să conțină

DEHP.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la trastuzumab, proteine murine sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1
- Dispnee severă de repaus din cauza complicațiilor afecțiunii maligne avansate sau care necesită oxigenoterapie suplimentară.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Testarea HER2 trebuie efectuată într-un laborator specializat care poate asigura validarea adecvată a procedurilor de testare (vezi pct. 5.1).

În prezent, nu sunt disponibile date din studiile clinice, privind repetarea tratamentului la pacienții tratați anterior cu trastuzumab ca tratament adjuvant.

Disfuncție cardiacă

Considerații generale

Pacienții tratați cu trastuzumab prezintă un risc crescut pentru dezvoltarea ICC (clasa II-IV conform New York Heart Association [NYHA]) sau disfuncție cardiacă asimptomatică. Aceste evenimente au fost observate la pacienții cărora li s-a administrat trastuzumab în monoterapie sau în asociere cu paclitaxel sau docetaxel, în special după chimioterapia cu antracicline (doxorubicină sau epirubicină). Acestea pot fi moderate până la severe și au fost asociate cu deces (vezi pct. 4.8). Suplimentar, este necesară precauție în cazul tratamentului pacienților cu risc cardiac crescut de exemplu, cu hipertensiune arterială, boală arterială coronariană documentată, ICC, FEVS < 55%, vârstă înaintată.

Toți pacienții candidați pentru tratamentul cu trastuzumab, în special cei expuși anterior la o antraciclină și la ciclofosamidă (AC), au nevoie de o evaluare cardiacă inițială care să includă anamneza și examinarea fizică, electrocardiogramă (ECG), ecocardiogramă și/sau angiografie radionuclidă (MUGA) sau imagistică prin rezonanță magnetică. Monitorizarea poate ajuta la identificarea pacienților care dezvoltă disfuncție cardiacă. Evaluările cardiace, așa cum au fost efectuate inițial, trebuie repetate la interval de 3 luni în timpul tratamentului și la interval de 6 luni după încetarea tratamentului, timp de până la 24 de luni de la ultima administrare a trastuzumab. Înainte de a decide inițierea tratamentului cu trastuzumab, trebuie efectuată o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc.

Conform analizei de farmacocinetică populațională a tuturor datelor disponibile, trastuzumab poate rămâne în circulația sangvină timp de până la 7 luni după oprirea tratamentului cu Dazublys (vezi pct. 5.2). Pacienții tratați cu antracicline după oprirea tratamentului cu trastuzumab pot prezenta risc crescut de disfuncție cardiacă. Dacă este posibil, medicii trebuie să evite tratamentele bazate pe antracicline o perioadă de până la 7 luni după oprirea terapiei cu trastuzumab. Dacă sunt utilizate antraciclinele, funcția cardiacă a pacientului trebuie monitorizată cu atenție.

Evaluarea cardiologică standard trebuie luată în considerare la pacienții la care există riscuri cardiovasculare după screening-ul inițial. Funcția cardiacă trebuie monitorizată în timpul tratamentului la toți pacienții (de exemplu, la interval de 12 săptămâni). Monitorizarea poate ajuta la identificarea pacienților care dezvoltă disfuncție cardiacă. La pacienții care dezvoltă disfuncție cardiacă asimptomatică se pot face evaluări mai frecvente (de exemplu, la interval de 6-8 săptămâni). Dacă pacienții prezintă o diminuare progresivă a funcției ventriculului stâng, dar rămân asimptomatici,

medicul trebuie să ia în considerare întreruperea tratamentului, dacă nu s-a observat niciun beneficiu clinic al terapiei cu trastuzumab.

Siguranța continuării sau reluării tratamentului cu trastuzumab la pacienții care au prezentat disfuncție cardiacă nu a fost studiată prospectiv. Dacă procentul FEVS scade cu ≥ 10 puncte sub valoarea inițială și sub 50 %, tratamentul trebuie întrerupt temporar și se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni. Dacă FEVS nu s-a îmbunătățit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepția cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depășesc riscurile. Toți acești pacienți trebuie îndrumați către un medic cardiolog pentru evaluare și monitorizați ulterior.

Dacă pacienții dezvoltă insuficiență cardiacă simptomatică în timpul tratamentului cu trastuzumab, aceasta trebuie tratată cu medicamente pentru tratamentul standard al ICC. Majoritatea pacienților care au dezvoltat ICC sau disfuncție cardiacă asimptomatică în studiile clinice pivot, au prezentat o ameliorare după administrarea tratamentului standard pentru ICC, care a constat într-un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau un blocant al receptorilor angiotensinei (BRA) și un beta-blocant. Majoritatea pacienților cu simptome cardiace și dovezi ale beneficiilor clinice ale tratamentului cu trastuzumab au continuat terapia fără evenimente clinice cardiace suplimentare.

Cancer mamar metastatic

trastuzumab și antraciclina nu trebuie să se administreze concomitent pentru tratamentul CMM.

Pacienții cu CMM care au fost tratați anterior cu antraciclina prezintă, de asemenea, risc de disfuncție cardiacă în cazul tratamentului cu trastuzumab, deși riscul este mai redus decât în cazul utilizării terapiei asociate cu trastuzumab și antraciclina.

Cancer mamar incipient

În cazul pacienților cu CMI, evaluările cardiace, așa cum au fost realizate inițial, trebuie repetate la interval de 3 luni în timpul tratamentului și la interval de 6 luni după întreruperea tratamentului, timp de până la 24 de luni de la ultima administrare a trastuzumab. La pacienții la care se administrează chimioterapie conținând antraciclina este recomandată monitorizarea ulterioară anuală o perioadă de până la 5 ani de la ultima administrare, sau mai mult dacă este observată o scădere continuă a FEVS.

Pacienții cu antecedente de infarct miocardic (IM), angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC (clasa II-IV NYHA), FEVS < 55%, alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată (hipertensiune arterială controlată prin tratament medical standard optim) și exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic, au fost excluși din studiile clinice pivot cu tratamente adjuvante și neadjuvante cu trastuzumab desfășurate la pacienții cu CMI și prin urmare, tratamentul nu este recomandat la acești pacienți.

Tratament adjuvant

Trastuzumab și antraciclina nu trebuie să se administreze concomitent în tratamentul adjuvant.

La pacienții cu CMI a fost observată o creștere a incidenței evenimentelor cardiace simptomatice și asimptomatice la administrarea de trastuzumab după chimioterapia cu antraciclina, comparativ cu administrarea unei scheme terapeutice care conține docetaxel și carboplatină fără antraciclina și a fost mai marcată atunci când trastuzumab a fost administrat concomitent cu taxani decât atunci când a fost administrat secvențial cu taxani. Indiferent de schema terapeutică utilizată, majoritatea evenimentelor cardiace simptomatice au apărut în primele 18 luni. În unul dintre cele 3 studii clinice pivot efectuate, în care a fost disponibilă o perioadă mediană de urmărire de 5,5 ani (BCIRG006) a fost observată o creștere continuă a frecvenței cumulate a evenimentelor cardiace simptomatice sau a celor legate de FEVS la pacienții la care s-a administrat trastuzumab concomitent cu un taxan după tratamentul cu antraciclina, de până la 2,37% comparativ cu aproximativ 1% în două brațe comparatoare (antraciclina plus ciclofosamidă urmate de taxan și taxan, carboplatină și trastuzumab).

Factorii de risc pentru un eveniment cardiac, identificați în patru studii ample adjuvante, au inclus vârsta înaintată (> 50 ani), valoarea scăzută a FEVS ($< 55\%$) la momentul inițial, înainte sau după inițierea tratamentului cu paclitaxel, scăderea valorii FEVS cu 10 - 15 puncte și utilizarea anterioară sau concomitentă a medicației antihipertensive. La pacienții cărora li s-a administrat trastuzumab după finalizarea unei chimioterapii adjuvante, riscul de disfuncție cardiacă a fost asociat cu o creștere a dozei cumulative de antraciclină administrate înaintea inițierii tratamentului cu trastuzumab și a unui indice de masă corporală (IMC) $> 25 \text{ kg/m}^2$.

Tratament neoadjuvant-adjuvant

La pacienții cu CMI eligibili pentru tratamentul neoadjuvant-adjuvant, trastuzumab trebuie utilizat concomitent cu antracicline doar la pacienții care nu au mai fost tratați anterior cu chimioterapie și în asociere numai cu scheme terapeutice ce conțin doze reduse de antracicline, și anume doze cumulative maxime de doxorubicină 180 mg/m^2 sau de epirubicină 360 mg/m^2 .

Dacă, în cadrul tratamentului neoadjuvant, pacienților li s-a administrat un tratament complet care a constat în administrarea concomitentă a unor doze reduse de antracicline și trastuzumab, nu trebuie administrată chimioterapie citotoxică adițională după intervenția chirurgicală. În alte situații, decizia de administrare a unei chimioterapii citotoxice suplimentare se ia pe baza factorilor individuali.

Experiența cu administrarea concomitentă de trastuzumab cu scheme terapeutice de antraciclină în doze mici este limitată în prezent la studiul (MO16432 și BO22227).

În studiul clinic pivot MO16432, trastuzumab a fost administrat concomitent cu chimioterapie neoadjuvantă care a conținut trei cicluri de doxorubicină (doză cumulativă de 180 mg/m^2).

Incidența disfuncției cardiace simptomatice a fost de 1,7% în brațul de tratament cu trastuzumab.

În studiul clinic pivot BO22227, trastuzumab a fost administrat concomitent cu chimioterapia neoadjuvantă care a inclus patru cicluri de epirubicină (doza cumulativă de 300 mg/m^2); după o perioadă de urmărire mediană de peste 70 de luni, incidența insuficienței cardiace/insuficienței cardiace congestive a fost de 0,3% în brațul de tratament cu trastuzumab administrat intravenos.

La pacienții cu vârsta peste 65 de ani, experiența clinică este limitată.

Reacții la administrarea perfuziei (RAP) și hipersensibilitate

Au fost raportate RAP grave la administrarea perfuziei cu trastuzumab care includ dispnee, hipotensiune arterială, wheezing, hipertensiune arterială, bronhospasm, tahiaritmie supraventriculară, reducere a saturației de oxigen, anafilaxie, detresă respiratorie, urticarie și angioedem (vezi pct. 4.8). Premedicația poate fi utilizată pentru a reduce riscul de apariție a acestor evenimente. Majoritatea acestor evenimente apar în timpul sau într-o perioadă de până la 2,5 ore de la începutul primei perfuzii. Dacă apar astfel de reacții, perfuzia trebuie întreruptă sau viteza de perfuzare trebuie încetinită și pacientul trebuie monitorizat până la dispariția tuturor simptomelor observate (vezi pct. 4.2). Aceste simptome pot fi tratate cu un analgezic/antipiretic cum ar fi meperidina sau paracetamolul, sau cu un antihistaminic cum este difenhidramina. La majoritatea pacienților, simptomele dispar și perfuziile de trastuzumab se pot administra în continuare. Reacțiile adverse grave au răspuns cu succes la terapia de susținere cu oxigen, beta-agoniști și corticosteroizi. În cazuri rare, aceste reacții sunt asociate cu o evoluție clinică letală. Pacienții care prezintă dispnee de repaus, determinată de complicațiile malignității avansate sau a comorbidităților, pot prezenta un risc mai mare de reacții la administrarea perfuziei asociate cu evoluție clinică letală. Prin urmare, acești pacienți nu trebuie tratați cu trastuzumab (vezi pct. 4.3).

De asemenea, a fost raportată o ameliorare inițială urmată de deteriorare clinică și reacții întârziate cu deteriorare clinică rapidă. Au apărut decese în câteva ore sau în timp de până la o săptămână de la administrarea perfuziei. Pacienții au experimentat în cazuri foarte rare un debut al simptomelor

asociate perfuziei și al simptomelor pulmonare la mai mult de șase ore de la începerea perfuziei cu trastuzumab. Pacienții trebuie avertizați asupra posibilității unui asemenea debut tardiv și trebuie să fie instruiți să se adreseze medicului dacă apar aceste simptome.

Evenimente pulmonare

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate evenimente pulmonare severe după utilizarea de trastuzumab (vezi pct. 4.8). Aceste evenimente au fost ocazional letale. În plus, au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială, inclusiv infiltrate pulmonare, sindrom de detresă respiratorie acută, pneumonie, pneumonită, revărsat pleural, detrese respiratorii, edem pulmonar acut și insuficiență respiratorie. Factorii de risc asociați cu apariția bolii pulmonare interstițiale includ tratament anterior sau concomitent cu alte medicamente antineoplazice cunoscute ca fiind asociate cu aceasta, precum taxani, gemcitabină, vinorelbina și radioterapie. Aceste evenimente pot să apară ca parte a reacțiilor adverse legate de perfuzie sau a reacțiilor cu debut tardiv. Pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de complicațiile malignității avansate sau a comorbidităților, pot prezenta un risc mai mare de evenimente pulmonare. Prin urmare, acești pacienți nu trebuie tratați cu trastuzumab (vezi pct. 4.3). Se recomandă precauție pentru cazurile de pneumonită, în special la pacienții tratați concomitent cu taxani.

Sodiu

Dazublys conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică practic fără sodiu.

Polisorbat 20

Acest medicament conține 0,6 mg sau 1,7 mg de polisorbat 20 în fiecare flacon de 150 mg sau de 420 mg, echivalent cu 0,6 mg/60 kg/7,4 ml sau, respectiv, 1,7 mg/60 kg/20,8 ml. Polisorbații pot provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile. Nu au fost observate interacțiuni semnificative clinic între trastuzumab și medicamentele administrate concomitent în studiile clinice.

Efectul trastuzumab asupra farmacocineticii altor medicamente antineoplazice

Datele farmacocinetice din studiile clinice BO15935 și M77004 efectuate la femei cu CMM HER2 pozitiv au sugerat faptul că expunerea la paclitaxel și la doxorubicină (și la metaboliții lor principali, 6- α hidroxil-paclitaxel, POH și doxorubicinol, DOL) nu s-a modificat în prezența trastuzumab (doză de încărcare de 8 mg/kg sau 4 mg/kg i.v., urmată de 6 mg/kg i.v. la interval de trei săptămâni sau, respectiv, de 2 mg/kg i.v. la interval de 1 săptămână).

Cu toate acestea, trastuzumab poate determina creșterea expunerii globale la unul dintre metaboliții doxorubicinei (7-deoxi-13-dihidro-doxorubicinonă, D7D). Bioactivitatea D7D și impactul clinic al creșterii concentrației acestui metabolit nu au fost clare.

Datele din studiul JP16003, un studiu clinic cu un singur braț, în care s-a administrat trastuzumab (4 mg/kg i.v. doză de încărcare și 2 mg/kg i.v. la interval de 1 săptămână) și docetaxel (60 mg/m² i.v.) la femei japoneze cu CMM HER2 pozitiv, au sugerat că administrarea concomitentă de trastuzumab nu a avut efect asupra farmacocineticii unei singure doze de docetaxel. Studiul clinic JP19959 a fost un substudiu al BO18255 (ToGA), desfășurat la pacienți japonezi, bărbați și femei, cu cancer gastric avansat, pentru a studia farmacocinetica capecitabinei și a cisplatinei atunci când sunt administrate în asociere sau nu cu trastuzumab. Rezultatele acestui substudiu au sugerat că expunerea la metaboliții bioactivi ai capecitabinei (de exemplu, 5-FU) nu a fost afectată de administrarea concomitentă de cisplatină sau de administrarea concomitentă de cisplatină plus trastuzumab. Cu toate acestea, capecitabina a prezentat concentrații mai mari și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mai lung atunci când a fost administrată în asociere cu trastuzumab. De asemenea, datele sugerează faptul

că farmacocinetica cisplatinei nu a fost afectată de administrarea concomitentă de capecitabină sau de administrarea concomitentă de capecitabină plus trastuzumab.

Datele farmacocinetice din studiul H4613g/GO01305 desfășurat la pacienți cu cancer local avansat inoperabil sau metastatic HER2 pozitiv, au sugerat faptul că, trastuzumab nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii carboplatinei.

Efectul medicamentelor antineoplazice asupra farmacocineticii trastuzumab

Prin compararea concentrațiilor plasmatice de trastuzumab obținute prin simulare după administrarea trastuzumab în monoterapie (4 mg/kg i.v. doză de încărcare/2 mg/kg i.v. la interval de 1 săptămână) și a concentrațiilor plasmatice observate la femeile japoneze cu CMM HER2 pozitiv (studiul clinic JP16003), nu a fost identificat niciun efect farmacocinetic al administrării concomitente de docetaxel asupra farmacocineticii trastuzumab.

Compararea rezultatelor farmacocinetice din două studii clinice de fază II (BO15935 și M77004) și un studiu clinic de fază III (H0648g) în care pacienții au fost tratați concomitent cu trastuzumab și paclitaxel, și două studii clinice de fază II în care trastuzumab a fost administrat ca monoterapie (W016229 și MO16982), desfășurate la femei cu CMM HER2 pozitiv, indică faptul că valorile individuale și medii ale concentrațiilor plasmatice minime ale trastuzumab au variat în cadrul studiilor clinice și între acestea, dar nu a existat un efect clar al administrării concomitente de paclitaxel asupra farmacocineticii trastuzumab. Compararea datelor farmacocinetice din studiul M77004, în care pacientele cu CMM HER2 pozitiv au fost tratate concomitent cu trastuzumab, paclitaxel și doxorubicină, cu datele farmacocinetice din studiile în care trastuzumab a fost administrat ca monoterapie (studiul H0649g) sau în asociere cu o antraciclină plus ciclofosamidă sau paclitaxel (studiul H0648g), nu au sugerat niciun efect al doxorubicinei și a paclitaxelului asupra farmacocineticii trastuzumab.

Datele farmacocinetice din studiul H4613g/GO01305 au sugerat faptul că farmacocinetica trastuzumab nu a fost influențată de carboplatină.

Administrarea concomitentă de anastrozol nu a părut să influențeze farmacocinetica trastuzumab.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului cu trastuzumab și timp de 7 luni după ce au încetat tratamentul (vezi pct. 5.2).

Sarcina

Studii privind reproducerea, efectuate la maimuțe *Cynomolgus*, utilizându-se doze de trastuzumab forma intravenoasă de până la 25 ori mai mari decât doza de întreținere săptămânală la om, de 2 mg/kg, nu au evidențiat afectarea fertilității sau efecte dăunătoare asupra fătului. S-a observat că trastuzumab traversează bariera placentară în cursul dezvoltării fetale timpurii (zilele 20 - 50 de gestație) și tardive (zilele 120 - 150 de gestație). Nu se cunoaște dacă trastuzumab poate afecta capacitatea de reproducere. Pentru că studiile la animale privind reproducerea nu sunt întotdeauna predictibile pentru reactivitatea umană, trebuie evitată administrarea de trastuzumab în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor când beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt. În perioada ulterioară punerii pe piață, la gravidele cărora li s-a administrat trastuzumab au fost raportate cazuri de creștere și/sau afectare a funcției renale la făt în asociere cu oligohidramnios, unele dintre acestea fiind asociate cu hipoplazia pulmonară letală a fătului. Femeile care rămân gravide trebuie avertizate asupra posibilității de vătămare a fătului. Dacă o gravidă este tratată cu trastuzumab sau dacă o pacientă rămâne gravidă în timpul tratamentului cu trastuzumab sau în decurs de 7 luni după administrarea ultimei doze de trastuzumab, este oportună monitorizarea atentă de către o echipă multidisciplinară.

Alăptarea

Un studiu desfășurat la maimuțe *Cynomolgus* utilizându-se doze de trastuzumab forma intravenoasă de 25 ori mai mari decât doza de întreținere săptămânală la om, de 2 mg/kg, din ziua 120 până în ziua 150 de sarcină a demonstrat că trastuzumab este excretat în lapte, după naștere. Expunerea la trastuzumab „in utero” și prezența trastuzumab în plasma puilor de maimuță nou-născuți nu a fost asociată cu nicio reacție adversă asupra creșterii sau asupra dezvoltării de la naștere până la vârsta de o lună. Nu se cunoaște dacă trastuzumab se excretează în laptele uman. Având în vedere că IgG₁ este secretată în laptele uman și potențialul de a dăuna nou-născutului este necunoscut, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul terapiei cu trastuzumab și timp de 7 luni după ultima doză.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la fertilitate.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Dazublys are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8). În timpul tratamentului cu trastuzumab pot apărea amețeli și somnolență (vezi pct. 4.8). Pacienții care prezintă simptome legate de administrarea perfuziei (vezi pct. 4.4) trebuie sfătuiți să nu conducă și să nu folosească utilaje până la remiterea simptomelor.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Printre cele mai grave și/sau frecvente reacții adverse raportate până în prezent ca urmare a administrării formulelor intravenoase de trastuzumab se numără disfuncția cardiacă, reacțiile la administrarea perfuziei, hematotoxicitatea (în special neutropenia), infecțiile și reacțiile adverse pulmonare.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

La acest punct, au fost utilizate următoarele categorii de frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/1\ 0000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/1\ 0000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacțiile adverse prezentate în Tabelul 1 sunt cele care au fost raportate în asociere cu administrarea de trastuzumab forma intravenoasă în monoterapie sau în combinație cu chimioterapie în studiile clinice pivot și în perioada ulterioară punerii pe piață.

Toți termenii incluși au la bază cel mai mare procent observat în studiile clinice pivot. În plus, termenii raportați în perioada ulterioară punerii pe piață sunt incluși în Tabelul 1.

Tabelul 1 Reacții adverse raportate în cazul tratamentului cu trastuzumab forma intravenoasă administrat în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie, în studiile clinice pivot (N = 8 386) și în perioada ulterioară punerii pe piață

Aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
Infecții și infestări	Infecție	Foarte frecvente
	Rinofaringită	Foarte frecvente
	Sepsis neutropenic	Frecvente
	Cistită	Frecvente
	Gripă	Frecvente
	Sinuzită	Frecvente

Aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
	Infecție cutanată	Frecvente
	Rinită	Frecvente
	Infecție la nivelul tractului respirator superior	Frecvente
	Infecție la nivelul tractului urinar	Frecvente
	Faringită	Frecvente
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Progresie a tumorii maligne	Cu frecvență necunoscută
	Progresie a tumorii	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și Limfatic	Neutropenie febrilă	Foarte frecvente
	Anemie	Foarte frecvente
	Neutropenie	Foarte frecvente
	Scădere a numărului de leucocite / leucopenie	Foarte frecvente
	Trombocitopenie	Foarte frecvente
	Hipoprotrombinemie	Cu frecvență necunoscută
	Trombocitopenie imună	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Frecvente
	+Reacție anafilactică	Rare
	+Șoc anafilactic	Rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Scădere ponderală	Foarte frecvente
	Anorexie	Foarte frecvente
	Sindrom de liză tumorală	Cu frecvență necunoscută
	Hiperkaliemie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări psihice	Insomnie	Foarte frecvente
	Anxietate	Frecvente
	Depresie	Frecvente
Tulburări ale sistemul ui nervos	¹ Tremor	Foarte frecvente
	Amețeli	Foarte frecvente
	Cefalee	Foarte frecvente
	Parestezie	Foarte frecvente
	Disgeuzie	Foarte frecvente
	Neuropatie periferică	Frecvente
	Hipertonie	Frecvente
	Somnolență	Frecvente
Tulburări oculare	Conjunctivită	Foarte frecvente
	Creștere a secreției lacrimale	Foarte frecvente
	Xeroftalmie	Frecvente
	Edem papilar	Cu frecvență necunoscută
	Hemoragie retiniană	Cu frecvență necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare	Surditate	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	¹ Hipotensiune arterială	Foarte frecvente
	¹ Hipertensiune arterială	Foarte frecvente
	¹ Bătăi neregulate ale inimii	Foarte frecvente
	¹ Flutter cardiac	Foarte frecvente
	Scădere a fracției de ejeție*	Foarte frecvente
	+Insuficiență cardiacă (congestivă)	Frecvente
	+ ¹ Tahiaritmie supraventriculară	Frecvente
	Cardiomiopatie	Frecvente
	¹ Palpitații	Frecvente
	Exudat pericardic	Mai puțin frecvente
	Șoc cardiogen	Cu frecvență necunoscută
	Zgomot de galop prezent	Cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	Bufeuri	Foarte frecvente
	+ ¹ Hipotensiune arterială	Frecvente
	Vasodilație	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	+Dispnee	Foarte frecvente
	Tuse	Foarte frecvente
	Epistaxis	Foarte frecvente
	Rinoree	Foarte frecvente
	+Pneumonie	Frecvente

Aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
	Astm bronșic	Frecvente
	Tulburări pulmonare	Frecvente
	⁺ Revărsat pleural	Frecvente
	⁺ ¹ Wheezing	Mai puțin frecvente
	Pneumonită	Mai puțin frecvente
	⁺ Fibroză pulmonară	Cu frecvență necunoscută
	⁺ Detresă respiratorie	Cu frecvență necunoscută
	⁺ Insuficiență respiratorie	Cu frecvență necunoscută
	⁺ Infiltrate pulmonare	Cu frecvență necunoscută
	⁺ Edem pulmonar acut	Cu frecvență necunoscută
	⁺ Sindrom de detresă respiratorie Acută	Cu frecvență necunoscută
	⁺ Bronhospasm	Cu frecvență necunoscută
	⁺ Hipoxie	Cu frecvență necunoscută
	⁺ Scădere a saturației în oxigen	Cu frecvență necunoscută
	Edem laringian	Cu frecvență necunoscută
	Ortopnee	Cu frecvență necunoscută
	Edem pulmonar	Cu frecvență necunoscută
	Boală pulmonară interstițială	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro intestinale	Diaree	Foarte frecvente
	Vărsături	Foarte frecvente
	Greață	Foarte frecvente
	¹ Edem al buzelor	Foarte frecvente
	Durere abdominală	Foarte frecvente
	Dispepsie	Foarte frecvente
	Constipație	Foarte frecvente
	Stomatită	Foarte frecvente
	Hemoroizi	Frecvente
	Xerostomie	Frecvente
Tulburări hepatobiliare	Afectare hepatocelulară	Frecvente
	Hepatită	Frecvente
	Sensibilitate hepatică	Frecvente
	Icter	Rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Eritem	Foarte frecvente
	Erupție cutanată tranzitorie	Foarte frecvente
	¹ Edem facial	Foarte frecvente
	Alopecie	Foarte frecvente
	Modificări ale unghiilor	Foarte frecvente
	Sindrom de eritrodisestezie palmo plantară	Foarte frecvente
	Acnee	Frecvente
	Xerodermie	Frecvente
	Echimoze	Frecvente
	Hiperhidroză	Frecvente
	Erupție cutanată maculopapulară tranzitorie	Frecvente
	Prurit	Frecvente
	Onicoclazie	Frecvente
	Dermatită	Frecvente
	Urticarie	Mai puțin frecvente
	Angioedem	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Foarte frecvente
	¹ Contractură musculară	Foarte frecvente
	Mialgie	Foarte frecvente
	Artrită	Frecvente
	Dorsalgie	Frecvente
	Durere osoasă	Frecvente
	Spasme musculare	Frecvente
	Durere cervicală	Frecvente
	Durere la nivelul extremităților	Frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Tulburări renale	Frecvente
	Glomerulonefrită membranoasă	Cu frecvență necunoscută

Aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală	Glomerulonefropatie	Cu frecvență necunoscută
	Insuficiență renală	Cu frecvență necunoscută
	Oligohidramnios	Frecvență necunoscută
	Hipoplazie renală	Cu frecvență necunoscută
	Hipoplazie pulmonară	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Inflamație a sânelor/mastită	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Foarte frecvente
	Durere toracică	Foarte frecvente
	Frisoane	Foarte frecvente
	Fatigabilitate	Foarte frecvente
	Simptome asemănătoare gripei	Foarte frecvente
	Reacții asociate perfuziei	Foarte frecvente
	Durere	Foarte frecvente
	Pirexie	Foarte frecvente
	Inflamație a mucoaselor	Foarte frecvente
	Edem periferic	Foarte frecvente
	Stare generală de rău	Frecvente
	Edem	Frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Contuzii	Frecvente

+ Denotă reacțiile adverse care au fost raportate în asociere cu o evoluție letală.

1 Denotă reacțiile adverse care au fost raportate în mare măsură în asociere cu reacțiile asociate administrării perfuziei. Nu sunt disponibile procente specifice.

* Observate în terapia asociată după antraciclina și în asociere cu taxani.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Disfuncție cardiacă

Insuficiența cardiacă congestivă (clasa II-IV NYHA) este o reacție adversă frecventă care a fost observată la administrarea de trastuzumab și aceasta a fost asociată cu deces (vezi pct. 4.4). La pacienții cărora li s-a administrat trastuzumab au fost observate semne și simptome ale disfuncției cardiace precum dispnee, ortopnee, tuse crescândă, edem pulmonar, galop Z3 sau fracție de ejeție ventriculară scăzută (vezi pct. 4.4).

În 3 studii clinice pivot în care s-a administrat tratamentul adjuvant cu trastuzumab în asociere cu chimioterapie, incidența disfuncției cardiace de grad 3/4 (în special insuficiență cardiacă congestivă simptomatică) a fost similară cu cea observată la pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie ca monoterapie (nu li s-a administrat trastuzumab) și la pacienții cărora li s-a administrat trastuzumab secvențial după un taxan (0,3%-0,4%). Cea mai mare incidență a fost la pacienții la care trastuzumab a fost administrat concomitent cu un taxan (2,0%). În tratamentul neoadjuvant, experiența privind administrarea concomitentă de trastuzumab cu scheme terapeutice ce conțin doze reduse de antraciclina este limitată (vezi pct. 4.4).

Atunci când trastuzumab a fost administrat după finalizarea chimioterapiei adjuvante, insuficiența cardiacă clasa III-IV NYHA a fost observată la 0,6% dintre pacienți în brațul cu durata tratamentului de un an, după o perioadă mediană de urmărire de 12 luni. În studiul BO16348, după o perioadă mediană de urmărire de 8 ani, incidența ICC severe (clasa III și IV NYHA) în brațul de tratament cu trastuzumab administrat pe o perioadă de 1 an a fost de 0,8%, iar incidența disfuncției ventriculului stâng simptomatice și asimptomatice ușoare a fost de 4,6%.

Reversibilitatea ICC severe (confirmată de cel puțin două valori consecutive ale FEVS $\geq$ 50% după eveniment) a fost evidentă la 71,4% dintre pacienții tratați cu trastuzumab. Reversibilitatea disfuncției ventriculului stâng simptomatice și asimptomatice ușoare a fost observată la 79,5% dintre pacienți. Aproximativ 17% dintre evenimentele legate de funcția cardiacă au apărut după terminarea tratamentului cu trastuzumab.

În studiile clinice pivot în care trastuzumab forma intravenoasă a fost administrat pacienților cu CMM, incidența disfuncției cardiace a variat între 9% și 12% atunci când a fost administrat în asociere cu paclitaxel, comparativ cu 1% - 4% atunci când paclitaxel a fost administrat în monoterapie. În cazul monoterapiei, incidența a variat între 6% - 9%. Cea mai mare incidență a disfuncției cardiace a fost observată la pacienții cărora li s-a administrat trastuzumab concomitent cu antraciline/ciclofosamidă (27%) și a fost semnificativ mai mare decât în cazul monoterapiei cu antraciline/ciclofosamidă (7% - 10%). Ulterior, într-un studiu clinic prospectiv care a monitorizat funcția cardiacă, incidența ICC simptomatică a fost de 2,2% la pacienții cărora li s-a administrat trastuzumab și docetaxel, comparativ cu 0% la pacienții cărora li s-a administrat docetaxel în monoterapie. Majoritatea pacienților (79%) care au dezvoltat disfuncție cardiacă în timpul acestor studii clinice, au prezentat o îmbunătățire a stării lor după ce li s-a administrat tratament standard pentru ICC.

Reacții la administrarea perfuziei, reacții anafilactoide și hipersensibilitate

Se estimează că aproximativ 40% dintre pacienții tratați cu trastuzumab vor prezenta unele forme de reacții legate de perfuzie. Cu toate acestea, majoritatea reacțiilor legate de perfuzie sunt de intensitate ușoară până la moderată (clasificarea NCI-CTC) și tind să apară mai devreme în timpul tratamentului, adică în timpul primei, celei de-a doua sau a treia perfuzii și mai puțin frecvent la perfuziile următoare. Reacțiile includ frisoane, febră, dispnee, hipotensiune arterială, wheezing, bronhospasm, tahicardie, scădere a saturației în oxigen, detresă respiratorie, erupție cutanată tranzitorie, greață, vărsături și cefalee (vezi pct. 4.4). Frecvența reacțiilor la administrarea perfuziei de toate gradele a variat între studii în funcție de indicație, de metodologia de colectare a datelor și de administrarea trastuzumab fie concomitent cu chimioterapie, fie ca monoterapie.

Reacțiile anafilactice severe care au necesitat o intervenție suplimentară imediată și au fost asociate cu deces pot apărea în timpul administrării primei sau celei de-a doua perfuzii cu trastuzumab (vezi pct. 4.4).

Reacțiile anafilactice au fost observate în cazuri izolate.

Hematotoxicitate

Neutropenia febrilă, leucopenia, anemia, trombocitopenia și neutropenia au apărut foarte frecvent. Frecvența cu care a apărut hipoprotrombinemia nu este cunoscută. Riscul de apariție a neutropeniei poate fi ușor crescut atunci când trastuzumab este administrat cu docetaxel după tratamentul cu antraciline.

Evenimente pulmonare

Reacțiile adverse pulmonare severe au apărut în asociere cu utilizarea de trastuzumab și au fost asociate cu deces. Acestea includ, dar nu sunt limitate la, infiltrate pulmonare, sindrom de detresă respiratorie acută, pneumonie, pneumonită, revărsat pleural, detresă respiratorie, edem pulmonar acut și insuficiență respiratorie (vezi pct. 4.4).

Detalii privind măsurile de reducere a riscului, care sunt în concordanță cu Planul UE de management al riscului sunt prezentate la pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”.

Imunogenitate

În studiul în care s-a administrat tratamentul neoadjuvant-adjuvant al CMI (BO22227), după o perioadă de urmărire mediană care a depășit 70 de luni, 10,1% (30/296) dintre pacienții tratați cu forma farmaceutică intravenoasă a trastuzumab au dezvoltat anticorpi împotriva trastuzumab. Anticorpii neutralizanți anti-trastuzumab au fost depistați în probe prelevate după momentul inițial, la 2 din 30 pacienți cărora li s-a administrat în brațul de tratament trastuzumab.

Relevanța clinică a acestor anticorpi nu este cunoscută. Prezența anticorpilor anti-trastuzumab nu a

avut niciun impact asupra farmacocineticii, eficacității (determinată prin răspunsul complet patologic [RCp], supraviețuirii fără evenimente [SFE]) și siguranței, determinate conform incidenței reacțiilor adverse legate de administrare (RAA) pentru trastuzumab forma intravenoasă.

Nu sunt disponibile date privind imunogenitatea trastuzumab în cancerul gastric.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice la om nu există experiență privind utilizarea unei doze mai mari decât cea recomandată. În studiile clinice la om nu s-a administrat trastuzumab în monoterapie la o doză unică mai mare de 10 mg/kg; o doză de menținere de 10 mg/kg administrată o dată la fiecare 3 săptămâni, urmată de o doză de încărcare de 8 mg/kg a fost studiată într-un studiu clinic la pacienți cu cancer gastric metastatic. Dozele până la această valoare au fost bine tolerate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, anticorpi monoclonali, codul ATC: L01FD01

Dazublys este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Trastuzumab este un anticorp monoclonal IgG1 umanizat recombinant, anti receptor al factorului de creștere epidermal uman 2 (HER2). Expresia în exces a HER2 este observată în 20% - 30% din cazurile de cancer mamar primar. Studiile privind procentele prezenței HER2 pozitiv din cancerul gastric (CG) utilizând o metodă imunohistochimică (IHC) și hibridizarea fluorescentă *in situ* (FISH) sau hibridizarea cromogenică *in situ* (CISH), au demonstrat că există o variație largă a prezenței HER2 pozitiv, cuprinsă între 6,8% și 34,0% pentru IHC și între 7,1% și 42,6% pentru FISH. Studiile indică faptul că pacienții cu cancer mamar ale căror tumori prezintă expresie în exces a HER2, au o durată mai mică de supraviețuire fără semne de boală decât cei ale căror tumori nu prezintă HER2 în exces. Porțiunea extracelulară a receptorului (ECD, p105) poate fi eliberată în circuitul sanguin și măsurată în probe sanguine.

Mecanism de acțiune

Trastuzumab se leagă cu afinitate și specificitate înaltă de subdomeniul IV, o regiune juxta-membranară a porțiunii extracelulare a HER2. Legarea trastuzumab de HER2 inhibă semnalizarea HER2 independent de ligand și previne clivajul proteolitic al domeniului său extracelular, un mecanism de activare a HER2. Ca rezultat, în studiile *in vitro* și la animale s-a arătat că trastuzumab inhibă proliferarea celulelor tumorale umane cu expresie în exces a HER2. În plus, trastuzumab este un mediator puternic al citotoxicității mediate celular dependentă de anticorpi (ADCC). *In vitro*, acest tip de citotoxicitate mediată de trastuzumab este orientată preferențial asupra celulelor tumorale cu HER2 în exces, în comparație cu celulele tumorale care nu au această caracteristică.

Detectarea exprimării în exces a HER2 sau a amplificării genei HER2

Detectarea exprimării în exces a HER2 sau a amplificării genei HER2 în cancerul mamar

Trastuzumab trebuie utilizat numai la pacienții ale căror tumori prezintă expresie în exces a HER2

sau amplificarea genei HER2, determinate printr-o metodă precisă și validată. Excesul HER2 trebuie determinat utilizând o metodă imunohistochimică (IHC) la nivelul blocurilor tumorale fixe (vezi pct. 4.4). Amplificarea genei HER2 trebuie detectată prin utilizarea hibridizării fluorescente *in situ* (FISH) sau a hibridizării cromogene *in situ* (CISH) a blocurilor tumorale fixe. Pacienții sunt eligibili pentru tratamentul cu trastuzumab dacă prezintă o exprimare în exces accentuată a HER2, exprimată printr-un scor IHC 3+ sau rezultat pozitiv la testarea FISH sau CISH.

Pentru asigurarea acurateții și a reproductibilității rezultatelor, testele trebuie efectuate în laboratoare specializate care pot asigura validarea metodelor de testare.

Sistemul de cuantificare recomandat pentru evaluarea gradului de colorație IHC este prezentat în Tabelul 2:

Tabelul 2: Sistemul de cuantificare recomandat pentru evaluarea gradului de colorație IHC în cancerul mamar

Scor	Gradul de colorație	Evaluarea exprimării în exces a HER2
0	Nu se observă colorarea membranei sau aceasta interesează < 10% din celulele tumorale	Negativă
1+	La > 10% dintre celulele tumorale este detectată o colorare membranară vagă, abia perceptibilă. Membrana acestor celule este colorată numai parțial.	Negativă
2+	La > 10% dintre celulele tumorale este detectată o colorare completă a membranei, slabă până la moderată.	Echivocă
3+	La > 10% dintre celulele tumorale este detectată o colorare completă a membranei, intensă.	Pozitivă

În general, FISH este considerat pozitiv dacă raportul dintre numărul de multiplicări ale genelor HER2 per celulă tumorală și numărul multiplicărilor cromozomului 17 este mai mare sau egal cu 2, sau dacă există mai mult de 4 multiplicări ale genelor HER2 per celulă tumorală și nu a fost utilizat controlul cu cromozomul 17.

În general, CISH este considerat pozitiv dacă există mai mult de 5 multiplicări ale genelor HER2 per nucleu la mai mult de 50% din celulele tumorale.

Pentru instrucțiuni complete asupra performanțelor testelor și interpretare, vă rugăm să verificați instrucțiunile testelor validate de tip FISH sau CISH. De asemenea, se aplică recomandările oficiale pentru testarea HER2.

Pentru oricare alte metode care pot fi utilizate pentru evaluarea proteinei HER2 sau a exprimării genei, aceste analize trebuie efectuate doar de laboratoare care pot furniza o performanță înaltă a metodelor validate. În mod obligatoriu aceste metode trebuie să fie precise și cu o acuratețe suficient de mare pentru a demonstra exprimarea în exces a HER2 și trebuie să fie capabile să distingă între un grad moderat (corespunzător cu +2) și un grad intens (corespunzător cu +3) a exprimării în exces a HER2.

Detectarea exprimării în exces a HER2 sau a amplificării genei HER2 în cancerul gastric

Pentru detectarea exprimării în exces sau a amplificării genei HER2 trebuie utilizate numai metode precise și validate. IHC este recomandată ca primă modalitate de testare și în cazurile în care statusul amplificării genei HER2 este, de asemenea, necesar, trebuie aplicată hibridizarea *in situ* prin amplificarea semnalului cu argint (SISH) sau o tehnică FISH. Cu toate acestea, tehnologia SISH este recomandată pentru a permite evaluarea în paralel a histologiei și morfologiei tumorii. Pentru a asigura validarea procedurilor de testare și generarea de rezultate precise și reproductibile, testarea HER2 trebuie realizată într-un laborator prevăzut cu personal instruit. Instrucțiuni complete privind performanța metodei și interpretarea rezultatelor trebuie luate din informațiile din prospectul medicamentului furnizate de metodele de testare a HER2 utilizate.

În studiul clinic ToGA (BO18255), pacienții ale căror tumori au fost fie IHC3+ sau FISH pozitiv au fost definiți ca HER2 pozitiv și astfel incluși în studiu. Pe baza rezultatelor din studiile clinice, efectele benefice au fost limitate la pacienții cu valoarea cea mai mare a exprimării în exces a proteinei HER2, definite printr-un scor IHC 3+ sau un scor IHC 2+ și un rezultat pozitiv la testarea FISH.

Într-un studiu comparativ al metodelor (studiul D008548) a fost observat un grad mare de concordanță (> 95%) între tehnicile SISH și FISH utilizate pentru detectarea amplificării genei HER2 la pacienții cu cancer gastric.

Exprimarea în exces a HER2 trebuie determinată utilizând o metodă imunohistochimică (IHC) a blocurilor tumorale fixe; amplificarea genei HER2 trebuie detectată prin utilizarea hibridizării *in situ* utilizând metoda SISH sau FISH a blocurilor tumorale fixe.

Sistemul de cuantificare recomandat pentru evaluarea gradului de colorație IHC este prezentat în Tabelul 3:

Tabelul 3 Sistemul de cuantificare recomandat pentru evaluarea gradului de colorație IHC în cancerul gastric

Scor	Specimen chirurgical - gradul de colorație	Specimen de biopsie – gradul de colorație	Evaluarea exprimării în exces a HER2
0	Nicio reactivitate sau reactivitate membranoasă la < 10% din celulele tumorale	Nicio reactivitate sau reactivitate membranoasă la niciuna din celulele tumorale	Negativă
1+	La $\geq$ 10% dintre celulele tumorale o reactivitate membranoasă slabă/foarte puțin perceptibilă; membrana acestor celule este reactivă numai parțial	Grup de celule tumorale cu o reactivitate membranoasă slabă/foarte puțin perceptibilă indiferent de procentul de celule tumorale colorate	Negativă
2+	La $\geq$ 10% dintre celulele tumorale o reactivitate membranoasă bazolaterală sau laterală, slabă până la moderată complet	Grup de celule tumorale cu o reactivitate membranoasă bazolaterală sau laterală, slabă până la moderată complet, indiferent de procentul de celule tumorale colorate	Echivocă
3+	La $\geq$ 10% dintre celulele tumorale o reactivitate membranoasă bazolaterală sau laterală, complet intensă.	Grup de celule tumorale cu o reactivitate membranoasă bazolaterală sau laterală, complet intensă, indiferent de procentul de celule tumorale Colorate	Pozitivă

În general, SISH sau FISH este considerată pozitivă dacă raportul dintre numărul de multiplicări a genelor HER2 per celulă tumorală și numărul multiplicărilor cromozomului 17 este mai mare sau egal cu 2.

Eficacitate și siguranță clinică

Cancer mamar metastatic

Trastuzumab a fost administrat în studii clinice ca monoterapie (trastuzumab singur) la pacienții cu CMM, ale căror tumori exprimau HER2 în exces și la care tratamentul bolii lor metastatice cu una sau mai multe scheme chimioterapice a fost ineficace.

Trastuzumab a fost administrat, de asemenea, în asociere cu paclitaxel sau docetaxel, la pacienții care nu au utilizat anterior chimioterapie pentru boala lor metastatică. Pacienții care au utilizat anterior chimioterapie adjuvantă care conținea antracicline, au fost tratați cu paclitaxel (175 mg/m² în perfuzie cu durată de 3 ore) asociat sau nu cu trastuzumab. Într-un studiu clinic pivot cu docetaxel (100 mg/m² administrat în perfuzie cu durată de o oră), administrat în asociere sau nu cu trastuzumab, 60% dintre pacienți au utilizat anterior chimioterapie adjuvantă care conține antracicline. Pacienții au fost tratați cu trastuzumab până la progresia bolii.

Eficacitatea asocierii de trastuzumab cu paclitaxel la pacienții care nu au utilizat anterior chimioterapie

adjuvantă cu antraciline nu a fost studiată. În orice caz, asocierea trastuzumab cu docetaxel a fost eficientă, indiferent dacă pacienții au urmat sau nu tratament anterior adjuvant cu antraciline.

Metoda de evaluare a exprimării în exces a HER2, utilizată pentru a stabili eligibilitatea pacienților în studiile clinice pivot pentru tratamentul cu trastuzumab în monoterapie și trastuzumab plus paclitaxel, s-a bazat pe tehnici de colorare imunohistochimică pentru HER2 pe eșantioane fixate din tumori mamare, utilizând anticorpi monoclonali murini CB11 și 4D5. Aceste țesuturi tumorale au fost fixate cu formol sau fixator Bouin. Evaluarea acestei investigații s-a realizat într-un laborator central utilizând o scală de la 0 la 3+. Pacienții clasificați ca nivel de colorație 2+ sau 3+ au fost incluși în studiu, iar cei cu 0 sau 1+ au fost excluși. Mai mult de 70% dintre pacienții incluși au prezentat HER2 de grad 3+. Datele obținute sugerează că efectele benefice au fost mai mari la pacienții cu grad mai mare de exprimare în exces a HER2 (3+).

Metoda principală de testare utilizată pentru a determina pozitivitatea HER2 în studiul pivot cu docetaxel, cu sau fără trastuzumab, a fost imunohistochimia. Un număr mic de pacienți au fost testați utilizând hibridizarea fluorescență *in situ* (FISH). În acest studiu clinic, 87% dintre pacienții incluși erau IHC3+, iar 95% dintre pacienții incluși erau IHC3+ și/sau FISH-pozitiv.

Schema terapeutică săptămânală în cancer mamar metastatic

Rezultatele privind eficacitatea din studiile cu utilizarea în monoterapie și în terapie asociată sunt prezentate în Tabelul 4:

Tabelul 4: Rezultatele privind eficacitatea din studiile cu utilizare în monoterapie și în terapie asociată

Parametru	Monoterapie	Terapie asociată			
	Trastuzumab ¹ N = 172	Trastuzumab plus paclitaxel ² N = 68	Paclitaxel ² N = 77	Trastuzumab plus docetaxel ³ N = 92	Docetaxel ³ N = 94
Rata de răspuns (Î 95%)	18% (13 - 25)	49% (36 - 61)	17% (9 - 27)	61% (50 - 71)	34% (25 - 45)
Durata mediană a răspunsului (luni) (Î 95%)	9,1 (5,6 - 10,3)	8,3 (7,3 - 8,8)	4,6 (3,7 - 7,4)	11,7 (9,3 - 15,0)	5,7 (4,6 - 7,6)
Durata mediană a TTP (luni) (Î 95%)	3,2 (2,6 - 3,5)	7,1 (6,2 - 12,0)	3,0 (2,0 - 4,4)	11,7 (9,2 - 13,5)	6,1 (5,4 - 7,2)
Durata mediană a supraviețuirii (luni) (Î 95%)	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 = timpul până la progresia bolii; "ne" indică faptul că nu s-a putut estima sau nu a fost atins încă.

1. Studiul H0649g: subpopulația de pacienți IHC3+

2. Studiul H0648g: subpopulația de pacienți IHC3+

3. Studiul M77001: Set de analiză complet (intenție de tratament), rezultate la 24 luni

Tratament asociat cu trastuzumab și anastrozol

Trastuzumab în asociere cu anastrozol a fost studiat ca tratament de primă linie la pacientele în perioada de postmenopauză, cu CMM cu receptori HER2 exprimați în exces, cu statusul receptorilor hormonal (adică receptori de estrogen (ER) și/sau receptori de progesteron (PR)) pozitiv. Supraviețuirea fără progresie a bolii a fost de două ori mai mare în brațul trastuzumab plus anastrozol comparativ cu brațul cu anastrozol (4,8 luni comparativ cu 2,4 luni). Alți parametri pentru care s-au observat îmbunătățiri în cazul tratamentului asociat, sunt: răspunsul general (16,5 % comparativ cu 6,7%); rata beneficiului clinic (42,7% comparativ cu 27,9%); timpul până la progresie (4,8 luni comparativ cu 2,4 luni). Nu s-a înregistrat nicio diferență între cele două brațe de tratament, privind timpul până la răspuns și durata răspunsului. Valoarea mediană a supraviețuirii generale a fost extinsă cu 4,6 luni pentru pacienții din brațul cu tratament asociat. Diferența nu a fost semnificativă statistic și, cu toate acestea, mai mult de jumătate dintre pacientele din brațul cu anastrozol în monoterapie, după progresia bolii, au fost transferate în brațul cu schema terapeutică cu trastuzumab.

Schema terapeutică la trei săptămâni în cancer mamar metastatic

Rezultatele privind eficacitatea din studiile cu utilizarea în monoterapie non-comparativă și în terapie asociată sunt prezentate în Tabelul 5:

Tabelul 5: Rezultatele privind eficacitatea din studiile cu utilizare în monoterapie non-comparativă și în terapie asociată

Parametru	Monoterapie		Terapie asociată	
	Trastuzumab ¹ N = 105	Trastuzumab ² N = 72	Trastuzumab plus paclitaxel ³ N = 32	Trastuzumab Plus docetaxel ⁴ N = 110
Rata de răspuns (ÎÎ 95%)	24% (15 - 35)	27% (14 - 43)	59% (41 - 76)	73% (63 - 81)
Durata mediană a răspunsului (luni) (limite)	10,1 (2,8 - 35,6)	7,9 (2,1 - 18,8)	10,5 (1,8 - 21)	13,4 (2,1 - 55,1)
Durata mediană a TTP (luni) (ÎÎ 95%)	3,4 (2,8 - 4,1)	7,7 (4,2 - 8,3)	12,2 (6,2 - ne)	13,6 (11 - 16)
Durata mediană a supraviețuirii (luni) (ÎÎ 95%)	ne	Ne	ne	47,3 (32 - ne)

TTP = timpul până la progresia bolii; "ne" indică faptul că nu s-a putut estima sau nu a fost atins încă.

1. Studiul clinic WO16229: doză de încărcare de 8 mg/kg, urmată de 6 mg/kg schemă terapeutică la 3 săptămâni
2. Studiul clinic MO16982: doză de încărcare de 6 mg/kg pe săptămână timp de trei săptămâni; urmată de 6 mg/kg schemă terapeutică la 3 săptămâni
3. Studiul clinic BO15935
4. Studiul clinic MO16419

Localizări ale progresiei bolii

Frecvența progresiei la nivel hepatic a fost semnificativ redusă la pacienții tratați cu asocierea de trastuzumab cu paclitaxel, comparativ cu administrarea de paclitaxel în monoterapie (21,8% comparativ cu 45,7%; $p = 0,004$). Mai mulți pacienți tratați cu trastuzumab și paclitaxel au prezentat progresia bolii la nivelul sistemului nervos central, comparativ cu cei tratați numai cu paclitaxel (12,6% comparativ cu 6,5%; $p = 0,377$).

Cancer mamar incipient (tratament adjuvant)

Cancerul mamar incipient este definit ca un carcinom mamar primar, invaziv, fără metastaze.

Ca tratament adjuvant, trastuzumab a fost investigat în 4 studii clinice ample, randomizate, multicentrice:

- Studiul clinic BO16348 a fost realizat cu scopul de a compara tratamentul cu trastuzumab administrat o dată la interval de trei săptămâni, cu durata de unu și doi ani, cu brațul observațional, la pacienții cu CMI HER2 pozitiv, după intervenție chirurgicală, chimioterapie standard și radioterapie (dacă a fost cazul). Suplimentar, a fost comparat tratamentul cu trastuzumab cu durata de doi ani, cu tratamentul cu trastuzumab cu durata de un an. Pacienților desemnați pentru tratamentul cu trastuzumab li s-a administrat o doză inițială de încărcare de 8 mg/kg, urmată de doze de 6 mg/kg administrate o dată la interval de trei săptămâni, pe o perioadă de unul sau doi ani.
- Studiile clinice NSABP B-31 și NCCTG N9831 care cuprind analiza comună au fost efectuate pentru a investiga utilitatea clinică a asocierii tratamentului cu trastuzumab cu paclitaxel după chimioterapia cu AC; în plus studiul clinic NCCTG N9831 a investigat, de asemenea, adăugarea secvențială de trastuzumab la chimioterapia AC→P la pacienții cu CMI HER2 pozitiv, după intervenție chirurgicală.
- Studiul clinic BCIRG 006 a fost efectuat pentru a investiga asocierea tratamentului cu

trastuzumab cu docetaxel după chimioterapia cu AC sau în combinație cu docetaxel și carboplatină la pacienții cu CMI HER2 pozitiv, după intervenție chirurgicală.

În studiul clinic HERA, cancerul mamar incipient a fost limitat la adenocarcinom mamar primar, invaziv, operabil, cu sau fără afectarea ganglionilor limfatici axilari dacă tumorile au diametrul de cel puțin 1 cm.

În analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31 și NCCTG N9831, CMI a fost limitat la femeile cu cancer mamar operabil cu risc ridicat, definit ca HER2 pozitiv și cu afectarea ganglionilor limfatici axilari sau HER2 pozitiv și fără afectarea ganglionilor limfatici axilari cu caracteristici ce presupun un risc crescut (dimensiunea tumorii > 1 cm și RE negativ sau dimensiunea tumorii > 2 cm, indiferent de statusul hormonal).

În studiul clinic BCIRG 006, CMI HER2 pozitiv a fost definit ca pacienți fie cu afectarea ganglionilor limfatici, fie cu risc crescut fără afectarea ganglionilor (pN0), și cel puțin 1 din următorii factori: dimensiunea tumorii mai mare de 2 cm, receptor estrogenic și receptor pentru progesteron negativ, gradul histologic și/sau nuclear 2-3, sau vârsta < 35 de ani.

Rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic BO16348, după o perioadă mediană de urmărire de 12 luni* și de 8 ani**, sunt rezumate în Tabelul 6:

Tabelul 6: Rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic BO16348

Parametru	Perioadă mediană de urmărire de 12 luni*		Perioadă mediană de urmărire de 8 ani**	
	Braț observațional N = 1 693	Trastuzumab ¹ an N = 1 693	Braț observațional N = 1 697***	Trastuzumab ¹ an N = 1 702***
Supraviețuirea fără semne de boală				
- Nr. pacienți cu evenimente	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- Nr. pacienți fără evenimente	1 474 (87,1%)	1 566 (92,5%)	1 127 (66,4%)	1 231 (72,3%)
Valoarea p comparativ cu brațul observațional	< 0,0001		< 0,0001	
Riscul relativ comparativ cu brațul observațional	0,54		0,76	
Supraviețuirea fără recurență				
- Nr. pacienți cu evenimente	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
- Nr. pacienți fără evenimente	1 485 (87,7%)	1 580 (93,3%)	1 191 (70,2%)	1 303 (76,6%)
Valoarea p comparativ cu brațul observațional	< 0,0001		< 0,0001	
Riscul relativ comparativ cu brațul observațional	0,51		0,73	
Supraviețuirea fără semne de boală la distanță				
- Nr. pacienți cu evenimente	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
- Nr. pacienți fără evenimente	1 508 (89,1%)	1 594 (94,6%)	1 209 (71,2%)	1 303 (76,6%)
Valoarea p comparativ cu brațul observațional	< 0,0001		< 0,0001	
Riscul relativ comparativ cu brațul observațional	0,50		0,76	
Supraviețuirea globală(decesul)				
- Nr. pacienți cu evenimente	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- Nr. pacienți fără evenimente	1 653 (97,6%)	1 662 (98,2%)	1 347 (79,4%)	1 424 (83,7%)
Valoarea-p comparativ cu brațul observațional	0,24		0,0005	
Riscul relativ comparativ cu brațul observational	0,75		0,76	

* Obiectivele co-primare pentru SFSB în cazul tratamentului cu durată de 1 an comparativ cu brațul observațional,s-au încadrat în limitele statistice predefinite

** Analiza finală (inclusiv trecerea a 52% dintre pacienții din brațul observațional în brațul cu trastuzumab)

*** Există o discrepanță în mărimea totală a lotului din cauza unui număr mic de pacienți care au fost randomizați după închiderea bazei de date, în cazul analizei perioadei mediane de urmărire de

12 luni

Rezultatele privind eficacitatea din analiza intermediară a eficacității au depășit limita statistică prestabilită a protocolului în cazul tratamentului cu trastuzumab cu durată de 1 an, comparativ cu brațul observațional. După o perioadă mediană de urmărire de 12 luni, riscul relativ (RR) pentru supraviețuirea fără semne de boală (SFSB) a fost de 0,54 (Î 95% 0,44, 0,67), ceea ce înseamnă un beneficiu absolut pentru rata supraviețuirii fără semne de boală la 2 ani, de 7,6% (85,8% comparativ cu 78,2%) în favoarea brațului cu trastuzumab.

O analiză finală efectuată după o perioadă mediană de urmărire de 8 ani, a arătat că tratamentul cu trastuzumab cu durată de 1 an este asociat cu o reducere de 24% a riscului, comparativ cu brațul observațional (RR=0,76, Î 95% 0,67, 0,86). Aceasta reprezintă un beneficiu absolut pentru rata supraviețuirii fără semne de boală la 8 ani, de 6,4% în favoarea tratamentului cu trastuzumab cu durată de 1 an.

În această analiză finală, prelungirea tratamentului cu trastuzumab la 2 ani nu a arătat beneficii suplimentare în comparație cu tratamentul cu durată de 1 an [RR al SFSB la populația cu intenție de tratament (ITT) la 2 ani comparativ cu 1 an=0,99 (Î 95%: 0,87, 1,13), valoarea $p = 0,90$ iar RR pentru SG = 0,98 (0,83, 1,15); valoarea $p = 0,78$].

Incidența disfuncției cardiace asimptomatice a fost mai mare în brațul de tratament cu durată de 2 ani (8,1% comparativ cu 4,6% în brațul de tratament cu durată de 1 an). Mai mulți pacienți au prezentat cel puțin o reacție adversă de grad 3 sau 4 în cazul tratamentului cu durată de 2 ani (20,4%) comparativ cu brațul de tratament cu durată de 1 an (16,3%).

În studiile clinice NSABP B-31 și NCCTG N9831, trastuzumab a fost administrat în asociere cu paclitaxel, după chimioterapia cu AC.

Doxorubicina și ciclofosfamida au fost administrate concomitent după cum urmează:

- doxorubicină administrată intravenos în *bolus*, 60 mg/m², la interval de 3 săptămâni timp de 4 cicluri terapeutice.
- ciclofosfamidă administrată intravenos, 600 mg/m² în decurs de 30 minute, la interval de 3 săptămâni timp de 4 cicluri terapeutice.

Paclitaxel în asociere cu trastuzumab a fost administrat după cum urmează:

- paclitaxel administrat intravenos - 80 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă continuă, la interval de o săptămână, timp de 12 săptămâni

sau

- paclitaxel administrat intravenos - 175 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă continuă, la interval de 3 săptămâni timp de 4 cicluri terapeutice (în ziua 1 a fiecărui ciclu terapeutic)

Rezultatele privind eficacitatea din analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31 și NCCTG 9831 la momentul analizei definitive a SFSB*, sunt prezentate în Tabelul 7. Durata mediană a perioadei de urmărire a fost de 1,8 ani pentru pacienții din brațul AC→P și de 2,0 ani pentru pacienții din brațul AC→PH.

Tabelul 7: Sumarul rezultatelor privind eficacitatea din analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31 și NCCTG 9831 la momentul analizei definitive a SFSB*

Parametru	AC→P (n = 1 679)	AC→PH (n = 1 672)	Riscul relativ comparativ cu AC→P (Î 95%) Valoarea p
Supraviețuirea fărăsemne de boală Nr. pacienți cu evenimente (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) $p < 0,0001$
Recurența la distanță Nr. pacienți cu evenimente	193(11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37,0,60) $p < 0,0001$
Deces (eveniment SG): Nr. pacienți cu evenimente (%)	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) $p = 0,014^{**}$

A: doxorubicină; C: ciclofosfamidă; P: paclitaxel; H: trastuzumab

* La o durată mediană a perioadei de urmărire de 1,8 ani pentru pacienții din brațul AC→P și de 2,0 ani pentru pacienții din brațul AC→PH

** Valoarea p pentru SG nu a trecut peste limita statistică predefinită în cazul comparației AC→PH cu AC→P

Pentru obiectivul primar al studiului, SFSB, adăugarea trastuzumab la chimioterapia cu paclitaxel a determinat o scădere cu 52% a riscului de recurență al bolii. Riscul relativ obiectivat ca beneficiu absolut pentru rata de supraviețuire fără semne de boală la 3 ani, a fost de 11,8% (87,2% comparativ cu 75,4%) în favoarea brațului cu AC→PH (trastuzumab).

La momentul actualizării datelor de siguranță, după o perioadă mediană de urmărire de 3,5 - 3,8 ani, o analiză a SFSB reconfirmă amplitudinea beneficiului demonstrată prin analiza definitivă a SFSB. În pofida trecerii pacienților din brațul de control în brațul cu trastuzumab, adăugarea trastuzumab la chimioterapia cu paclitaxel a determinat o scădere cu 52% a riscului de recurență al bolii. De asemenea, adăugarea trastuzumab la chimioterapia cu paclitaxel a determinat o scădere cu 37% a riscului de deces.

Analiza finală planificată anterior a SG, din analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31 și NCCTG N9831, a fost efectuată în momentul în care au avut loc 707 decese (perioada de urmărire mediană de 8,3 ani în grupul AC→PH). Tratamentul cu AC→PH a dus la o îmbunătățire semnificativă statistic a SG comparativ cu AC→P (RR stratificat=0,64; ÎI 95% [0,55, 0,74]; valoarea p log-rank < 0,0001). La 8 ani, rata de supraviețuire a fost estimată la 86,9% în brațul cu AC→PH și de 79,4% în brațul cu AC→P, ceea ce înseamnă un beneficiu absolut de 7,4% (ÎI 95% 4,9%, 10,0%). Rezultatele finale ale SG din analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31 și NCCTG N9831 sunt prezentate mai jos, în Tabelul 8:

Tabelul 8: Analiza finală a supraviețuirii generale din analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31 și NCCTG N9831

Parametru	AC→P (n = 2 032)	AC→PH (n = 2 031)	Valoarea p comparativ cu AC→P	Riscul relativ comparativ cu AC→P (ÎI 95%)
Deces (eveniment SG):	418	289	< 0,0001	0,64
Nr. pacienți cu evenimente (%)	(20,6%)	(14,2%)		(0,55, 0,74)

A: doxorubicină; C: ciclofosfamidă; P: paclitaxel; H: trastuzumab

Analiza SFSB a fost efectuată, de asemenea, la finalul analizei SG din analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31 și NCCTG N9831. Rezultatele actualizate ale analizei SFSB (RR stratificat = 0,61; ÎI 95% [0,54, 0,69]) au arătat un beneficiu similar în ceea ce privește SFSB, în comparație cu analiza primară definitivă a SFSB, chiar dacă un procent de 24,8 % dintre pacienții din brațul AC→P au trecut în celălalt braț pentru a li se administra trastuzumab. La 8 ani, rata de supraviețuire fără semne de boală a fost estimată la 77,2% (ÎI 95%: 75,4, 79,1) în brațul AC→PH, ceea ce înseamnă un beneficiu absolut de 11,8%, comparativ cu brațul AC→P.

În studiul clinic BCIRG 006, trastuzumab a fost administrat fie în asociere cu docetaxel, după chimioterapia cu AC (AC→DH), fie în asociere cu docetaxel și carboplatină (DCarbH).

Docetaxel a fost administrat după cum urmează:

- docetaxel administrat intravenos - 100 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă în decurs de 1 oră, la interval de 3 săptămâni timp de 4 cicluri terapeutice (ziua 2 a primului ciclu de docetaxel, apoi ziua 1 a fiecărui ciclu următor).

sau

- docetaxel administrat intravenos - 75 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă în decurs de 1 oră, la interval de 3 săptămâni timp de 6 cicluri terapeutice (ziua 2 a ciclului 1, apoi ziua 1 a fiecărui ciclu următor).

care a fost urmat apoi de:

- carboplatină – ASC țintă = 6 mg/ml și min administrată sub formă de perfuzie intravenoasă în decurs de 30-60 minute, repetată la interval de 3 săptămâni pentru un total de 6 cicluri terapeutice

Trastuzumab a fost administrat săptămânal cu chimioterapie și, ulterior, la 3 săptămâni pentru un total de 52 de săptămâni.

Rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic BCIRG 006 sunt prezentate în Tabelele 9 și 10. Durata mediană a perioadei de urmărire a fost de 2,9 ani pentru pacienții din brațul AC→D și de 3,0 ani pentru fiecare din brațele AC→DH și DCarbH.

Tabelul 9: Sumar al analizei eficacității în studiul clinic BCIRG 006 AC→D comparativ cu AC→DH

Parametru	AC→D (N = 1 073)	AC→DH (N = 1 074)	Riscul relativ comparativ cu AC→D (Î 95 %) Valoarea p
Supraviețuirea fără semne de boală Nr. pacienți cu evenimente	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p< 0,0001
Recurența la distanță Nr. pacienți cu evenimente	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p< 0,0001
Deces (eveniment SG): Nr. pacienți cu evenimente	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p=0.0024

AC→D = doxorubicină plus ciclofosfamidă, urmate de docetaxel; AC→DH = doxorubicină plus ciclofosfamidă, urmate de docetaxel plus trastuzumab; Î = interval de încredere

Tabelul 10: Sumar al analizei eficacității în studiul clinic BCIRG 006 AC→D comparativ cu DCarbH

Parametru	AC→D (N = 1 073)	DCarbH (N = 1 074)	Riscul relativ comparativ cu AC→D (Î 95 %)
Supraviețuirea fără semne de boală Nr. pacienți cu evenimente	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p=0,0003
Recurența la distanță Nr. Pacienți cu evenimente	144	103	0,65 (0,50-0,84) p=0,0008
Deces (eveniment OS): Nr. pacienți cu evenimente	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p=0,0182

AC→D = doxorubicină plus ciclofosfamidă, urmate de docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatină și trastuzumab; Î = interval de încredere

În studiul clinic BCIRG 006, pentru obiectivul primar al studiului, SFSB, riscul relativ obiectivat ca beneficiu absolut pentru rata de supraviețuire fără semne de boală la 3 ani, a fost de 5,8 puncte procentuale (86,7% comparativ cu 80,9%) în favoarea brațului cu AC→DH (trastuzumab) și de 4,6 puncte procentuale (85,5% comparativ cu 80,9%) în favoarea brațului cu DCarbH (trastuzumab) comparativ cu AC→D.

În studiul clinic BCIRG 006, 213/1 075 pacienți din brațul DCarbH (TCH), 221/1 074 pacienți din brațul AC→DH (AC→TH) și 217/1 073 pacienți din brațul AC→D (AC→T) au avut un indice de performanță fizică Karnofsky ≤ 90 (80 sau 90). În acest subgrup de pacienți nu a fost observat niciun beneficiu pentru supraviețuirea fără semne de boală (SFSB) (riscul relativ = 1,16, Î 95% [0,73, 1,83] pentru DCarbH (TCH) comparativ cu AC→D (AC→T); riscul relativ 0,97, Î 95% [0,60, 1,55] pentru AC→DH (AC→TH) comparativ cu AC→D).

În plus, a fost efectuată o analiză exploratorie retrospectivă a seturilor de date din analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31/NCCTG N9831* și BCIRG006 care combină evenimentele SFSB și evenimentele cardiace simptomatice și care este prezentată sumar în Tabelul 11:

Tabelul 11: Rezultatele analizei exploratorii post-hoc obținute din analiza comună a studiilor clinice NSABP B-31/NCCTG N9831* și BCIRG006, care combină evenimentele SFSB și evenimentele cardiace simptomatice

	AC→PH (comparativ cu AC→P) (NSABP B-31 și NCCTG N9831)*	AC→DH (comparativ cu AC→D) (BCIRG 006)	DcarbH (comparativ cu AC→D) (BCIRG 006)
Analiza de eficacitate primară SFSB Riscul relativ (ÎI 95%) Valoarea p	0,48 (0,39, 0,59) p< 0,0001	0,61 (0,49, 0,77) p< 0,0001	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Analiza de eficacitate a perioadei de urmărire pe termen lung** SFSB Riscul relativ (ÎI 95%) Valoarea p	0,61 (0,54, 0,69) p< 0,0001	0,72 (0,61, 0,85) p< 0,0001	0,77 (0,65, 0,90) p< 0,0011
Analiza exploratorie post-hoc cu SFSB și evenimente cardiace simptomatice Perioada de urmărire pe termen lung** Riscul relativ (ÎI 95%)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

A: doxorubicină; C: ciclofosamidă; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatină; H: trastuzumab; ÎI = interval de încredere

* La momentul analizei definitive a SFSB. Durata mediană a perioadei de urmărire a fost de 1,8 ani pentru pacienții din brațul AC→P și de 2,0 ani pentru pacienții din brațul AC→PH

** Durata mediană a perioadei de urmărire pe termen lung rezultată din analiza comună a studiilor clinice a fost de 8,3 ani (interval: 0,1 până la 12,1) pentru brațul AC→PH și de 7,9 ani (interval: 0,0 până la 12,2) pentru brațul AC→P; Durata mediană a perioadei de urmărire pe termen lung pentru studiul clinic BCIRG 006 a fost de 10,3 ani atât pentru pacienții din brațul AC→D (interval: 0,0 până la 12,6), cât și pentru cei din brațul DCarbH (interval: 0,0 până la 13,1 ani) și de 10,4 ani (interval: 0,0 până la 12,7 ani) pentru pacienții din brațul AC→DH

Cancer mamar incipient (tratament neoadjuvant-adjuvant)

Până în prezent nu sunt disponibile rezultate care să compare eficacitatea trastuzumab administrat în asocieră cu chimioterapie în tratamentul adjuvant cu rezultatele obținute în tratamentul neoadjuvant /adjuvant.

În tratamentul neoadjuvant-adjuvant, MO16432, un studiu clinic randomizat, multicentric, a fost realizat pentru a investiga eficacitatea clinică a administrării concomitente de trastuzumab cu chimioterapia neoadjuvantă incluzând o antraciclina și un taxan, urmate de tratamentul adjuvant cu trastuzumab, cu o durată totală a tratamentului de până la 1 an. În studiu au fost incluși pacienți cu cancer mamar local avansat (Stadiul III) diagnosticat recent sau CMI inflamator. Pacienții cu tumori HER2 pozitive au fost repartizați randomizat pentru a li se administra fie chimioterapie neoadjuvantă concomitent cu trastuzumab neoadjuvant-adjuvant, fie numai chimioterapie neoadjuvantă.

În studiul clinic MO16432, trastuzumab (8 mg/kg doză de încărcare, urmată de 6 mg/kg doză de întreținere la interval de 3 săptămâni) a fost administrat concomitent cu 10 cicluri terapeutice de chimioterapie neoadjuvantă după cum urmează:

- Doxorubicină 60 mg/m² și paclitaxel 150 mg/m², administrate la interval de 3 săptămâni timp de 3 cicluri terapeutice, care a fost urmată de
- Paclitaxel 175 mg/m² administrat la interval de 3 săptămâni timp de 4 cicluri terapeutice, care a fost urmat de
- CMF (ciclofosamidă, metotrexat, 5-fluorouracil) în ziua 1 și ziua 8 la interval de 4 săptămâni timp de 3 cicluri terapeutice care au fost urmate după intervenția chirurgicală de

- cicluri suplimentare de trastuzumab adjuvant (pentru a completa 1 an de tratament)
- Rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic MO16432 sunt prezentate în Tabelul 12. Durata mediană a perioadei de urmărire a fost de 3,8 ani în brațul cu trastuzumab.

Tabelul 12: Rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic MO16432

Parametru	Chimioterapie + trastuzumab (n = 115)	Numai chimioterapie (n = 116)	
Supraviețuire fără semne de boală Nr. pacienți cu evenimente	46	59	Risc relativ (ÎI 95%) 0,65 (0,44, 0,96) p = 0,0275
Răspuns complet patologic total* (ÎI 95%)	40% (31,0, 49,6)	20,7% (13,7, 29,2)	p = 0,0014
Supraviețuirea generală Nr. pacienți cu evenimente	22	33	Risc relativ (ÎI 95 %) 0,59 (0,35, 1,02) p = 0,0555

* definit ca absența oricărei forme de cancer invaziv atât la nivelul sânului, cât și a ganglionilor axilari

A fost estimat un beneficiu absolut de 13 procente în favoarea brațului cu trastuzumab pentru supraviețuirea fără semne de boală la 3 ani (65 % comparativ cu 52%).

Cancer gastric metastatic

Trastuzumab a fost investigat într-un studiu clinic randomizat, deschis, de fază III, ToGA (BO18255) în asociere cu chimioterapie, comparativ cu chimioterapia în monoterapie.

Chimioterapia a fost administrată după cum urmează:

- capecitabină - 1000 mg/m² administrată oral de două ori pe zi, timp de 14 zile, la interval de 3 săptămâni pentru 6 cicluri (seara în ziua 1 până dimineața în ziua 15 a fiecărui ciclu terapeutic)

sau

- 5-fluorouracil administrat intravenos – 800 mg/m²/zi sub formă de perfuzie intravenoasă continuă, timp de 5 zile, la interval de 3 săptămâni pentru 6 cicluri terapeutice (zilele 1 până la 5 ale fiecărui ciclu).

Fiecare dintre aceste tratamente a fost administrat cu:

- cisplatină - 80 mg/m², la interval de 3 săptămâni pentru 6 cicluri, în ziua 1 a fiecărui ciclu terapeutic.

Rezultatele din studiul clinic BO18225 privind eficacitatea sunt rezumate în Tabelul 13:

Tabelul 13: Rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic BO18225

Parametru	FP N = 290	FP+H N = 294	RR (ÎI 95%)	Valoarea p
Supraviețuirea generală, valoarea mediană în luni	11,1	13,8	0,74 (0,60 - 0,91)	0,0046
Supraviețuirea fără progresia bolii, valoarea mediană în luni	5,5	6,7	0,71 (0,59 - 0,85)	0,0002
Timpul până la progresia bolii, valoarea mediană în luni	5,6	7,1	0,70 (0,58 - 0,85)	0,0003
Rata de răspuns generală, %	34,5%	47,3%	1,70 ^a (1,22, 2,38)	0,0017
Durata răspunsului, valoarea mediană în luni	4,8	6,9	0,54 (0,40 - 0,73)	< 0,0001

FP+H: Fluoropirimidină/cisplatină + trastuzumab

FP: Fluoropirimidină/cisplatină

a Risc relativ estimat

Pacienții care au fost recrutați în studiul clinic nu au fost anterior tratați pentru adenocarcinom HER2 pozitiv, inoperabil, avansat local sau recurent și/sau metastatic gastric sau a joncțiunii gastroesofagiene, neinfluențat de tratamentul curativ. Obiectivul primar a fost supraviețuirea generală care a fost definită ca durata de timp de la data randomizării până la data decesului din orice cauză. La momentul analizei, un total de 349 pacienți randomizați au decedat: 182 pacienți (62,8%) din brațul de control și 167 pacienți (56,8%) din brațul de tratament. Majoritatea cazurilor de deces au fost cauzate de evenimentele legate de afecțiunile asociate cancerului.

Analizele post-hoc de subgrup arată că efectele pozitive ale tratamentului sunt limitate la tumorile țintă cu valori mai mari ale proteinei HER2 (IHC 2+/FISH+ sau IHC 3+). Pentru FP, respectiv FP+H, valoarea mediană a perioadei de supraviețuire generală pentru grupul cu exprimare mare a HER2 a fost de 11,8 luni, comparativ cu 16 luni, RR 0,65(0,51 - 0,83 Î 95%) și valoarea mediană a perioadei de supraviețuire fără progresia bolii a fost de 5,5 luni față de 7,6 luni, RR 0,64 (0,51 - 0,79 Î 95%). Pentru supraviețuirea generală, RR a fost de 0,75 (0,51 - 1,11 Î 95%) în grupul IHC 2+/FISH+ și de 0,58 (0,41 - 0,81 Î 95%) în grupul IHC 3+/FISH+.

Într-o analiză exploratorie de subgrup efectuată în studiul clinic TOGA (BO18255), nu a existat un beneficiu aparent privind supraviețuirea generală la administrarea suplimentară de trastuzumab la pacienții cu ECOG PS 2 la momentul inițial [RR 0,96 (0,51 - 1,79 Î 95 %)], la cei cu boală necuantificabilă [RR 1,78 (0,87 - 3,66 Î 95%)] și la cei cu boală avansată local [RR 1,20 (0,29 - 4,97 Î 95%)].

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință la toate subgrupele de copii și adolescenți în cancerul mamar și cancerul gastric (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Profilul farmacocinetic al trastuzumab a fost evaluat prin intermediul unui model de farmacocinetică populațională care a utilizat date cumulate provenite de la 1 582 de pacienți, inclusiv pacienți cu CMM, CMI, CGA sau alte tipuri de tumori cu status HER2 pozitiv și voluntari sănătoși, înrolați în 18 studii de fază I, II și III, tratați cu trastuzumab. Un model bicompartimental cu eliminare paralelă liniară și non-liniară din compartimentul central a descris profilul concentrației plasmatice a trastuzumab în funcție de timp. Din cauza eliminării non-liniare, clearance-ul total a crescut o dată cu scăderea concentrației. Prin urmare, nu poate fi dedusă o valoare constantă a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare a trastuzumab. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare scade o dată cu scăderea concentrațiilor, în cadrul unui anumit interval de doze (vezi Tabelul 16). Pacienții cu CMM și CMI au avut valori similare ale parametrilor farmacocinetici (de exemplu clearance-ul (Cl), volumul în compartimentul central (V_c) și ale expunerilor la starea de echilibru prezise pe criterii populaționale (C_{min}, C_{max} și ASC). Clearance-ul liniar a fost de 0,136 l/zi în cazul CMM, de 0,112 l/zi în cazul CMI și de 0,176 l/zi pentru CGA. Valorile parametrilor de eliminare non-liniară au fost de 8,81 mg/zi pentru rata maximă de eliminare (V_{max}) și de 8,92 μg/ml pentru constanta Michaelis- Menten (K_m) la pacienții cu CMM, CMI și CGA. Volumul în compartimentul central a fost de 2,62 l la pacienții cu CMM și CMI și de 3,63 l la pacienții cu CGA. În modelul final de farmacocinetică populațională, s-a identificat faptul că, în afară de tipul tumorii primare, greutatea corporală și valorile serice ale aspartat aminotransferazei și albuminei sunt covariabile semnificative statistic care influențează expunerea la trastuzumab. Cu toate acestea, amplitudinea efectului acestor covariabile asupra expunerii la trastuzumab sugerează că este puțin probabil ca acestea să aibă un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra concentrațiilor de trastuzumab.

Valorile parametrilor de expunere prezise conform farmacocineticii populaționale (mediana se află între centilele 5 - 95) și valorile parametrilor farmacocinetici corespunzătoare concentrațiilor semnificative din punct de vedere clinic (C_{max} și C_{min}) la pacienți cu CMM, CMI și CGA tratați cu schemele de tratament aprobate, cu administrare săptămânală și la fiecare trei săptămâni, sunt prezentate mai jos, în Tabelul 14 (Ciclul 1), Tabelul 15 (starea de echilibru) și Tabelul 16 (parametrii

farmacocinetici).

Tabelul 14: Valorile parametrilor de expunere prezise conform farmacocineticii populaționale pentru ciclul 1 de tratament (mediana se află între centilele 5 - 95) pentru administrarea trastuzumab intravenos la pacienți cu CMM, CMI și CGA

Schema de tratament	Tipul tumorii primare	N	C _{min} (μg/ml)	C _{max} (μg/ml)	ASC _{0-21 zile} (μg.zi/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg La fiecare 3 săptămâni	CMM	805	28,7 (2,9 – 46,3)	182 (134 - 280)	1 376 (728 - 1998)
	CMI	390	30,9 (18,7 – 45,5)	176 (127 - 227)	1390 (1039 - 1895)
	CGA	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 – 225)	1109 (588 – 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg săptămânal	CMM	805	37,4 (8,7 – 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1073 (597 – 1584)
	CMI	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1074 (783 - 1502)

Tabelul 15: Valorile parametrilor de expunere prezise conform farmacocineticii populaționale la starea de echilibru (mediana se află între centilele 5 - 95) pentru administrarea trastuzumab intravenos la pacienți cu CMM, CMI și CGA

Schema de administrare	Tipul tumorii primare	N	C _{min,ss} (μg/ml)	C _{max,ss} (μg/ml)	ASC _{ss, 0-21 zile} (μg.zi/ml)	Timpul până la starea de echilibru*** (săptămâna)
8 mg/kg + 6 mg/kg la fiecare 3 săptămâni	CMM	805	44,2 (1,8 – 85,4)	179 (123 - 266)	1 736 (618 - 2 756)	12
	CMI	390	53,8 (28,7 - 85,8)	184 (134 - 247)	1927 (1 332 – 2 771)	15
	CGA	274	32,9 (6,1 – 88,9)	131 (72,5 - 251)	1 338 (557 - 2 875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg săptămânal	CMM	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1710 (581 - 2 715)	12
	CMI	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1893 (1 309 - 2 734)	14

* C_{min,ss} – C_{min} la starea de echilibru

** C_{max,ss} = C_{max} la starea de echilibru

*** timpul până la 90% din starea de echilibru

Tabelul 16: Valorile parametrilor de expunere prezise conform farmacocineticii populaționale la starea de echilibru pentru schemele de tratament cu trastuzumab intravenos la pacienți cu CMM, CMI și CGA

Schemă de administrare	Tipul tumorii primare	N	Limitele CI total între C _{max,ss} și C _{min,ss} (l/zi)	Limitele t _{1/2} între C _{max,ss} și C _{min,ss} (zi)
8 mg/kg + 6 mg/kg la Fiecare 3 săptămâni	CMM	805	0,183 - 0,302	15,1 - 23,3
	CMI	390	0,158 - 0,253	17,5 – 26,6
	CGA	274	0,189 - 0,337	12,6 - 20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg săptămânal	CMM	805	0,213 - 0,259	17,2 - 20,4
	CMI	390	0,184 - 0,221	19,7 - 23,2

Perioada de eliminare a trastuzumab

Perioada de eliminare a trastuzumab a fost evaluată după administrarea intravenoasă săptămânală sau la fiecare 3 săptămâni, folosind modelul de farmacocinetică populațională. Rezultatele acestor simulări indică faptul că cel puțin 95% dintre pacienți vor atinge concentrații < 1 μg/ml (aproximativ 3% din

valorile $C_{min,ss}$ prezise conform criteriilor populaționale, sau eliminare în proporție de 97%) la 7 luni.

HER2 ECD liber circulant

Analizele exploratorii ale covariabilelor au sugerat că pacienții cu o valoare mai mare a HER2-ECD liber au prezentat un clearance non-liniar mai rapid (K_m mai mică) ($p < 0,001$). Nu există nicio corelație între antigenul liber și valorile SGOT/AST; o parte a efectului antigenului liber asupra clearance-ului se poate explica prin valorile SGOT/AST.

Valorile inițiale ale HER2-ECD liber observate la pacienți cu CGM au fost comparabile cu cele prezente la pacienți cu CGM și CGI, fără a se observa un impact asupra clearance-ului pentru trastuzumab.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii cu durată de până la 6 luni, nu s-a evidențiat toxicitate după administrarea de doză unică sau după administrarea de doze repetate și nici fenomene toxice asupra funcției de reproducere în studiile de teratogenitate, de fertilitate feminină sau de toxicitate în gestația avansată/traversarea placentei. Trastuzumab nu este genotoxic. Un studiu referitor la trehaloză, un excipient major din compoziția Medicamentului, nu a dovedit niciun fel de toxicitate.

Nu s-au realizat studii pe termen lung la animale pentru stabilirea potențialului carcinogen al trastuzumab sau pentru determinarea efectelelor sale asupra fertilității masculine.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-histidină
Clorhidrat de L-histidină monohidrat
 α,α -trehaloză dihidrat
Polisorbat 20 (E 432)**

** Acest medicament conține 0,6 mg sau 1,7 mg de polisorbat 20 în fiecare flacon de 150 mg sau de 420 mg, echivalent cu 0,6 mg/60 kg/7,4 ml sau, respectiv, 1,7 mg/60 kg/20,8 ml. Polisorbații pot provoca reacții alergice.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat sau diluat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

A nu se dilua cu soluții de glucoză, deoarece acestea pot produce agregarea proteinelor.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani.

Reconstituirea și diluarea aseptică:

După reconstituirea aseptică cu apă sterilă pentru preparate injectabile, a fost demonstrată stabilitatea chimică și fizică a soluției reconstituite timp de 48 de ore la 2 °C – 8 °C.

După diluarea aseptică în pungi din clorură de polivinil, polietilenă sau polipropilenă

care conțin soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), stabilitatea chimică și fizică a trastuzumab a fost demonstrată pentru cel mult 48 de ore la $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ și $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită și soluția perfuzabilă de trastuzumab trebuie utilizate imediat. Dacă soluțiile nu sunt utilizate imediat, responsabilitatea în ceea ce privește timpul și condițiile de depozitare înainte de utilizare revine utilizatorului și nu trebuie să depășească în mod normal 24 de ore la $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$, doar dacă reconstituirea și diluarea s-au efectuat în condiții de asepsie controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

A se păstra recipientul în cutia exterioară pentru a fi protejat de lumină.

A nu se congela soluția reconstituită.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului deschis, vezi pct. 6.3 și pct. 6.6.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Dazublys 150 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Un flacon de sticlă transparentă de tip I, cu capacitatea de 15 ml și dop din cauciuc butilic laminat cu o peliculă de fluororășină care conține trastuzumab 150 mg.

Fiecare cutie conține un flacon.

Dazublys 420 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Un flacon din sticlă transparentă de tip I, a 50 ml, cu dop din cauciuc butilic, laminat cu o peliculă de fluoro-rășină, conținând 420 mg de trastuzumab.

Fiecare cutie conține un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Dazublys intravenos este furnizat în flacoane pentru o doză unică, fără conservanți, apirogene, sterile.

Pentru procedurile de reconstituire și diluare, trebuie utilizată o tehnică de asepsie adecvată. Trebuie avută grijă să se asigure sterilitatea soluțiilor preparate. Având în vedere că medicamentul nu conține niciun conservant antimicrobian sau agenți bacteriostatici, trebuie utilizată o tehnică de asepsie.

Prepararea, manipularea și depozitarea în condiții aseptice:

La prepararea perfuziei trebuie asigurată manipularea în condiții aseptice. Prepararea trebuie:

- să fie realizată de către personal instruit în conformitate cu regulile de bună practică, mai ales în ceea ce privește prepararea în condiții aseptice a medicamentelor cu administrare parenterală.
- să fie efectuată într-o hotă cu flux laminar sau într-o incintă de siguranță biologică, luând măsuri de precauție standard pentru manipularea substanțelor intravenoase în condiții de siguranță.
- să fie urmată de o depozitare adecvată a soluției preparate pentru perfuzie intravenoasă pentru a asigura menținerea în condiții aseptice.

Dazublys 150 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Fiecare 150 mg flacon de Dazublys este reconstituit cu 7,2 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile (nefurnizată). Trebuie evitată utilizarea altor solvenți de reconstituire.

Se obțin 7,4 ml soluție pentru o doză de unică utilizare, care conține trastuzumab aproximativ 21 mg/ml, la un pH de aproximativ 6,0. O depășire de volum de 4% asigură extragerea din fiecare flacon a dozei de 150 mg de trastuzumab precizată pe etichetă.

Dazublys 420 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Fiecare 420 mg flacon de Dazublys este reconstituit cu 20 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile (nefurnizată). Trebuie evitată utilizarea altor solvenți de reconstituire.

Aceasta soluție produce 20,8 ml pentru administrare în doză unică, conținând aproximativ 21 mg/ml trastuzumab la un pH de aproximativ 6,0. O supradozare a volumului de 4% asigură că doza etichetată de 420 mg poate fi extrasă din fiecare flacon.

Dazublys Flacon	Volumul de apă sterilă pentru injecții	Concentrația finală
150 mg Flacon	7,2 mL	21 mg/mL
420 mg Flacon	20 mL	21 mg/mL

În timpul reconstituirii, Dazublys trebuie manipulat cu atenție. Dacă la reconstituire sau la agitare se formează o cantitate excesivă de spumă, pot să apară probleme în ceea ce privește cantitatea de trastuzumab care se poate extrage din fiecare flacon.

A nu se congela soluția reconstituită.

Instrucțiuni pentru reconstituire aseptică:

- 1) Cu ajutorul unei seringi sterile se injectează lent volum adecvat (așa cum s-a menționat mai sus) de apă sterilă pentru preparate injectabile în flaconul care conține trastuzumab sub formă de liofilizat, direcționând jetul către masa de liofilizat.
- 2) Rotiți ușor flaconul pentru a favoriza reconstituirea soluției. **NU AGITAȚI!**

Ușoara spumare în timpul reconstituirii nu este neobișnuită. Flaconul trebuie lăsat nemișcat timp de aproximativ 5 minute. trastuzumab reconstituit constă dintr-o soluție transparentă, incoloră până la galben pal, care trebuie să fie complet lipsită de particule vizibile.

Instrucțiuni pentru diluarea aseptică a soluției reconstituite

Determinarea volumului de soluție necesar se face:

- în funcție de doza de încărcare de trastuzumab 4 mg/kg sau de doza săptămânală de trastuzumab 2 mg/kg:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Greutatea corporală (kg)} \times \text{doza (4 mg/kg pentru încărcare sau 2 mg/kg pentru întreținere)}}{21 \text{ (mg/ml, concentrația soluției reconstituite)}}$$

- în funcție de doza de încărcare de trastuzumab 8 mg/kg sau de dozele următoare de trastuzumab 6 mg/kg o dată la 3 săptămâni

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Greutatea corporală (kg)} \times \text{doza (8 mg/kg pentru încărcare sau 6 mg/kg pentru întreținere)}}{21 \text{ (mg/ml, concentrația soluției reconstituite)}}$$

Cantitatea necesară de soluție trebuie extrasă din flacon utilizându-se un ac și o seringă, ambele sterile și se adaugă într-o pungă de perfuzie, care conține 250 ml soluție de clorură de sodiu (0,9)%. Nu se utilizează soluții care conțin glucoză (vezi pct. 6.2). Punga trebuie întoarsă ușor pentru omogenizarea soluției și pentru a evita spumarea.

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie să fie inspectate vizual înainte de utilizare, pentru decelarea oricăror particule sau modificări de culoare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Nu s-au observat incompatibilități între trastuzumab și pungi de clorură de polivinil, polietilenă sau polipropilenă. Pungile de perfuzie utilizate pentru administrarea produsului finit trastuzumab nu trebuie să conțină DEHP.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 30 iunie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE
A MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR agreeat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dazublys 150 mg Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
trastuzumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține trastuzumab 150 mg. După reconstituire, 1 ml concentrat conține trastuzumab 21 mg. A se reconstitui cu 7,2 ml de apă pentru preparate injectabile sterile.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbato 20 (E 432), α , α -trehaloză dihidrat.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru perfuzie intravenoasă după reconstituire și diluare. A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela soluția reconstituită.
A se ține recipientul în cutie pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Eliminați cantitatea neutilizată

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1949/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

A nu se agita după reconstituire.
Numai pentru utilizare unică

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

S-a acceptat justificarea pentru neincluderea Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Dazublys 150 mg Pulbere pentru concentrat
trastuzumab

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Numai pentru administrare intravenoasă

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dazublys 420 mg Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

trastuzumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține 420 mg trastuzumab. După reconstituire, 1 ml de concentrat conține 21 mg de trastuzumab. A se reconstitui cu 20 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbato 20 (E 432), α , α -trehaloză dihidrat.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru perfuzie intravenoasă după reconstituire și diluare. A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela soluția reconstituită.

A se ține recipientul în cutie pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Eliminați cantitatea neutilizată

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1949/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

A nu se agita după reconstituire.
Numai pentru utilizare unică

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

S-a acceptat justificarea pentru neincluderea Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Dazublys 420 mg Pulbere pentru concentrat

trastuzumab

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Numai pentru administrare intravenoasă

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Dazublys 150 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă Dazublys 420 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Trastuzumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Dazublys și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Dazublys
3. Cum se administrează Dazublys
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Dazublys
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Dazublys și pentru ce se utilizează

Dazublys conține substanța activă trastuzumab, care este un anticorp monoclonal. Anticorpul monoclonal se atașează de proteine specifice sau antigene. Trastuzumab este conceput pentru a se lega selectiv de un antigen numit receptorul factorului de creștere epidermic uman 2 (HER2). HER2 se găsește în cantități mari pe suprafața anumitor celule canceroase, stimulând creșterea acestora. Legarea trastuzumab de HER2 oprește creșterea acestor celule și le cauzează moartea.

Medicul dumneavoastră poate prescrie Dazublys pentru tratamentul pacienților cu cancer de sân și gastric atunci când:

- Aveți cancer de sân incipient, cu niveluri crescute ale unei proteine numite HER2.
- Aveți cancer de sân cu metastaze (cancer de sân care a diseminat dincolo de tumora inițială) cu niveluri crescute ale HER2. Trastuzumab poate fi prescris în asociere cu medicamentele chimioterapice paclitaxel sau docetaxel ca prim tratament pentru cancerul de sân metastatic sau poate fi prescris singur în condițiile în care alte tratamente s-au dovedit fără succes. Este utilizat, de asemenea, în asociere cu medicamente numite inhibitori de aromatază, pentru tratamentul pacienților cu cancer de sân metastatic cu niveluri crescute ale HER2 și receptori hormonal pozitivi (cancerul care este sensibil la prezența hormonilor sexuali feminini).
- Aveți cancer de stomac metastatic cu niveluri crescute ale HER2, situație în care este utilizat în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul cancerului, capecitabină sau 5-fluorouracil și cisplatină.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Dazublys

Nu utilizați Dazublys dacă:

- sunteți alergic la trastuzumab, la proteine murine (de șoarece) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- în repaus fiind, aveți probleme severe de respirație din cauza bolii dumneavoastră sau dacă aveți nevoie de tratament cu oxigen.

Atenționări și precauții

Medicul dumneavoastră va supraveghea îndeaproape tratamentul dumneavoastră.

Verificarea funcțiilor inimii

Tratamentul cu Dazublys singur sau în asociere cu un taxan vă poate afecta inima, în special dacă ați utilizat vreodată antracicline (taxanii și antraciclinele sunt două tipuri de medicamente utilizate pentru tratamentul cancerului).

Reacțiile pot fi moderate până la severe și pot cauza decesul. De aceea, funcțiile inimii vă vor fi verificate înainte, în timpul (la interval de trei luni) și după tratamentul cu Dazublys (de la doi până la cinci ani). Dacă apar orice semne de insuficiență cardiacă (pomparea insuficientă a sângelui către inimă), funcția inimii vă poate fi controlată mai des (la interval de 6 până la 8 săptămâni) și este posibil să fie necesar să vă fie administrat un tratament pentru insuficiență cardiacă sau să opriți tratamentul cu Dazublys.

Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală înainte de a vi se administra Dazublys dacă:

- ați fost diagnosticat cu insuficiență cardiacă, boală coronariană ischemică, boală a valvelor inimii (murmur cardiac), tensiune arterială mare, dacă ați luat sau luați orice medicament pentru tensiunea arterială mare.
- vi s-a administrat vreodată sau vi se administrează un medicament numit doxorubicină sau epirubicină (medicamente utilizate pentru tratamentul cancerului). Dacă utilizați Dazublys, aceste medicamente (sau orice alte antracicline) pot dăuna mușchiului inimii și pot crește riscul apariției problemelor de inimă.
- aveți senzație de lipsă de aer, în special dacă vi se administrează în prezent un taxan. Dazublys poate cauza dificultăți de respirație, în special la prima administrare. Aceste probleme se pot agrava dacă aveți deja senzație de lipsă de aer. Foarte rar, pacienții cu dificultăți de respirație severe înainte de începerea tratamentului au decedat în timpul administrării Dazublys.
- vi s-au administrat vreodată alte tratamente pentru cancer.

Dacă vi se administrează Dazublys împreună cu orice alt medicament pentru tratamentul cancerului, cum ar fi paclitaxel, docetaxel, un inhibitor de aromatază, capecitabină, 5-fluorouracil sau cisplatină, trebuie să citiți și prospectele acestor medicamente.

Copii și adolescenți

Dazublys nu este recomandat persoanelor cu vârsta sub 18 ani.

Dazublys împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Eliminarea Dazublys din organism poate dura până la 7 luni. De aceea, dacă începeți un tratament cu oricare alt medicament nou în primele 7 luni după întreruperea terapiei cu Dazublys, trebuie să vă anunțați medicul, farmacistul sau asistenta medicală că ați utilizat Dazublys.

Sarcina

- Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
- Trebuie să utilizați o metodă de contracepție eficace în decursul tratamentului cu Dazublys și timp de cel puțin 7 luni după ce ați încetat tratamentul.
- Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscurile și beneficiile tratamentului cu Dazublys în timpul sarcinii. În cazuri rare, la pacientele gravide tratate cu trastuzumab s-a observat o reducere a cantității de lichid (amniotic) care înconjoară fătul în dezvoltare în interiorul uterului. Această afecțiune poate fi dăunătoare fătului în uter și a fost asociată cu afectarea dezvoltării plămânilor, determinând moarte fetală.

Alăptarea

Nu vă alăptați copilul în timpul tratamentului cu Dazublys și timp de 7 luni după ultima doză de Dazublys deoarece Dazublys poate trece în laptele matern.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dazublys vă poate afecta abilitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă în timpul tratamentului manifestați simptome precum amețeli, somnolență, frisoane sau febră, nu trebuie să conduceți sau să folosiți utilaje până la dispariția acestor simptome.

Sodiu

Dazublys conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică practic fără sodiu.

Polisorbat 20

Acest medicament conține 0,6 mg sau 1,7 mg de polisorbat 20 în fiecare flacon de 150 mg sau de 420 mg, echivalent cu 0,6 mg/60 kg/7,4 ml sau, respectiv, 1,7 mg/60 kg/20,8 ml. Polisorbații pot provoca reacții alergice.

3. Cum se administrează Dazublys

Înainte de începerea tratamentului, medicul dumneavoastră va determina cantitatea de HER2 de la nivelul tumorii dumneavoastră. Numai pacienții care prezintă valori mari ale HER2 vor fi tratați cu Dazublys. Dazublys trebuie să fie administrat numai de către un medic sau o asistentă medicală. Medicul dumneavoastră vă va prescrie doza și schema de tratament potrivite pentru dumneavoastră. Doza de Dazublys depinde de greutatea dumneavoastră corporală.

Prima doză a tratamentului dumneavoastră este administrată în decurs de 90 minute, iar în timpul administrării veți fi urmărit de către un profesionist în domeniul sănătății, pentru a depista dacă aveți vreo reacție adversă. Dacă doza inițială este bine tolerată, durata de administrare a următoarelor doze poate fi de 30 minute (vezi pct. 2 sub „Atenționări și precauții”). Numărul de perfuzii care vi se administrează va depinde de modul cum răspundeți la tratament. Medicul va discuta acest aspect cu dumneavoastră.

Dazublys se administrează sub formă de perfuzie într-o venă (perfuzie intravenoasă, „picurare”); această formula intravenoasă nu este pentru administrare subcutanată și trebuie să se administreze exclusiv ca perfuzie intravenoasă.

În scopul prevenirii erorilor de medicație, este important să verificați etichetele flaconului pentru a fi siguri că medicamentul care urmează să fie pregătit și administrat este Dazublys (trastuzumab) și nu alte produse care conțin trastuzumab (de exemplu, trastuzumab emtansine sau trastuzumab deruxtecan).

În cancerul de sân incipient, cancerul de sân cu metastaze și cancerul gastric cu metastaze, Dazublys se administrează la interval de 3 săptămâni. În cancerul de sân cu metastaze, Dazublys poate fi administrat, de asemenea, o dată pe săptămână.

Dacă încetați să utilizați Dazublys

Nu încetați să utilizați acest medicament fără a discuta, în prealabil, cu medicul dumneavoastră. Utilizați toate dozele la momentul potrivit, la interval de o săptămână sau de trei săptămâni (în funcție de schema dumneavoastră de dozaj). Aceasta ajută ca medicamentul să își poată face efectul cât mai bine.

Eliminarea Dazublys din organismul dumneavoastră poate dura până la 7 luni. De aceea, medicul dumneavoastră poate decide să continue verificarea funcțiilor inimii, chiar și după ce ați terminat tratamentul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, trastuzumab poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unele dintre aceste reacții adverse pot fi grave și pot necesita spitalizare.

În timpul perfuziei cu trastuzumab, pot să apară frisoane, febră și alte simptome asemănătoare gripei. Acestea sunt foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane).

Alte simptome legate de perfuzie sunt: senzație de rău (greață), vărsături, durere, creșterea tensiunii musculare și tremurături, dureri de cap, amețeli, dificultăți în respirație, tensiune arterială mică sau mare, tulburări ale ritmului inimii (palpitații, vibrații ale inimii și bătăi neregulate ale inimii), umflare a feței și a buzelor, erupție trecătoare pe piele și senzație de oboseală.

Unele din aceste simptome pot fi grave și unii pacienți au decedat (vezi pct. 2. sub „Atenționări și precauții”).

Aceste reacții adverse apar în principal la prima administrare sub formă de perfuzie intravenoasă („picurare” într-o venă) și în primele câteva ore după începerea acesteia. Acestea sunt, în general, temporare. În timpul perfuziilor, veți fi ținut sub observație de către personalul medical timp de cel puțin șase ore după începerea primei perfuzii și timp de două ore după începerea următoarelor perfuzii. Dacă prezentați o reacție adversă, personalul medical va reduce viteza de administrare a perfuziei sau o va opri și vi se va administra tratamentul necesar pentru contracararea reacțiilor adverse. Perfuzarea poate fi reluată după ameliorarea simptomelor.

Ocazional, simptomele apar mai târziu de șase ore de la începerea perfuziei. Dacă se întâmplă acest lucru, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Uneori, simptomele se pot ameliora și se agravează mai târziu.

Reacții adverse grave

Alte reacții adverse pot apărea oricând în timpul tratamentului cu Dazublys, fără a avea legătură

imediată cu perfuzia.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- Pot să apară uneori în timpul tratamentului și, ocazional, după terminarea tratamentului, probleme ale inimii și pot fi grave. Acestea includ slăbire a mușchiului inimii, care poate duce la insuficiență cardiacă, inflamație a învelișului inimii și tulburări ale ritmului inimii. Acestea pot provoca simptome precum senzație de lipsă de aer (inclusiv senzație de lipsă de aer în timpul nopții), tuse, reținere de lichide (umflare) la nivelul picioarelor sau brațelor, palpitații („zbateri” ale inimii sau bătăi neregulate) (vezi pct. 2 Verificarea funcțiilor inimii).

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza inima în mod regulat în timpul tratamentului și după tratament, dar trebuie să-i spuneți imediat dacă observați oricare dintre simptomele de mai sus.

- Sindrom de liză tumorală (un grup de complicații metabolice care apar după tratamentul cancerului prin creșterea valorii nivelurilor potasiului și fosfatului din sânge și scăderii valorii nivelului de calciu din sânge). Simptomele pot include probleme la nivelul rinichilor (slăbiciune, scurtare a respirației, oboseală și stare de confuzie), probleme la nivelul inimii (vibrații ale inimii sau modificări ale bătăilor inimii, mai rapide sau mai lente), convulsii, vărsături sau diaree și senzație de furnicături la nivelul gurii, mâinilor sau picioarelor.

Dacă prezentați oricare dintre simptomele de mai sus după ce tratamentul cu Dazublys s-a terminat, trebuie să mergeți la medicul dumneavoastră și să-i spuneți că ați fost tratat anterior cu Dazublys.

Reacții adverse foarte frecvente ale trastuzumab: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane:

- infecții
- diaree
- constipație
- senzație de arsură în capul pieptului (dispepsie)
- oboseală
- erupții la nivelul pielii
- durere în piept
- durere abdominală
- durere articulară
- număr mic de celule roșii și celule albe (care ajută în lupta împotriva infecțiilor) din sânge, asociat uneori cu febră
- durere musculară
- conjunctivită
- lăcrimare excesivă
- sângerare din nas
- secreții nazale abundente
- cădere a părului
- tremurături
- bufeuri
- amețeli
- modificări ale unghiilor
- scădere în greutate
- pierdere a poftei de mâncare
- incapacitatea de a adormi (insomnie)
- tulburări ale gustului
- număr mic de trombocite
- vânătăi
- amorțeală sau furnicături la nivelul degetelor de la mâini și picioare, care ocazional se poate extinde la restul membrelor

- roșeață, umflare sau leziuni la nivelul gurii și/sau a gâtului
- durere, umflare, roșeață sau furnicături la nivelul mâinilor și/sau picioarelor
- senzație de lipsă de aer
- durere de cap
- tuse
- vărsături
- greață

Reacții adverse frecvente ale trastuzumab: pot afecta până la 1 din 10 persoane:

- reacții alergice
- infecții în gât
- infecții ale vezicii urinare și ale pielii
- inflamație a sânilor
- inflamație a ficatului
- tulburări la nivelul rinichilor
- tonus sau tensiune musculară crescută (hipertonie)
- durere la nivelul brațelor și/sau picioarelor
- erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime
- somnolență
- hemoroizi
- mâncărime
- uscăciune a gurii și a pielii
- ochi uscați
- transpirație
- senzație de slăbiciune și de rău general
- anxietate
- depresie
- astm bronșic
- infecție la nivelul plămânilor
- tulburări pulmonare
- durere de spate
- durere la nivelul gâtului
- durere osoasă
- acnee
- crampe la nivelul membrelor inferioare

Reacții adverse mai puțin frecvente ale trastuzumab: pot afecta până la 1 din 100 de persoane:

- surditate
- erupție trecătoare pe piele însoțită de umflături
- respirație șuierătoare
- inflamație sau cicatrizare la nivelul plămânilor

Reacții adverse rare ale trastuzumab: pot afecta până la 1 din 1 000 de persoane:

- icter
- reacții anafilactice

Alte reacții adverse care au fost raportate la utilizarea de trastuzumab: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- capacitate de coagulare a sângelui anormală sau afectată
- concentrații mari de potasiu

- inflamație sau sângerare în spatele ochilor
- șoc
- ritm anormal al inimii
- tulburări respiratorii
- insuficiență respiratorie
- acumulare anormală de lichid în plămâni
- îngustare acută a căilor respiratorii
- valori anormal de scăzute ale oxigenului în sânge
- dificultate la respirație când stați întins
- leziuni la nivelul ficatului
- umflare a feței, buzelor și gâtului
- insuficiență renală
- cantitate anormal de scăzută a lichidului (amniotic) care înconjoară fătul în uter
- afectare a dezvoltării plămânilor fătului în uter
- dezvoltare anormală a rinichilor fătului în uter

O parte din reacțiile adverse pe care le observați pot fi determinate de cancerul de care suferiți. Dacă vi se administrează Dazublys în asociere cu chimioterapie, o parte din acestea pot fi provocate de chimioterapie.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Dazublys

Dazublys va fi depozitat de către cadrele medicale în spital sau în clinică.

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Flaconul nedeschis trebuie păstrat la frigider (2 °C – 8 °C).
- A nu se congela soluția reconstituită.
- Soluțiile perfuzabile trebuie utilizate imediat după diluare. Dacă nu se utilizează imediat, responsabilitatea în ceea ce privește timpul și condițiile de depozitare înainte de utilizare revine utilizatorului și nu trebuie să depășească în mod normal 48 de ore la 2 °C – 8 °C.
- A se păstra recipientul în cutia exterioară pentru a fi protejat de lumină.
- Nu utilizați Dazublys dacă observați orice particule străine sau modificări de culoare înainte de administrare.
- Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Dazublys

- Substanța activă este trastuzumab. Un flacon conține fie:
 - 150 mg trastuzumab care trebuie dizolvat în 7,2 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile, fie
 - 420 mg trastuzumab care trebuie dizolvat în 20 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile.
- Soluția rezultată conține aproximativ 21 mg/ml trastuzumab. Celelalte componente sunt clorhidrat de L-histidină monohidrat, L-histidină, α,α -trehaloză dihidrat, polisorbat 20 (E 432).

Cum arată trastuzumab și conținutul ambalajului

trastuzumab se prezintă sub formă de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă și este disponibil într-un flacon din sticlă cu un dop din cauciuc, conținând trastuzumab 150 mg sau 420 mg. Această pulbere este o peletă de culoare albă până la galben pal. Fiecare cutie conține un flacon cu pulbere.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien Aurobindo NV/SA Tél/Tel: +32 24753540	Lietuva UAB Orion Pharma Tel: +370 5 276 9499
България CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Тел: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com	Luxembourg/Luxemburg Aurobindo NV/SA Tél/Tel: +32 24753540
Česká republika CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Tel.: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com	Magyarország Orion Pharma Kft. Tel.: +36 1 239 9095
Danmark Orion Pharma A/S Tlf.: +45 8614 0000	Malta CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Tel: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com
Deutschland PUREN Pharma GmbH Co. KG Tel: + 49 895589090	Nederland Aurobindo Pharma B.V. Tel: +31 35 542 99 33
Eesti Orion Pharma Eesti OÜ Tel: +372 66 44 550	Norge Orion Pharma AS Tlf: +47 4000 42 10
Ελλάδα CuraTeQ Biologics (Malta) Limited	Österreich Orion Pharma GmbH

Τηλ: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com	Tel: +49 40 899 6890
España Aurovitas Spain, S.A.U Tel: +34 91 630 86 45	Polska Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 311 20 00
France ARROW GENERIQUES Tél: + 33 4 72 72 60 72	Portugal Generis Farmaceutica S. A Tel: +351 21 4967120
Hrvatska CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Tel: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com	România CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Tel: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com
Ireland CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Tel: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com	Slovenija Orion Pharma d.o.o. Tel: +386 (0) 1 600 8015
Ísland Vistor hf. Sími: +354 535 7000	Slovenská republika CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Tel: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com
Italia Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l. Tel: +39 02 9639 2601	Suomi/Finland Orion Corporation Puh/Tel: +358 10 4261
Κύπρος CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Τηλ.: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com	Sverige Orion Pharma AB Tel: + 46 8 623 6440
Latvija Orion Corporation Orion Pharma pārstāvniecība Tel: +371 20028332	

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/>. Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și profesioniștilor din domeniul sănătății:

Dazublys intravenos este disponibil în flacoane pentru o doză unică, fără conservanți, apirogene, sterile.

În scopul prevenirii erorilor de administrare a medicamentului, este important să se verifice etichetele flacoanelor pentru a fi siguri că medicamentul ce urmează să fie pregătit și administrat este Dazublys și nu alte produse care conțin trastuzumab (de exemplu, trastuzumab emtansine sau trastuzumab deruxtecan).

Păstrați întotdeauna acest medicament în ambalajul original, în frigider la temperatura de 2 °C – 8 °C.

Pentru procedurile de reconstituire și diluare, trebuie utilizată o tehnică de aseptie adecvată. Trebuie avută grijă să se asigure sterilitatea soluțiilor preparate. Având în vedere că medicamentul nu conține niciun conservant antimicrobian sau agenți bacteriostatici, trebuie respectată tehnica de aseptie.

Un flacon de soluție de Dazublys reconstituită aseptically cu apă sterilă pentru preparate injectabile (neinclusă în cutie) este stabil chimic și fizic timp de 48 ore la 2° C – 8° C după reconstituire și nu trebuie congelat.

După diluarea aseptică în pungi de clorură de polivinil, polietilenă sau polipropilenă care conțin soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), stabilitatea chimică și fizică a soluției de Dazublys a fost demonstrată pentru cel mult 48 ore la 5 °C ± 3 °C și 30 °C ± 2 °C.

Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită și soluția perfuzabilă de trastuzumab trebuie utilizate imediat. Dacă soluțiile nu sunt utilizate imediat, responsabilitatea în ceea ce privește timpul și condițiile depozitare înainte de folosire revine utilizatorului și nu trebuie să depășească în mod normal 24 de ore la 2° C – 8° C, doar dacă reconstituirea și diluarea s-au efectuat în condiții de asepsie controlate și validate.

Prepararea, manipularea și depozitarea în condiții aseptice:

La prepararea perfuziei trebuie asigurată manipularea în condiții aseptice. Prepararea perfuziei trebuie:

- să fie realizată de către personal instruit în conformitate cu regulile de bună practică, mai ales în ceea ce privește prepararea în condiții aseptice a medicamentelor cu administrare parenterală.
- să fie efectuată într-o încăpă cu flux laminar sau într-o încăpă de siguranță biologică, luând măsuri de precauție standard pentru manipularea substanțelor intravenoase în condiții de siguranță.
- să fie urmată de o depozitare adecvată a soluției preparate pentru perfuzie intravenoasă pentru a asigura menținerea în condiții aseptice.

Dazublys 150 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Fiecare flacon de Dazublys a 150 mg este reconstituit cu 7,2 ml de apă pentru preparate injectabile (nefurnizată). Trebuie evitată utilizarea altor solvenți de reconstituire. Se obține o soluție de 7,4 ml pentru administrare în doză unică, care conține aproximativ 21 mg/ml trastuzumab. O depășire de volum de 4% asigură extragerea din fiecare flacon a dozei de 150 mg precizată pe etichetă.

Dazublys 420 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Fiecare flacon de Dazublys a 420 mg este reconstituit cu 20 ml de apă pentru preparate injectabile (nefurnizată). Trebuie evitată utilizarea altor solvenți de reconstituire. Se obține o soluție de 20,8 ml pentru administrare în doză unică, conținând aproximativ 21 mg/ml de trastuzumab. O depășire de volum de 4% asigură extragerea din fiecare flacon a dozei de 420 mg precizată pe etichetă.

În timpul reconstituirii, trastuzumab trebuie manipulat cu atenție. Dacă la reconstituire sau la agitare se formează o cantitate excesivă de spumă, pot să apară probleme în ceea ce privește cantitatea de trastuzumab care se poate extrage din flacon.

Instrucțiuni pentru reconstituire aseptică:

- 1) Cu ajutorul unei seringi sterile se injectează lent volum adecvat (așa cum s-a menționat mai sus) de apă sterilă pentru preparate injectabile în flaconul care conține Dazublys sub formă de liofilizat, direcționând jetul către masa de liofilizat.
- 2) Rotiți ușor flaconul pentru a favoriza reconstituirea soluției. **NU AGITAȚI!**

Ușoara spumare în timpul reconstituirii nu este neobișnuită. Flaconul trebuie lăsat nemișcat timp de aproximativ 5 minute. Dazublys reconstituit constă dintr-o soluție transparentă, incoloră până la galben pal, care trebuie să fie complet lipsită de particule vizibile.

Determinarea volumului de soluție necesar se face:

- în funcție de doza de încărcare de trastuzumab 4 mg/kg greutate corporală sau de doza săptămânală de trastuzumab 2 mg/kg greutate corporală:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Greutatea corporală (kg)} \times \text{doza (4 mg/kg pentru doza de încărcare sau 2 mg/kg pentru doza de întreținere)}}{21 \text{ (mg/ml, concentrația soluției reconstituite)}}$$

- în funcție de doza de încărcare de trastuzumab 8 mg/kg greutate corporală sau de dozele următoare de trastuzumab 6 mg/kg greutate corporală o dată la 3 săptămâni:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Greutatea corporală (kg)} \times \text{doza (8 mg/kg pentru doza de încărcare sau 6 mg/kg pentru doza de întreținere)}}{21 \text{ (mg/ml, concentrația soluției reconstituite)}}$$

Cantitatea necesară de soluție trebuie extrasă din flacon utilizându-se un ac și o seringă, pungi de clorură de polivinil, polietilenă sau polipropilenă, care conține 250 ml soluție de clorură de sodiu 0,9%. Nu se utilizează soluții care conțin glucoză. Punga trebuie întoarsă ușor pentru omogenizarea soluției și pentru a evita spumarea. Medicamentele cu administrare parenterală trebuie să fie inspectate vizual înainte de utilizare, pentru decelarea oricăror particule sau modificări de culoare. Odată ce perfuzia este pregătită, aceasta trebuie administrată imediat. Dacă este diluată în condiții aseptice, poate fi păstrată timp de 48 de ore la $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ și $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$.