

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dazublys 150 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 150 mg trastuzumab, en humaniserad IgG1 monoklonal antikropp producerad av en mammal (ovarium från kinesisk hamster) cellsuspensionskultur och renad med affinitets- och jonbyteskromatografi inklusive specifika virala inaktiverings- och reningsprocedurer.

Beredd Dazublys-lösning innehåller 21 mg/ml trastuzumab.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Vit- till svagt guldfärgat frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bröstcancer

Metastaserad bröstcancer

Dazublys är indicerat för behandling av vuxna patienter med HER2-positiv metastaserad bröstcancer:

- som monoterapi för behandling av de patienter som har fått åtminstone två kemoterapiregimer mot metastaserad sjukdom. Tidigare kemoterapi måste ha inkluderat åtminstone ett antracyklin- och ett taxanpreparat såvida inte sådana behandlingar är olämpliga för dessa patienter. Hormonreceptorpositiva patienter måste också ha sviktat på hormonterapi, såvida inte sådan behandling är olämplig för dessa patienter.
- i kombination med paklitaxel för behandling av de patienter som inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom och för vilka ett antracyklinpreparat ej är lämpligt.
- i kombination med docetaxel för behandling av de patienter som inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom.
- i kombination med en aromatashämmare för behandling av post-menopausala patienter med hormonreceptorpositiv metastaserad bröstcancer som inte tidigare behandlats med trastuzumab.

Tidig bröstcancer

Dazublys är indicerat för behandling av vuxna patienter med HER2-positiv tidig bröstcancer:

- efter kirurgi, kemoterapi (neoadjuvant eller adjuvant) och strålbehandling (om tillämbart) (se avsnitt 5.1).
- efter adjuvant kemoterapi med doxorubicin och cyklofosfamid, i kombination med paklitaxel eller docetaxel.
- i kombination med adjuvant kemoterapi som utgörs av docetaxel och karboplatin.
- i kombination med neoadjuvant kemoterapi följt av adjuvant behandling med Dazublys, för lokalt avancerad (inklusive inflammatorisk) sjukdom eller för tumörer > 2 cm i diameter (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Dazublys bör endast användas till patienter med metastaserad eller tidig bröstcancer vilkas tumörer antingen överuttrycker HER2 eller har HER2-genamplifiering påvisad med en tillförlitlig och validerad metod (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Metastaserad ventrikelcancer

Dazublys i kombination med capecitabin eller 5-fluorouracil och cisplatin är indicerat för behandling av vuxna patienter med metastaserat HER 2-positivt adenokarcinom i ventrikeln eller cardia (övre magmunnen) som inte tidigare fått behandling för sin metastaserade sjukdom.

Dazublys ska endast användas till patienter med metastaserad ventrikelcancer vilkas tumörer överuttrycker HER2 definierat som IHC2+ och ett konfirmerande positivt SISH- eller FISH-resultat, eller definierat som IHC3+. Tillförlitliga och validerade metoder ska användas (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

HER2-testning är obligatoriskt innan behandling påbörjas (se avsnitt 4.4 och 5.1). Trastuzumab-behandling bör bara initieras av läkare med erfarenhet av administration av cytostatika (se avsnitt 4.4) och endast administreras av sjukvårdspersonal.

Dazublys intravenös formulering är inte avsedd för subkutan administrering och ska enbart administreras via intravenös infusion.

Om en alternativ administreringsväg krävs ska andra trastuzumabprodukter som har en alternativ administreringsväg godkänd användas.

För att förhindra medicineringsfel är det viktigt att kontrollera injektionsflaskans märkning för att säkerställa att läkemedlet som bereds och administreras är Dazublys (trastuzumab) och inte någon annan produkt som innehåller trastuzumab (t ex trastuzumab emtansin eller trastuzumab deruxtecan).

Dosering

Metastaserad bröstcancer

Tre-veckors doseringsschema

Den rekommenderade startdosen är 8 mg/kg kroppsvikt. Den rekommenderade underhållsdosen vid tre-veckors dosintervall är 6 mg/kg kroppsvikt, med början tre veckor efter startdosen.

Veckovis doseringsschema

Den rekommenderade startdosen av trastuzumab är 4 mg/kg kroppsvikt. Den rekommenderade veckovisa underhållsdosen av trastuzumab är 2 mg/kg kroppsvikt med början en vecka efter startdosen.

Administrering i kombination med paklitaxel eller docetaxel

I de pivotala studierna (H0648g, M77001) gavs paklitaxel eller docetaxel dagen efter den första dosen av trastuzumab (för dosering se produktresumén för paklitaxel eller docetaxel) och omedelbart efter påföljande trastuzumabdoser om föregående trastuzumabdos tolererades väl.

Administrering i kombination med en aromatashämmare

I den pivotala studien (BO16216) administrerades trastuzumab och anastrozol från dag 1. Det fanns inga restriktioner avseende tidpunkt för administrering av trastuzumab och anastrozol (se produktresumén för anastrozol eller annan aromatashämmare).

Tidig bröstcancer

Tre-veckors och veckovis doseringsschema

Vid tre-veckorsregim är den rekommenderade startdosen för trastuzumab 8 mg/kg kroppsvikt. Den rekommenderade underhållsdosen av trastuzumab vid tre-veckors dosintervall är 6 mg/kg kroppsvikt, med början tre veckor efter startdosen.

Vid veckovis regim är den rekommenderade startdosen 4 mg/kg följt av 2 mg/kg varje vecka tillsammans med paklitaxel efter kemoterapi med doxorubicin och cyklofosamid.

Se avsnitt 5.1 för dosering av kemoterapikombinationen.

Metastaserad ventrikelcancer

Tre-veckors doseringsschema

Den rekommenderade startdosen är 8 mg/kg kroppsvikt. Den rekommenderade underhållsdosen vid tre-veckors dosintervall är 6 mg/kg kroppsvikt, med början tre veckor efter startdosen.

Bröstcancer samt ventrikelcancer

Behandlingsduration

Patienter med metastaserad bröstcancer eller metastaserad ventrikelcancer ska behandlas med trastuzumab till sjukdomsprogress. Patienter med tidig bröstcancer ska behandlas med trastuzumab under 1 år eller till sjukdomsrecidiv, beroende på vilket som inträffar först. Att förlänga behandlingen vid tidig bröstcancer utöver ett år rekommenderas inte (se avsnitt 5.1).

Dosreduktion

Inga dosreduceringar av trastuzumab gjordes under kliniska prövningar. Patienter kan fortsätta behandling under perioder av reversibel, kemoterapiinducerad myelosuppression, men de skall övervakas noggrant under denna tid med avseende på komplikationer i form av neutropeni. Se produktresumén för paklitaxel, docetaxel eller aromatashämmare för information om dosreduktion eller fördröjd administrering.

Om procentsatsen för vänsterkammar-ejektionsfraktion (LVEF) faller med ≥ 10 enheter från värdet vid behandlingsstart OCH till under 50% ska behandling inte ges och en förnyad mätning av LVEF utföras inom ca 3 veckor. Om LVEF inte har förbättrats, eller om det har fallit ytterligare, eller om symtomatisk hjärtsvikt har utvecklats, ska utsättning av trastuzumab starkt övervägas såvida inte fördelarna för den enskilda patienten bedöms överväga riskerna. Alla sådana patienter ska remitteras för undersökning hos en kardiolog och följas upp.

Missade doser

Om en patient har missat en dos trastuzumab med en vecka eller mindre, bör den normala

underhållsdosen (veckovis dosering: 2 mg/kg; tre-veckors doseringsschema: 6 mg/kg) administreras så snart som möjligt. Vänta inte till nästa planerade behandlingscykel. Påföljande underhållsdoser bör administreras 7 dagar eller 21 dagar senare enligt respektive doseringsschema veckovis (en gång per vecka) eller tre-veckors doseringsschema (var tredje vecka).

Om en patient har missat en trastuzumab-dos med mer än en vecka, bör så snart som möjligt en ny startdos av trastuzumab administreras under ca 90 minuter (veckovis dosering: 4 mg/kg; tre-veckors doseringsschema: 8 mg/kg). Påföljande underhållsdoser av trastuzumab (veckovis dosering: 2 mg/kg; tre-veckors doseringsschema: 6 mg/kg) bör administreras 7 dagar eller 21 dagar senare enligt respektive veckovis eller tre-veckors doseringsschema.

Speciella populationer

Specifika farmakokinetiska studier hos äldre och hos de med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte utförts. I en populationsfarmakokinetisk analys visades att varken ålder eller nedsatt njurfunktion påverkade distributionen av trastuzumab.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av trastuzumab för en pediatrisk population.

Administreringssätt

Startdosen ska ges som en intravenös infusion under 90 minuter. Administrera inte som en intravenös injektion eller bolusinfusion. Trastuzumab som intravenös infusion ska ges av sjukvårdspersonal med beredskap att hantera anafylaxi och utrustning för ett akut omhändertagande måste finnas tillgänglig. Patienterna bör övervakas i minst sex timmar efter start av den första infusionen och under två timmar efter start av efterföljande intravenösa infusioner med avseende på symtom som feber och frossa eller andra infusionsrelaterade symtom (se avsnitt 4.4 och 4.8). Avbrytande av infusionen eller långsammare infusionshastighet kan hjälpa till att kontrollera sådana symtom. Infusionen kan återupptas när symtomen avklingar.

Om startdosen tolereras väl kan påföljande doser ges som en infusion under 30 minuter.

Anvisningar om spädning av trastuzumab intravenös formulering före administrering finns i avsnitt 6.6.

Infusionspåsar som används för administrering av färdigberedd trastuzumab-lösning ska vara fria från DEHP.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot trastuzumab, murina proteiner eller mot något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.
- Svår dyspné i vila pga. komplikationer av avancerad malignitet eller patienter som är i behov av understödande syrgasbehandling.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Bestämning av HER2 skall genomföras i ett specialiserat laboratorium som kan säkerställa adekvat validering av testmetoderna (se avsnitt 5.1).

För tillfället finns inga data från kliniska prövningar tillgängliga avseende återbehandling för patienter som tidigare fått adjuvant behandling med trastuzumab.

Hjärt-dysfunktion

Allmänna överväganden

Patienter behandlade med trastuzumab har en förhöjd risk för att utveckla hjärtsvikt (New York Heart Association [NYHA] klass II-IV) eller asymtomatisk hjärt-dysfunktion. Dessa händelser har observerats hos patienter som behandlats med enbart trastuzumab eller i kombination med paklitaxel eller docetaxel, speciellt efter antracyklinnehållande (doxorubicin eller epirubicin) kemoterapi. Dessa kan vara måttliga till allvarliga och har varit förenade med dödsfall (se avsnitt 4.8). Försiktighet ska även iakttas för patienter med ökad risk för hjärtpåverkan, såsom hypertension, tidigare dokumenterad kranskärlsjukdom, hjärtsvikt, LVEF på < 55% och hög ålder.

Alla patienter som bedöms lämpliga för trastuzumab-behandling, men särskilt de som tidigare behandlats med antracykliner och cyklofosfamid, ska genomgå initial hjärtundersökning som omfattar anamnes och klinisk undersökning, elektrokardiogram (EKG), ekokardiogram och/eller radioventrikulogram (MUGA= multigated acquisition) eller magnetisk resonanstomografi. Dessa undersökningar kan underlätta identifiering av patienter som kan utveckla hjärt-dysfunktion. Sådan hjärtundersökning ska upprepas var tredje månad under behandling samt var sjätte månad efter avslutad behandling fram tills 24 månader efter att trastuzumab-behandlingen avslutats. En noggrann nytta-riskbedömning bör ske innan beslut tas om trastuzumab-behandling.

Trastuzumab kan finnas kvar i cirkulationen i upp till 7 månader efter Dazublys-behandlingen avslutats baserat på populationsfarmakokinetiska analyser av alla tillgängliga data (se avsnitt 5.2). Patienter som får antracykliner efter att trastuzumab avslutats kan möjligen ha en ökad risk för hjärt-dysfunktion. Om möjligt bör läkarna undvika antracyklinbaserad behandling i upp till 7 månader efter trastuzumab-behandlingen avslutats. Om antracykliner används ska patientens hjärtfunktion noggrant övervakas.

Kardiologisk utredning bör övervägas hos de patienter för vilka det finns tecken på kardiella riskfaktorer efter screeningen före behandlingsstart. Hjärtfunktionen bör kontrolleras ytterligare under trastuzumab-behandling (t.ex. var 12:e vecka). Dessa kontroller kan underlätta identifieringen av patienter som utvecklar kardiell dysfunktion. Patienter som utvecklar asymtomatisk kardiell dysfunktion kan ha nytta av mera frekventa kontroller (t.ex. var 6 – 8 vecka). För patienter som uppvisar en kontinuerlig minskning av vänsterkammerfunktion, men förblir asymtomatiska, bör läkaren överväga att avbryta behandlingen om ingen klinisk nytta av behandlingen med trastuzumab setts.

Säkerhetsaspekten av att fortsätta eller återuppta behandlingen med trastuzumab hos patienter som upplevt hjärt-dysfunktion har inte studerats prospektivt. Om procentsatsen för LVEF faller med ≥ 10 enheter från värdet vid behandlingsstart OCH till under 50% ska behandling inte ges och en förnyad mätning av LVEF utförs inom ca 3 veckor. Om LVEF inte har förbättrats, eller om det har fallit ytterligare, eller symtomatisk hjärtsvikt utvecklats, ska utsättning av trastuzumab starkt övervägas såvida inte fördelarna för den enskilda patienten bedöms överväga riskerna. Alla sådana patienter ska remitteras för undersökning hos en kardiolog och följas upp.

Om symtomatisk hjärtsvikt uppträder vid trastuzumab-behandling skall den behandlas med sedvanliga läkemedel mot hjärtsvikt. De flesta patienter som utvecklade hjärtsvikt eller asymtomatisk hjärt-dysfunktion i de pivotala studierna förbättrades med sedvanlig medicinsk hjärtsviktsbehandling, innehållande av en ACE-hämmare eller angiotensinreceptorantagonist samt en betablockerare. Majoriteten av patienterna med hjärtsymtom och tecken på klinisk effekt av trastuzumabbehandling fortsatte behandlingen med trastuzumab utan ytterligare kliniska hjärtkomplikationer.

Metastaserad bröstcancer

Trastuzumab och antracykliner ska inte ges samtidigt i kombination vid metastaserad bröstcancer.

Patienter med metastaserad bröstcancer som tidigare fått antracykliner löper också risk för hjärtdysfunktion vid behandling med trastuzumab, även om risken är lägre än vid samtidig användning av trastuzumab och antracykliner.

Tidig bröstcancer

För patienter med tidig bröstcancer bör den hjärtfunktionskontroll som gjordes före behandlingsstart upprepas var tredje månad under behandling och var sjätte månad efter avslutad behandling fram till 24 månader efter sista administreringen av trastuzumab. Hos patienter som får antracyklininnehållande kemoterapi rekommenderas ytterligare övervakning, som ska ske varje år upp till 5 år efter den sista administreringen av trastuzumab, eller längre om en kontinuerlig minskning i LVEF observeras.

Patienter som i anamnesen haft hjärtinfarkt, kärlkramp som kräver läkemedelsbehandling, tidigare eller befintlig hjärtsvikt (NYHA klass II–IV), LVEF på $< 55\%$, annan kardiomyopati, hjärtarrytmi som kräver läkemedelsbehandling, kliniskt signifikant kardiell klaffsjukdom, otillräckligt kontrollerad hypertension (avser ej hypertension som behandlas med standardbehandling) samt perikardvätska med hemodynamisk påverkan, exkluderades ur de pivotala adjuvanta och neoadjuvanta studierna för tidig bröstcancer. Behandling med trastuzumab hos denna patientgrupp kan därmed inte rekommenderas.

Adjuvant behandling

Trastuzumab och antracykliner ska inte ges samtidigt i kombination vid adjuvant behandling.

För patienter med tidig bröstcancer observerades en ökning av incidensen av symtomatiska och asymtomatiska hjärthändelser då trastuzumab gavs efter antracyklininnehållande kemoterapi jämfört med icke antracyklininnehållande kemoterapi (docetaxel och karboplatin), och var mer uttalade då trastuzumab gavs samtidigt med taxaner än då det gavs sekventiellt till taxaner. Oavsett vilken behandling som användes inträffade de flesta symtomatiska hjärthändelser inom de första 18 månaderna. I en av de tre pivotala studierna som utförts med en median uppföljningstid på 5,5 år (BCIRG006) observerades en kontinuerlig ökning i den kumulativa frekvensen av symtomatiska hjärt- eller LVEF-händelser hos patienter som gavs trastuzumab samtidigt med taxaner efter antracyklininnehållande behandling upp till 2,37% jämfört med ungefär 1% i de två jämförelsegrupperna (antracyklin plus cyklofosamid följt av taxan respektive taxan, karboplatin och trastuzumab).

De riskfaktorer som identifierats för hjärt-kärlhändelser i fyra stora adjuvanta studier omfattar hög ålder (> 50 år), låg LVEF ($< 55\%$) innan behandlingen inleds, före eller efter insättande av paklitaxelbehandling, minskning av LVEF med 10–15 enheter, samt tidigare eller samtidig behandling med anti-hypertensiva läkemedel. För de patienter som fick trastuzumab efter avslutad adjuvant kemoterapibehandling var risken för hjärtdysfunktion kopplad till en högre kumulativ dos av antracyklin som givits före insättning av trastuzumab samt med ett Body Mass Index (BMI) $> 25 \text{ kg/m}^2$.

Neoadjuvant-adjuvant behandling

Hos patienter med tidig bröstcancer, för vilka neoadjuvant-adjuvant behandling anses lämplig, ska trastuzumab användas samtidigt med antracykliner enbart hos kemoterapi-naiva patienter och endast med lågdos antracyklinregimer d.v.s. maximala kumulativa doser av doxorubicin 180 mg/m^2 eller epirubicin 360 mg/m^2 .

Om patienter har behandlats neoadjuvant med en full kur lågdos antracykliner och trastuzumab samtidigt bör ingen ytterligare cytotoxisk kemoterapi ges efter kirurgi. I övriga fall skall behovet av ytterligare cytotoxisk kemoterapi beslutas baserat på individuella faktorer.

För närvarande är erfarenheten av samtidig administrering av trastuzumab med lågdos antracyklinregimer begränsad till studie MO16432.

I den pivotala studien MO16432 gavs trastuzumab samtidigt med neoadjuvant kemoterapi innefattande tre cykler av doxorubicin (kumulativ dos 180 mg/m²).

Incidensen av symtomatisk kardiell dysfunktion var 1,7% i trastuzumabgruppen.

Den kliniska erfarenheten gällande patienter äldre än 65 år är begränsad.

Infusionsrelaterade reaktioner och överkänslighetsreaktioner

Allvarliga infusionsrelaterade reaktioner vid infusioner med trastuzumab, inklusive dyspné, hypotoni, rosslingar/pipande andning, hypertoni, bronkospasm, supraventrikulär takyarytmi, minskad syremättnad (hypoxi), anafylaxi, andnöd, urtikaria och angioödem, har rapporterats (se avsnitt 4.8). Premedicinering kan användas för att minska risken för uppkomst av administrationsrelaterade reaktioner. De flesta av dessa händelser inträffar under eller inom 2,5 timmar efter starten av den första infusionen. Om en infusionsreaktion inträffar ska infusionen av trastuzumab avbrytas eller infusionshastigheten sänkas och patienten övervakas tills varje symtom gått tillbaka (se avsnitt 4.2). Behandling av dessa symtom kan ske med analgetika/antipyretika såsom meperidin eller paracetamol, eller ett antihistamin såsom difenhydramin. För majoriteten av patienterna försvann symtomen och dessa erhöll sedan ytterligare infusioner av trastuzumab. Allvarliga reaktioner har behandlats framgångsrikt med understödjande behandling som t.ex. syrgas, beta-agonister och kortikosteroider. I sällsynta fall har dessa reaktioner förknippats med ett kliniskt förlopp med dödlig utgång. Hos patienter som har dyspné i vila p.g.a. komplikationer av avancerad malignitet och andra sjukdomar kan det föreligga en större risk för infusionsrelaterade reaktioner med dödlig utgång. Dessa patienter ska därför inte behandlas med trastuzumab (se avsnitt 4.3).

Initial förbättring följt av klinisk försämring och försenade reaktioner med snabb klinisk försämring har också rapporterats. Dödsfall har inträffat inom timmar och upp till en vecka efter infusionen. Vid mycket sällsynta tillfällen har patienter fått infusionssymtom och pulmonella symtom mer än sex timmar efter att trastuzumabinfusionen påbörjats. Patienterna ska varnas för sådana sena reaktioner och ska instrueras att kontakta sin läkare om dessa symtom inträffar.

Pulmonella komplikationer

Allvarliga pulmonella händelser har rapporterats i samband med trastuzumabbehandling efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.8). Dessa fall har vid enstaka tillfällen haft en dödlig utgång. Utöver detta har fall av interstitiell lungsjukdom rapporterats, inklusive lunginfiltrat, akut svår andningsinsufficiens (ARDS), lunginflammation, pneumonit, pleurautgjutning, andnöd, akut lungödem, samt andningsinsufficiens rapporterats. Riskfaktorer förknippade med interstitiell lungsjukdom inkluderar tidigare eller samtidig behandling med andra anti-neoplastiska terapier kända för att vara förknippade med interstitiell lungsjukdom, såsom taxaner, gemcitabin, vinorelbin och strålbehandling. Dessa händelser kan uppstå som en del av en infusionsrelaterad reaktion eller med ett fördröjt insättande. Hos patienter som har dyspné i vila p.g.a. komplikationer av avancerad malignitet och andra sjukdomar kan det föreligga en ökad risk för pulmonella komplikationer. Dessa patienter ska därför inte behandlas med trastuzumab (se avsnitt 4.3). Försiktighet ska iakttas vid pneumonit, särskilt hos patienter som samtidigt behandlas med taxaner.

Natrium

Dazublys innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, det vill säga i stort sett natriumfritt.

Polysorbat 20

Detta läkemedel innehåller 0,6 mg polysorbat 20 per 150 mg /injektionsflaska (21 mg/ml) motsvarande 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Kliniskt signifikanta interaktioner mellan trastuzumab och samtidigt läkemedel som använts i kliniska studier har inte observerats.

Trastuzumabs effekt på farmakokinetiken av antineoplastiska medel

Farmakokinetiska data från studierna BO15935 och M77004 hos kvinnor med HER2-positiv metastaserad bröstcancer tyder på att exponeringen av paklitaxel och doxorubicin (och deras huvudmetaboliter 6- α hydroxyl-paklitaxel, POH, och doxorubicinol, DOL) inte förändrades vid närvaro av trastuzumab (8 mg/kg eller 4 mg/kg i.v. startdos följt av 6 mg/kg i.v. var tredje vecka respektive 2 mg/kg i.v. varje vecka).

Däremot kan trastuzumab höja den totala exponeringen av en doxorubicinmetabolit, (7-deoxi-13 dihydro-doxorubicinon, D7D). Den biologiska aktiviteten av D7D och den kliniska betydelsen av ökad exponering av denna metabolit var oklar.

Data från studie JP16003, en enarmad studie med trastuzumab (4 mg/kg i.v. startdos och 2 mg/kg i.v. varje vecka) och docetaxel (60 mg/m² i.v.) med japanska kvinnor med HER2-positiv metastaserad bröstcancer, tyder på att samtidig administrering av trastuzumab inte hade någon farmakokinetisk effekt på docetaxel givet som singeldos. Studien JP19959 var en substudie till BO18255 (ToGA) med manliga och kvinnliga japanska patienter med avancerad ventrikelcancer där farmakokinetiken för kapecitabin och cisplatin studerades vid användning med eller utan trastuzumab. Resultaten från denna substudie tyder på att exponeringen av capecitabin s biologiskt aktiva metaboliter (t.ex. 5-FU) inte påverkades av samtidig användning av cisplatin eller av samtidig användning av cisplatin plus trastuzumab. Däremot uppvisade modersubstansen kapecitabin högre koncentrationer och längre halveringstid då det kombinerades med trastuzumab. Data tyder också på att farmakokinetiken för cisplatin inte påverkades av samtidig användning av capecitabin eller av samtidig användning av capecitabin plus trastuzumab.

Farmakokinetiska data från studie H4613g/GO01305 hos patienter med metastaserad eller lokalt avancerad inoperabel HER2-positiv cancer tyder på att trastuzumab inte hade någon inverkan på farmakokinetiken för karboplatin.

Antineoplastiska medels effekt på trastuzumabs farmakokinetik

Vid jämförelse av simulerade serumkoncentrationer av trastuzumab efter trastuzumab som monoterapi (4 mg/kg startdos / 2 mg/kg i.v. en gång i veckan) och observerade serumkoncentrationer hos japanska kvinnor med HER2-positiv metastaserad bröstcancer (studie JP16003) sågs inga tecken på någon farmakokinetisk effekt på trastuzumab vid samtidig administrering av docetaxel.

Jämförelse av farmakokinetiska resultat från två fas II-studier (BO15935 och M77004) och en fas III-studie (H0648g) i vilka patienterna behandlades med trastuzumab och paklitaxel samtidigt samt två fas II-studier i vilka trastuzumab administrerades som monoterapi (W016229 and MO16982) hos kvinnor med HER2-positiv metastaserad bröstcancer tyder på att individuella värden och medelvärlden för trastuzumabs dalkoncentrationer i serum varierade inom och mellan studierna, men det fanns ingen tydlig effekt på farmakokinetiken för trastuzumab vid samtidig administrering av paklitaxel.

Jämförelse av farmakokinetiska data för trastuzumab från studie M77004, i vilken kvinnor med HER2-positiv metastaserad bröstcancer behandlades samtidigt med trastuzumab, paklitaxel och doxorubicin, med farmakokinetiska data för trastuzumab från studier med trastuzumab som monoterapi (H0649g) eller i kombination med antracyclin plus cyklofosfamid eller paklitaxel (studie H0648g) tyder på att doxorubicin och paklitaxel inte har någon effekt på farmakokinetiken för trastuzumab.

Farmakokinetiska data från studie H4613g/GO01305 tyder på att karboplatin inte hade någon inverkan på farmakokinetiken för trastuzumab.

Samtidig behandling med anastrozol förefaller inte påverka farmakokinetiken för trastuzumab.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder ska rekommenderas att använda effektiva preventivmetoder under behandling med trastuzumab och i 7 månader efter att behandlingen avslutats (se avsnitt 5.2).

Graviditet

Reproduktionsstudier på Cynomolgusapor med doser upp till 25 gånger den veckovisa humana underhållsdosen på 2 mg/kg trastuzumab intravenös beredning har inte visat belägg för minskad fertilitet eller fosterskada. Överföring av trastuzumab via placentan har observerats under tidig (dag 20–50 av dräktigheten) och sen (dag 120–150 av dräktigheten) fosterutvecklingsperiod. Det är inte känt om trastuzumab kan påverka reproduktionsförmågan. Eftersom reproduktionsstudier på djur inte alltid är prediktiva för människa skall trastuzumab inte användas under graviditet såvida inte de potentiella fördelarna för modern överväger de potentiella riskerna för fostret.

Efter marknadsintroduktionen har fall av nedsatt tillväxt och/eller funktion av njurarna observerats hos foster i samband med oligohydramnios, i vissa fall förknippade med fatal pulmonell hypoplasia hos fostret, rapporterats hos gravida kvinnor som behandlats med trastuzumab. Kvinnor som blir gravida ska informeras om risken för fosterskador. Om en gravid kvinna behandlas med trastuzumab, eller om en patient blir gravid medan hon får trastuzumab eller inom 7 månader efter den senaste trastuzumab-dosen, är noggrann övervakning av ett multidisciplinärt sjukvårdsteam önskvärd.

Amning

En studie utförd på Cynomolgusapor med doser upp till 25 gånger den veckovisa humana underhållsdosen på 2 mg/kg trastuzumab intravenös beredning från dag 120 till 150 av dräktigheten visade att trastuzumab utsöndras i bröstmjolk efter födseln. Exponeringen av trastuzumab i uterus och förekomsten av trastuzumab i serum hos apungar var inte förenad med några bieffekter på deras tillväxt eller utveckling från födseln till 1 månads ålder. Det är inte känt om trastuzumab utsöndras i human bröstmjolk. Eftersom humant IgG1 utsöndras i bröstmjolk och potentialen för skada på spädbarnet är okänd skall kvinnor ej amma under behandling med trastuzumab och inom 7 månader efter sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga fertilitetsdata tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dazublys har mindre påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8). Yrsel och somnolens kan uppträda under behandling med trastuzumab (se avsnitt 4.8). Patienter som utvecklar infusionsrelaterade symtom (se avsnitt 4.4) bör dock avrådas från att köra bil och använda maskiner tills symtomen avklingar.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest allvarliga och/eller vanligaste biverkningarna som rapporterats hittills vid användning av trastuzumab (intravenös beredning) är hjärtdysfunktion, infusionsrelaterade reaktioner, hematotoxicitet (särskilt neutropeni), infektioner och pulmonella biverkningar.

Tabell över biverkningar

I detta avsnitt har följande frekvenser använts: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/1\ 0000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/1\ 0000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningarna efter minskade allvarlighetsgrad.

I tabell 1 presenteras biverkningar som rapporterats i samband med användning av intravenöst trastuzumab enbart eller i kombination med kemoterapi i de pivotala kliniska studierna samt efter godkännandet för försäljning.

Alla inkluderade termer baseras på den högsta förekomsten som setts i pivotala kliniska prövningar. Termer som rapporterats efter godkännandet för försäljning har också inkluderats i tabell 1.

Tabell 1: Biverkningar rapporterade med intravenöst trastuzumab i monoterapi eller i kombination med kemoterapi i pivotala kliniska prövningar (N = 8 386) och efter marknadsintroduktion

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Infektion	Mycket vanlig
	Nasofaryngit	Mycket vanlig
	Neutropen sepsis	Vanlig
	Cystit	Vanlig
	Influensa	Vanlig
	Sinuit	Vanlig
	Hudinfektion	Vanlig
	Rinit	Vanlig
	Övre luftvägsinfektion	Vanlig
	Urinvägsinfektion	Vanlig
	Faryngit	Vanlig
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cyster och polyper)	Malign neoplasmpgression	Ingen känd frekvens
	Neoplasmpgression	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Febril neutropeni	Mycket vanlig
	Anemi	Mycket vanlig
	Neutropeni	Mycket vanlig
	Minskat antal vita blodkroppar/leukopeni	Mycket vanlig
	Trombocytopeni	Mycket vanlig
	Hypoprotrombinemi	Ingen känd frekvens
	Immun trombocytopeni	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet	Vanlig
	⁺ Anafylaktisk reaktion	Sällsynt
	⁺ Anafylaktisk chock	Sällsynt
Metabolism och nutrition	Viktninskning	Mycket vanlig
	Anorexi	Mycket vanlig
	Tumörlyssyndrom	Ingen känd frekvens
	Hyperkalemi	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar	Insomnia	Mycket vanlig
	Ängest	Vanlig
	Depression	Vanlig
Centrala och perifera nervsystemet	¹ Tremor	Mycket vanlig
	Yrsel	Mycket vanlig
	Huvudvärk	Mycket vanlig
	Parestesi	Mycket vanlig
	Dysgeusi	Mycket vanlig
	Perifer neuropati	Vanlig
	Hypertoni	Vanlig
	Somnolens	Vanlig
Ögon	Konjunktivit	Mycket vanlig
	Ökad lakrimation	Mycket vanlig
	Torra ögon	Vanlig
	Papillödem	Ingen känd frekvens
	Retinal blödning	Ingen känd frekvens
Öron och balansorgan	Dövhhet	Mindre vanlig

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Hjärtat	¹ Sänkt blodtryck	Mycket vanlig
	¹ Förhöjt blodtryck	Mycket vanlig
	¹ Oregelbunden hjärtrytm	Mycket vanlig
	¹ Hjärtfladder	Mycket vanlig
	Minskad ejektionsfraktion*	Mycket vanlig
	+ Kronisk hjärtsvikt	Vanlig
	¹ Supraventrikulär takyarytmi	Vanlig
	Kardiomyopati	Vanlig
	¹ Hjärtklappning	Vanlig
	Perikardisk effusion	Mindre vanlig
	Kardiogen chock	Ingen känd frekvens
	Takykardi (galopperande hjärtrytm)	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Värmevallning	Mycket vanlig
	¹ Hypotoni	Vanlig
	Vasodilatation	Vanlig
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	¹ Dyspné	Mycket vanlig
	Hosta	Mycket vanlig
	Epistaxis	Mycket vanlig
	Rinorré	Mycket vanlig
	+Pneumoni	Vanlig
	Astma	Vanlig
	Lungsjukdom	Vanlig
	+Pleurautgjutning	Vanlig
	¹ Rosslände/pipande andning	Mindre vanlig
	Pneumonit	Mindre vanlig
	+Lungfibros	Ingen känd frekvens
	+Andnöd	Ingen känd frekvens
	+Andningssvikt	Ingen känd frekvens
	+Lunginfiltration	Ingen känd frekvens
	+Akut lungödem	Ingen känd frekvens
	+Akut svår andningsinsufficiens (ARDS)	Ingen känd frekvens
	+Bronkospasm	Ingen känd frekvens
	+Hypoxi	Ingen känd frekvens
	+Minskad syremättnad	Ingen känd frekvens
	Laryngealödem	Ingen känd frekvens
	Ortopné	Ingen känd frekvens
	Lungödem	Ingen känd frekvens
	Interstitiell lungsjukdom	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Diarré	Mycket vanlig
	Kräkningar	Mycket vanlig
	Illamående	Mycket vanlig
	¹ Svullna läppar	Mycket vanlig
	Buksmäta	Mycket vanlig
	Dyspepsi	Mycket vanlig
	Förstoppning	Mycket vanlig
	Stomatit	Mycket vanlig
	Hemorroider	Vanlig
	Muntorrhet	Vanlig
Lever och gallvägar	Hepatocellulär skada	Vanlig
	Hepatit	Vanlig
	Leverömhet	Vanlig
	Gulsot	Sällsynt
Hud och subkutan vävnad	Erytem	Mycket vanlig
	Hudutslag	Mycket vanlig
	¹ Ansiktssvullnad	Mycket vanlig
	Alopeci	Mycket vanlig
	Nagelförändringar	Mycket vanlig
	Hand-fot-syndrom (palmar-plantar erytrodysestesi)	Mycket vanlig

Organsystem	Biverkning	Frekvens
	Akne	Vanlig
	Torr hud	Vanlig
	Ekkymos	Vanlig
	Hyperhydros	Vanlig
	Makulopapulösa utslag	Vanlig
	Pruritus	Vanlig
	Onykoklas	Vanlig
	Dermatit	Vanlig
	Urtikaria	Mindre vanlig
	Angioödem	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Mycket vanlig
	¹ Muskelkramper	Mycket vanlig
	Myalgi	Mycket vanlig
	Artrit	Vanlig
	Ryggsmärta	Vanlig
	Bensmärta	Vanlig
	Muskelspasmer	Vanlig
	Nacksmärta	Vanlig
	Smärta i extremiteter	Vanlig
Njurar och urinvägar	Nedsatt njurfunktion	Vanlig
	Membranös glomerulonefrit	Ingen känd frekvens
	Glomerulonefropati	Ingen känd frekvens
	Njursvikt	Ingen känd frekvens
Graviditet, puerperium och perinatalperioden	Oligohydramnios	Ingen känd frekvens
	Renal hypoplasia	Ingen känd frekvens
	Pulmonell hypoplasia	Ingen känd frekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Bröstinflammation/mastit	Vanlig
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Asteni	Mycket vanlig
	Bröstsmärta	Mycket vanlig
	Frossa	Mycket vanlig
	Trötthet	Mycket vanlig
	Influensaliknande symptom	Mycket vanlig
	Infusionsrelaterade reaktioner	Mycket vanlig
	Smärta	Mycket vanlig
	Pyrexia	Mycket vanlig
	Slemhinneinflammation	Mycket vanlig
	Perifera ödem	Mycket vanlig
	Sjukdomskänsla	Vanlig
	Ödem	Vanlig
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Kontusion (blåmärke)	Vanlig

+ Markerar biverkningar som har rapporterats ha ett samband med fatal utgång.

1 Markerar biverkningar som huvudsakligen har rapporterats i samband med infusionsrelaterade reaktioner. Specifika procenttal för dessa finns inte tillgängliga.

* Observerad vid kombinationsbehandling med taxaner efter antracyklininnehållande behandling.

Beskrivning av vissa biverkningar

Hjärt dysfunktion

Hjärtsvikt (CHF) (NYHA klass II–IV) är en vanlig biverkning av trastuzumab. Fatal utgång har förekommit (se avsnitt 4.4). Tecken och symptom på hjärt dysfunktion, såsom dyspné, ortopné (andnöd i liggande läge), ökad hosta, lungödem, tredjetons galopp eller minskad ventrikulär ejektionsfraktion, har observerats hos trastuzumab-behandlade patienter (se avsnitt 4.4).

I tre pivotala, adjuvanta kliniska studier av trastuzumab i kombination med kemoterapi var incidensen av hjärt funktionsnedsättning av grad 3/4 (framförallt symptomatisk kronisk hjärtsvikt) likartad hos patienter som fick enbart kemoterapi (d.v.s. inte fick trastuzumab) och hos patienter som fick trastuzumab sekventiellt efter en taxan (0,3 – 0,4%). Frekvensen var högst hos patienter som fick

trastuzumab samtidigt med en taxan (2,0%). Vid neoadjuvant behandling är erfarenheten begränsad avseende samtidig administrering av trastuzumab och antracykliner i låg dos (se avsnitt 4.4).

När trastuzumab administrerades efter fullföljd adjuvant kemoterapi observerades hjärtsvikt NYHA klass III–IV hos 0,6% av patienterna i den ettåriga gruppen efter en medianuppföljningstid på 12 månader. I studien BO16348, efter en medianuppföljningstid på 8 år, var incidensen av allvarlig kronisk hjärtsvikt (NYHA klass III–IV) i gruppen där trastuzumab gavs under 1 år 0,8% och incidensen av mild symtomatisk och asymtomatisk vänsterkammardysfunktion 4,6%.

Reversibiliteten av allvarlig kronisk hjärtsvikt (definierat som en sekvens av minst två på varandra följande LVEF-värden $\geq 50\%$ efter händelsen) var tydlig för 71,4% av patienterna behandlade med trastuzumab. Reversibilitet för mild symtomatisk och asymtomatisk vänsterkammardysfunktion påvisades för 79,5% av patienterna. Ungefär 17% av de hjärtdysfunktionsrelaterade biverkningarna inträffade efter avslutad trastuzumabbehandling.

I de pivotala studierna för metastaserad sjukdom med trastuzumab intravenös beredning varierade incidensen av hjärtdysfunktion mellan 9% och 12% då det gavs tillsammans med paklitaxel jämfört med 1% – 4% med enbart paklitaxel. Vid monoterapibehandling (med trastuzumab) var frekvensen 6% – 9%. Högsta frekvensen av hjärtdysfunktion sågs hos patienter som behandlades samtidigt med trastuzumab och antracyklin/cyklofosamid (27%), vilket var signifikant högre än för enbart antracyklin/cyklofosamid (7% – 10%). I en påföljande studie med prospektiv uppföljning av hjärtfunktion var incidensen av symtomatisk hjärtsvikt 2,2% hos patienter som fick trastuzumab och docetaxel jämfört med 0% hos patienter som fick enbart docetaxel. De flesta patienter (79%) som utvecklade hjärtdysfunktion i dessa studier upplevde en förbättring efter medicinsk standardbehandling mot hjärtsvikt.

Infusionsreaktioner, allergi-liknande reaktioner och överkänslighet

Det uppskattas att ungefär 40% av patienterna som behandlas med trastuzumab får någon form av infusionsrelaterad reaktion. Majoriteten av de infusionsrelaterade reaktionerna är milda till måttliga i intensitet (enligt NCI-CTC graderingssystem) och tenderar att inträffa tidigt i behandlingen, alltså under infusion ett, två och tre och med en lägre frekvens vid efterföljande infusioner. Reaktionerna innefattar frossa, feber, dyspné, hypotoni, rosslingar/pipande andning, bronkospasm, takykardi, minskad syremättnad (hypoxi), andnöd, hudutslag, illamående, kräkningar och huvudvärk (se avsnitt 4.4). Frekvensen av infusionsrelaterade reaktioner av samtliga grader varierade mellan studierna beroende på indikation, metodologi för datainsamling samt huruvida trastuzumab gavs samtidigt med kemoterapi eller som monoterapi.

Allvarliga anafylaktiska reaktioner som kräver omedelbar ytterligare intervention kan vanligen inträffa under antingen den första eller andra infusionen av trastuzumab (se avsnitt 4.4), och har förknippats med dödlig utgång.

Anafylaktoida reaktioner har observerats vid enstaka tillfällen.

Hematologisk toxicitet

Febril neutropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni och neutropeni var mycket vanliga biverkningar. Frekvensen för hypoprotrombinemi är inte känd. Risken för neutropeni kan vara något förhöjd då trastuzumab ges med docetaxel efter antracyklininnehållande behandling.

Pulmonella biverkningar

Allvarliga pulmonella biverkningar har i enstaka fall rapporterats i samband med trastuzumab-behandling och fatal utgång har förekommit. Dessa innefattar bland annat lunginfiltrat, akut svår andningsinsufficiens (ARDS), lunginflammation, pneumonit, pleurautgjutning, andnöd, akut lungödem samt andningsinsufficiens (se avsnitt 4.4).

Detaljer om riskminimeringsåtgärder i enlighet med EU:s Risk Management Plan presenteras i (avsnitt

4.4) Varningar och försiktighet.

Immunogenicitet

I den neoadjuvant-adjuvanta studien (BO22227) vid tidig bröstcancer, med en medianuppföljning på mer än 70 månader, utvecklade 10,1% (30/296) av patienterna som fick trastuzumab intravenöst antikroppar mot trastuzumab. Neutraliserande anti-trastuzumab antikroppar sågs i prover efter behandlingsstart hos 2 av 30 patienter i gruppen som fått trastuzumab intravenöst.

Den kliniska relevansen av dessa antikroppar är inte känd. Närvaro av anti-trastuzumab-antikroppar har ingen påverkan på farmakokinetiken, effekten (mätt som patologisk komplett respons [pCR] och händelsefri överlevnad [EFS, event free survival]) samt säkerheten, mätt som förekomsten av administreringsrelaterade reaktioner (ARR), av trastuzumab intravenöst.

Det finns inga immunogenicitetsdata tillgängliga för trastuzumab vid ventrikelcancer.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Erfarenhet av överdosering från kliniska studier saknas. Singeldoser med enbart trastuzumab större än 10 mg/kg har inte givits i kliniska studier. En underhållsdos på 10 mg/kg var tredje vecka efter en startdos på 8 mg/kg har studerats i en klinisk studie hos patienter med metastaserad ventrikelcancer. Doser upp till denna nivå tolererades väl.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01FD01

Trastuzumab är en rekombinant humaniserad IgG1 monoklonal antikropp mot den humana epidermala tillväxtfaktorreceptorn 2 (HER2). Överuttryck av HER2 ses hos 20–30% av patienterna med primär bröstcancer. Studier av frekvensen av HER2-positivitet vid ventrikelcancer genom användning av immunohistokemi (IHC) och fluorescens *in situ*-hybridisering (FISH) eller kromogen *in situ*-hybridisering (CISH) har visat att det finns en stor variation av HER2-positivitet i intervallet 6,8% till 34,0% för IHC och 7,1% till 42,6% för FISH. Studier visar att patienter med bröstcancer vars tumörer överuttrycker HER2 har en kortare sjukdomsfri överlevnad jämfört med patienter vilkas tumörer inte överuttrycker HER2. Den extracellulära domänen hos receptorn (ECD, p105) kan utsöndras i blodet och mätas i serumprov.

Verkningsmekanism

Trastuzumab binds med hög affinitet och specificitet till sub-domän IV, en juxta-membranregion på HER2:s extracellulära domän. Bindning av trastuzumab till HER2 hämmar ligandoberoende HER-signalering och förhindrar den proteolytiska klyvningen av dess extracellulära domän, en aktiveringsmekanism av HER2. Som resultat har trastuzumab både vid *in vitro*- och djurförsök visat sig hämma proliferationen av humana tumörceller som överuttrycker HER2. Dessutom är trastuzumab en potent mediator för antikropsberoende cellmedierad cytotoxicitet (ADCC). *In vitro* har trastuzumab-medierad ADCC främst påvisats hos cancerceller som överuttrycker HER2 jämfört med cancerceller som inte överuttrycker HER2.

Påvisande av HER2-överuttryck eller HER2-genamplifiering

Påvisande av HER2-överuttryck eller HER2-genamplifiering vid bröstcancer

Trastuzumab bör endast användas av patienter vars tumörer har HER2-överuttryck eller HER2-genamplifiering påvisad med en tillförlitlig och validerad metod. HER2-överuttryck ska påvisas med en immunhistokemiskt (IHC) baserad teknik på fixerad tumörvävnad (se avsnitt 4.4). HER2-genamplifiering ska påvisas med fluorescens *in situ*-hybridisering (FISH) eller kromogen *in situ*-hybridisering (CISH) på fixerad tumörvävnad. Lämpliga patienter för Trastuzumab behandling är de som uppvisar ett starkt HER2-överuttryck klassificerat som 3+ med IHC eller ett positivt FISH- eller CISH-resultat.

För att säkerställa noggranna och reproducerbara resultat ska testerna genomföras i ett specialiserat laboratorium, som kan garantera validering av testmetoderna.

Den rekommenderade klassificeringen för utvärdering av IHC färgningsmönster framgår av tabell 2:

Tabell 2: Rekommenderat klassificeringssystem för att utvärdera IHC färgningsmönster vid bröstcancer

Gradering	Färgningsmönster	Värdering av HER2-överuttryck
0	Ingen färgning observeras eller membranfärgning observeras hos < 10% av tumörcellerna.	Negativt
1+	En svag knappt märkbar membranfärgning ses hos > 10% av tumörcellerna. Cellerna är endast delvis färgade på membranen.	Negativt
2+	En svag till måttlig, komplett membranfärgning ses hos > 10% av tumörcellerna.	Tvetydigt
3+	En stark, komplett membranfärgning ses hos > 10% av tumörcellerna.	Positivt

I allmänhet bedöms FISH vara positivt om kvoten mellan antal genkopior av HER2 per tumörcell och antal kopior av kromosom 17 är större än eller lika med 2, eller om det finns fler än 4 kopior av HER2-genen per tumörcell då ingen kromosom 17-kontroll används.

I allmänhet bedöms CISH vara positivt om det finns fler än 5 kopior av HER2-genen per cellkärna i mer än 50% av tumörcellerna.

För att erhålla kompletta instruktioner för hur testerna utförs hänvisas till de instruktioner som medföljer validerade FISH- och CISH-metoder. Officiella rekommendationer för HER2-testning kan också vara tillämpliga.

Vid användning av någon annan metod för bestämning av HER2-protein eller genuttryck bör analyserna endast utföras av laboratorier som kan tillhandahålla adekvata och validerade analysmetoder som ligger i framkant av utvecklingen. Sådana metoder bör naturligtvis också vara tillräckligt noggranna och tillförlitliga för att påvisa överuttryck av HER2 och måste kunna särskilja mellan måttligt (överensstämmande med 2+) och starkt (överensstämmande med 3+) överuttryck av HER2.

Påvisande av HER2-överuttryck eller HER2-genamplifiering vid ventrikelcancer

Enbart en tillförlitlig och validerad metod ska användas för att påvisa HER2-överuttryck eller HER2-genamplifiering. Immunhistokemisk (IHC) teknik rekommenderas som den inledande testmetoden och vid fall då även HER2-genamplifieringsstatus krävs måste antingen en silverförstärkt *in situ*-hybridisering SISH- eller FISH-teknik användas. SISH-teknik rekommenderas dock för att möjliggöra en parallell utvärdering av tumörhistologi och morfologi. För att säkerställa validering av testmetoderna och framtagande av noggranna och reproducerbara resultat skall HER2-testerna genomföras i ett laboratorium med erfaren personal. Fullständiga instruktioner om analysutförande och tolkning av resultaten ska tas från produktinformationen som tillhandahålls med de HER2-analysmetoder som används.

I ToGA-studien (BO18255) definierades patienter vars tumörer antingen var IHC3+ eller FISH-positiva som HER2-positiva och inkluderades därmed i studien. Baserat på kliniska studieresultat var effekten begränsad till patienter med starkt HER2-proteinöveruttryck, klassificerat som 3+ med IHC eller 2+ med IHC och ett positivt FISH-resultat.

I en studie som jämförde metoder (studie D008548) observerades en hög grad av samstämmighet (> 95%) för SISH- och FISH-teknik för att detektera HER2-genamplifiering hos patienter med ventrikelcancer.

HER2-överuttryck ska påvisas med en immunhistokemisk (IHC)-baserad teknik på fixerad tumörvävnad. HER2-genamplifiering ska påvisas med *in situ*-hybridisering genom att använda antingen SISH eller FISH på fixerad tumörvävnad.

Den rekommenderade klassificeringen för utvärdering av IHC-färgningsmönster sammanfattas i tabell 3:

Tabell 3: Rekommenderat klassificeringssystem för att utvärdera IHC-färgningsmönster vid ventrikelcancer

Gradering	Tumörmaterial; färgnings-mönster	Biopsimaterial; färgningsmönster	Värdering av HER2-överuttryck
0	Ingen reaktivitet eller membranfärgning (-reaktivitet) hos < 10% av cellerna	Ingen reaktivitet eller membranfärgning (-reaktivitet) hos några tumörceller	Negativt
1+	Knappt märkbar membranfärgning (- reaktivitet) hos ≥ 10% av tumörcellerna; cellerna är bara delvis infärgade (reaktiva) på membranet	Tumörcellskluster med knappt märkbar membranfärgning (- reaktivitet) oavsett andelen tumörceller som färgats	Negativt
2+	Svag till måttlig, komplett basolateral eller lateral membranfärgning (- reaktivitet) hos ≥ 10% av tumörcellerna	Tumörcellskluster med en svag till måttlig, komplett, basolateral eller lateral membranfärgning (- reaktivitet) oavsett andelen tumörceller som färgats	Tvetydigt
3+	Stark, komplett basolateral eller lateral membranfärgning (-reaktivitet) hos ≥ 10% av tumörcellerna	Tumörcellskluster med en stark, komplett, basolateral eller lateral membranfärgning (-reaktivitet) oavsett andelen tumörceller som färgats	Positivt

I allmänhet bedöms SISH eller FISH vara positivt om kvoten mellan antal genkopior av HER2 per tumörcell och antal kopior av kromosom 17 är större än eller lika med 2.

Klinisk effekt och säkerhet

Metastaserad bröstcancer

Trastuzumab har använts i kliniska prövningar som monoterapi hos patienter med metastaserad bröstcancer som har tumörer som överuttrycker HER2 och som sviktat på en eller flera kemoterapier mot sin metastaserade sjukdom (enbart trastuzumab).

Trastuzumab har också använts i kombination med paklitaxel eller docetaxel för behandling av patienter som ej erhållit kemoterapi mot sin metastaserade sjukdom. Patienter som tidigare behandlats med antracyklinbaserad adjuvant kemoterapi fick paklitaxel (175 mg/m² som intravenös infusion i 3 timmar) med eller utan trastuzumab. I den pivotala studien med docetaxel (100 mg/m² infunderat under 1 timme) med eller utan trastuzumab hade 60% av patienterna erhållit tidigare antracyklinbaserad adjuvant kemoterapi. Patienterna behandlades med trastuzumab till sjukdomsprogress.

Effekten av trastuzumab i kombination med paklitaxel hos patienter som ej tidigare erhållit adjuvant antracyklinbehandling har inte studerats. Trastuzumab plus docetaxel var dock effektiv hos patienterna vare sig de hade erhållit adjuvant antracyklinbehandling eller ej.

Den testmetod för HER2-överuttryck som användes för att bestämma lämpliga patienter i de pivotala kliniska prövningarna med trastuzumab som monoterapi och trastuzumab plus paklitaxel var immunohistokemisk färgning av HER2 på fixerat material från brösttumörer med användning av de murina monoklonala antikropparna CB11 och 4D5. Dessa vävnader fixerades i formalin eller i Bouins fixeringsmedel. Denna experimentella undersökningsmetod som genomfördes på ett centralt laboratorium använde en skala från 0 till 3+. Patienter som klassificerades vid färgning som 2+ eller 3+ inkluderades, medan de vars färgning klassificerades som 0 eller 1+ exkluderades. Mer än 70% av patienterna som inkluderades hade 3+ överuttryck. Data tyder på att nyttan av behandlingen var större bland de patienter som hade högre nivå av överuttryck av HER2 (3+).

I den pivotala studien med docetaxel, med eller utan trastuzumab, var den huvudsakliga testmetoden för att bestämma HER2-positivitet immunohistokemi. En minoritet av patienterna testades med fluorescens *in-situ*-hybridisering (FISH). I denna studie hade 87% av de inkluderade patienterna en sjukdom som var IHC3+ och 95% av de inkluderade patienterna en sjukdom som var IHC3+ och/eller FISH-positiv.

Veckovis dosering vid metastaserad bröstcancer

Resultaten av monoterapi- respektive kombinationsstudierna sammanfattas i tabell 4:

Tabell 4: Effektnresultat från monoterapi- och kombinationsterapistudier

Parameter	Monoterapi			Kombinationsbehandling	
	Trastuzumab ¹ N = 172	Trastuzumab plus paklitaxel ² N = 68	Paklitaxel ² N = 77	Trastuzumab plus docetaxel ³ N = 92	Docetaxel ³ N = 94
Respons (95% KI)	18% (13 – 25)	49% (36 – 61)	1 % (9 – 27)	61% (50 – 71)	34% (25 – 45)
Median varaktighet av respons (månader) (95% KI)	9,1 (5,6 – 10,3)	8,3 (7,3 – 8,8)	4,6 (3,7 – 7,4)	11,7 (9,3 – 15,0)	5,7 (4,6 – 7,6)
Median TTP (månader) (95% KI)	3,2 (2,6 – 3,5)	7,1 (6,2 – 12,0)	3,0 (2,0 – 4,4)	11,7 (9,2 – 13,5)	6,1 (5,4 – 7,2)
Median överlevnad (månader) (95% KI)	16,4 (12,3 – ne)	24,8 (18,6 – 33,7)	17,9 (11,2 – 23,8)	31,2 (27,3 – 40,8)	22,74 (19,1 – 30,8)

TTP = tid till progression; "ne" indikerar att ett värde ej kunnat beräknas eller uppnås.

1. Studie H0649g: delgrupp av patienter med IHC3+

2. Studie H0648g: delgrupp av patienter med IHC3+

3. Studie M77001: komplett analysen (intent-to-treat), 24 månaders resultat

Kombinationsbehandling med trastuzumab och anastrozol

Trastuzumab har studerats i kombination med anastrozol som första linjens behandling av metastaserad bröstcancer hos HER2-överuttryckande, hormonreceptorpositiva (d.v.s. östrogenreceptor- [ER] och/eller progesteronreceptorpositiva [PR]) post-menopausala patienter. Progressionsfri överlevnad fördubblades i behandlingsgruppen som fick Trastuzumab plus anastrozol jämfört med anastrozol (4,8 månader jämfört med 2,4 månader). För de andra parametrarna sågs förbättringar med kombinationsbehandlingen för respons (16,5% jämfört med 6,7%), klinisk nytta (42,7% jämfört med 27,9%) och tid till progression (4,8 månader jämfört med 2,4 månader). Ingen skillnad mellan de båda behandlingsgrupperna kunde noteras vad gäller tid till respons och responsduration. Medianöverlevnaden förlängdes med 4,6 månader för patienter i kombinationsbehandlingsgruppen. Skillnaden var inte statistiskt signifikant, men mer än hälften av patienterna i behandlingsgruppen med enbart anastrozol gick vid sjukdomsprogress över till den trastuzumabinnehållande behandlingsregimen.

Tre-veckors dosering vid metastaserad bröstcancer

Effektresultaten från de icke jämförande monoterapi- respektive kombinationsstudierna vid tre-veckors dosering sammanfattas i tabell 5:

Tabell 5: Effektresultat från icke jämförande monoterapi- och kombinationsterapistudier

Parameter	Monoterapi		Kombinationsbehandling	
	Trastuzumab ¹ N = 105	Trastuzumab ² N = 72	Trastuzumab plus paklitaxel ³ N = 32	Trastuzumab plus docetaxel ⁴ N = 110
Respons (95% KI)	24% (15 - 35)	27% (14 - 43)	59% (41 - 76)	73% (63 - 81)
Median varaktighet av respons (månader) (variationsvidd)	10,1 (2,8 - 35,6)	7,9 (2,1 - 18,8)	10,5 (1,8 - 21)	13,4 (2,1 - 55,1)
Median TTP (månader) (95% KI)	3,4 (2,8 - 4,1)	7,7 (4,2 - 8,3)	12,2 (6,2 - ne)	13,6 (11 - 16)
Median överlevnad (månader) (95% KI)	ne	ne	ne	47,3 (32 - ne)

TTP = tid till progression; "ne" indikerar att ett värde ej kunnat beräknas eller uppnås.

1. Studie WO16229: startdos 8 mg/kg, följt av 6 mg/kg i 3-veckors doseringsschema

2. Studie MO16982: startdos 6 mg/kg varje vecka upprepat 3 gånger; följt av 6 mg/kg i 3-veckors doseringsschema

3. Studie BO15935

4. Studie MO16419

Lokalisationer för progress

Frekvensen för progression i levern var signifikant minskad hos patienter som behandlades med kombinationen trastuzumab och paklitaxel, jämfört med enbart paklitaxel (21,8% jämfört med 45,7%; $p = 0,004$). Fler patienter som behandlades med trastuzumab och paklitaxel progredierade i centrala nervsystemet, jämfört med dem som enbart behandlades med paklitaxel (12,6% jämfört med 6,5%; $p = 0,377$).

Tidig bröstcancer (adjuvant behandling)

Tidig bröstcancer definieras som icke-metastaserad primär invasiv bröstcancer.

Trastuzumab vid adjuvant behandling studerades i fyra stora, randomiserade multicenterstudier:

- Studien BO16348 var utformad för att jämföra ett och två års behandling med trastuzumab var tredje vecka med enbart observation hos patienter med HER2-positiv tidig bröstcancer efter kirurgi, etablerad kemoterapi eller strålbehandling (om tillämpligt). Dessutom jämfördes två års trastuzumab-behandling med ett års trastuzumabbehandling. Patienter som randomiserades till behandling med Trastuzumab fick en initial startdos på 8 mg/kg, som följdes av 6 mg/kg var tredje vecka under antingen ett eller två år.
- Sammanvägda analyser gjordes av studierna NSABP B-31 och NCCTG N9831 som utformades för att undersöka den kliniska nyttan av att kombinera trastuzumabbehandling med paklitaxel efter antracyklinbaserad (AC) kemoterapi. Dessutom undersöktes i studie NCCTG N9831 också tillägg av Trastuzumab sekventiellt till antracyklinbaserad kemoterapi följt av paklitaxel (AC→P) hos patienter med HER2-positiv tidig bröstcancer efter kirurgi.
- BCIRG 006-studien utformades för att undersöka Trastuzumab-behandling i kombination med docetaxel antingen efter antracyklinbaserad kemoterapi eller i kombination med docetaxel och karboplatin hos patienter med HER2-positiv, tidig bröstcancer efter kirurgi.

Tidig bröstcancer i HERA-studien begränsades till operabla, primära, invasiva adenokarcinom i bröstet, med positiva axillärnoder eller negativa axillärnoder om tumörer var minst 1 cm i diameter.

I den sammanvägda analysen av studierna NSABP B-31 och NCCTG N9831 begränsades tidig bröstcancer till kvinnor med operabel bröstcancer med hög risk, definierad som HER2-positiv och axillär lymfkörtelpositiv eller HER2-positiv och lymfkörtelnegativ med riskfaktorer (tumörstorlek > 1 cm och ER-negativ eller tumörstorlek > 2 cm, oavsett hormonstatus).

I studien BCIRG 006 begränsades HER2-positiv, tidig bröstcancer till antingen lymfkörtelpositiva eller högrisk körtelnegativa patienter (definierat som lymfkörtelnegativ (pN0), och minst 1 av följande faktorer: tumörstorlek större än 2 cm, östrogenreceptor- och progesteronreceptornegativa, histologisk och/eller nukleär grad 2–3 eller ålder < 35 år).

Effektresultaten från BO16348-studien efter 12 månader* och 8 års** medianuppföljning sammanfattas i tabell 6:

Tabell 6: Effektresultat från BO16348-studien

Parameter	Medianuppföljningstid 12 månader*		Medianuppföljningstid 8 år**	
	Observation	Trastuzumab ¹ år	Observation	Trastuzumab ¹ år
	N = 1 693	N = 1 693	N = 1 697***	N = 1 702***
Sjukdomsfri överlevnad				
- antal patienter med händelse	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- antal patienter utan händelse	1 474 (87,1%)	1 566 (92,5%)	1 127 (66,4%)	1 231 (72,3%)
P-värde versus observation	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio versus observation	0,54		0,76	
Återfallsfri överlevnad				
- antal patienter med händelse	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
- antal patienter utan händelse	1 485 (87,7%)	1 580 (93,3%)	1 191 (70,2 %)	1 303 (76,6%)
P-värde versus observation	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio versus observation	0,51		0,73	
Fjärrmetastasfri överlevnad				
- antal patienter med händelse	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
- antal patienter utan händelse	1 508 (89,1%)	1 594 (94,6%)	1 209 (71,2%)	1 303 (76,6%)
P-värde versus observation	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio versus observation	0,50		0,76	
Överlevnad (död)				
- antal patienter med händelse	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- antal patienter utan händelse	1 653 (97,6%)	1 662 (98,2%)	1 347 (79,4%)	1 424 (83,7%)
P-värde versus observation	0,24		0,0005	
Hazard ratio versus observation	0,75		0,76	

* o-primär effektvariabel av sjukdomsfri överlevnad på 1 år versus observation uppnådde den fördefinierade statistiska gränsen .

** Final analys (inkluder crossover av 52% av patienterna från observationsarmen till Trastuzumab).

*** Det finns en diskrepans i den totala urvalsstorleken på grund av ett litet antal patienter som randomiserades efter brytpunkten för analysen av 12 månaders medianuppföljning.

Effektresultaten från interimanalysen korsade den i protokollet fördefinierade statistiska gränsen för jämförelsen av 1 års Trastuzumab-behandling med observationsarmen. Efter en medianuppföljningstid på 12 månader var hazard ratio (HR) för sjukdomsfri överlevnad 0,54 (95% KI 0,44, 0,67), vilket översatt till absoluta tal uttryckt som sjukdomsfri överlevnadsfrekvens vid 2 år var 7,6 procentenheter (85,8% jämfört med 78,2%) till fördel för behandlingsgruppen med trastuzumab.

En Final analys genomfördes efter en medianuppföljningstid på 8 år, vilken visade att 1 års behandling med Trastuzumab förknippas med 24 % riskreduktion jämfört med enbart observation (HR = 0,76, 95% KI 0,67, 0,86). Detta översatt till absoluta tal uttryckt som sjukdomsfri överlevnad vid 8 år var 6,4 procentenheter till fördel för gruppen som behandlats med trastuzumab i 1 år.

I denna Final analys visade Trastuzumab-behandling förlängd till 2 år ingen ytterligare fördel

gentemot behandling i 1 år [sjukdomsfri överlevnad HR i intent-to-treat-populationen (ITT) för 2 år versus 1 år = 0,99 (95% KI: 0,87, 1,13), p-värde = 0,90 och HR för överlevnad = 0,98 (0,83, 1,15), p-värde = 0,78]. Frekvensen av asymtomatisk hjärtdysfunktion ökade i den 2-åriga behandlingsarmen (8,1% versus 4,6% i den 1-åriga behandlingsarmen). Fler patienter upplevde åtminstone en biverkning av grad 3 eller 4 i den 2-åriga behandlingsarmen (20,4%) jämfört med den 1-åriga armen (16,3%). I studierna NSABP B-31 och NCCTG N9831 gavs Trastuzumab i kombination med paklitaxel, efter antracyklinbaserad kemoterapi.

Doxorubicin och cyklofosfamid administrerades samtidigt på följande sätt:

- intravenös bolusdos av doxorubicin, med dosen 60 mg/ m², givet var tredje vecka i 4 behandlingscykler
- intravenöst cyklofosfamid, med dosen 600 mg/ m² under 30 minuter, givet var tredje vecka i 4 behandlingscykler

Paklitaxel, i kombination med Trastuzumab, administrerades på följande sätt:

- intravenöst paklitaxel – 80 mg/m² som en kontinuerlig intravenös infusion givet varje vecka i 12 veckor
- eller
- intravenöst paklitaxel – 175 mg/m² som en kontinuerlig intravenös infusion givet var tredje vecka i 4 behandlingscykler (dag 1 i varje cykel)

Effektresultaten från den sammanvägda analysen av studierna NSABP B-31 och NCCTG N9831 vid tiden för definitiv analys av sjukdomsfri överlevnad (DFS)* sammanfattas i tabell 7. Medianduration för uppföljning var 1,8 år för patienterna i AC→P-gruppen och 2,0 år för patienterna i AC→PH-gruppen.

Tabell 7: Sammanfattning av effektresultaten från den sammanvägda analysen av studierna NSABP B-31 och NCCTG N9831 vid tiden för definitiv analys av sjukdomsfri överlevnad (DFS)*

Parameter	AC→P (N = 1679)	AC→PH (N = 1672)	Hazard Ratio vs AC→P (95 % KI) p-värde
Sjukdomsfri överlevnad Antal patienter med händelse (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001
Fjärrecidiv Antal patienter med händelse	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p < 0,0001
Dödsfall: Antal patienter med händelse	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p = 0,014**

A: doxorubicin; C: cyklofosfamid; P: paklitaxel; H: trastuzumab

* Vid medianduration för uppföljning på 1,8 år för patienterna i AC→P-gruppen och 2,0 år för patienterna i AC→PH-gruppen.

** p-värdet för överlevnad (OS) uppnådde inte den fördefinierade statistiska gränsen för jämförelsen av AC→PH med AC→P.

För den primära effektvariabeln sjukdomsfri överlevnad (DFS) resulterade tillägg av trastuzumab till paklitaxel i 52% minskning av sjukdomsåterfall. Hazard ratio översatt till absoluta tal uttryckt som sjukdomsfri överlevnadsfrekvens vid 3 år var 11,8 procentenheter (87,2% jämfört med 75,4%) till fördel för behandlingsgruppen med AC→PH (Trastuzumab).

Vid säkerhetsuppdateringen efter en mediantid av 3,5 till 3,8 års uppföljning bekräftade analysen av sjukdomsfri överlevnad magnituden av nyttan visad i den definitiva analysen av sjukdomsfri överlevnad. Trots övergång (cross-over) till trastuzumab i kontrollgruppen resulterade tillägg av trastuzumab till kemoterapi med paklitaxel i 52% minskning av risken för sjukdomsåterfall. Tillägg av trastuzumab till kemoterapi med paklitaxel resulterade också i 37% minskad risk för dödsfall.

Den förplanerade finala överlevnadsanalysen från den sammanvägda analysen av studierna NSABP B-

31 och NCCTG N9831 genomfördes då 707 dödsfall hade inträffat (mediantid för uppföljning 8,3 år i AC→PH-gruppen). Behandling med AC→PH resulterade i en statistiskt signifikant förbättrad överlevnad jämfört med AC→P (stratifierad HR=0,64; 95% KI [0,55, 0,74]; log-rank p-värde < 0,0001). Vid 8 år var uppskattad överlevnadsfrekvens 86,9% i AC→PH-gruppen och 79,4% i AC→P-gruppen, en absolut nytta på 7,4% (95 % KI 4,9%, 10,0%).

Slutliga överlevnadsresultat från den sammanvägda analysen av studierna NSABP B-31 och NCCTG N9831 sammanfattas i tabell 8 nedan:

Tabell 8: finala överlevnadsresultat från den sammanvägda analysen av studierna NSABP B-31 och NCCTG N9831

Parameter	AC→P (N = 2 032)	AC→PH (N = 2 031)	p-värde versus AC→P	Hazard Ratio versus AC→P (95% KI)
Dödsfall: Antal patienter med händelse (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

A: doxorubicin; C: cyklofosfamid; P: paklitaxel; H: trastuzumab

Analys av sjukdomsfri överlevnad gjordes också vid den finala överlevnadsanalysen från den sammanvägda analysen av studierna NSABP B-31 och NCCTG N9831. De uppdaterade resultaten av sjukdomsfri överlevnad (stratifierad HR=0,61; 95% KI [0,54, 0,69] visade en liknande fördel i sjukdomsfri överlevnad jämfört med den definitiva primära analysen av sjukdomsfri överlevnad, trots att 24,8% av patienterna i AC→P-gruppen bytte behandlingsgrupp för att få trastuzumab. Efter åtta år var uppskattad frekvens för sjukdomsfri överlevnad 77,2% (95% KI: 75,4, 79,1) i AC→PH- gruppen, vilket är en absolut nytta på 11,8% jämfört med AC→P-gruppen.

I studien BCIRG 006 administrerades trastuzumab antingen i kombination med docetaxel, efter antracyklinbaserad kemoterapi (AC→DH) eller i kombination med docetaxel och karboplatin (DKarbH).

Docetaxel administrerades enligt följande:

- intravenöst docetaxel: 100 mg/m² som en intravenös infusion under 1 timme, givet var tredje vecka i 4 behandlingcykler (dag 2 på första docetaxelcykeln, sedan dag 1 för varje efterföljande cykel)

eller

- intravenöst: 75 mg/m² som en intravenös infusion under 1 timme, givet var tredje vecka i 6 behandlingcykler (dag 2 på första docetaxelcykeln, sedan dag 1 för varje efterföljande cykel)

följt av

- karboplatin: vid mål-AUC = 6 mg/ml/min administrerat via intravenös infusion under 30–60 minuter upprepat var 3:e vecka under totalt sex cykler.

Trastuzumab administrerades varje vecka med kemoterapi och därefter var tredje vecka i totalt 52 veckor.

Effektresultaten från BCIRG 006 sammanfattas i tabell 9 och 10. Medianduration för uppföljning var 2,9 år för patienterna i AC→D-gruppen och 3,0 år vardera för patienterna i AC→DH-gruppen och DKarbH-gruppen.

Tabell 9: Översikt av effektanalyser BCIRG 006 AC→D versus AC→DH

Parameter	AC→D (N = 1 073)	AC→DH (N = 1 074)	Hazard Ratio vs AC→D (95% KI) p-värde
Sjukdomsfri överlevnad: Antal patienter med händelse	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001
Fjärrecidiv: Antal patienter med händelse	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p < 0,0001
Dödsfall: Antal patienter med händelse	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p = 0,0024

AC→D = doxorubicin plus cyklofosfamid, följt av docetaxel; AC→DH = doxorubicin plus cyklofosfamid, följt av docetaxel plus trastuzumab; KI = konfidensintervall

Tabell 10: Översikt av effektanalyser BCIRG 006 AC→D versus DKarbH

Parameter	AC→D (N = 1 073)	DKarbH (N = 1 074)	Hazard Ratio vs AC→D (95% KI) ^a p-värde
Sjukdomsfri överlevnad Antal patienter med händelse	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Fjärrecidiv Antal patienter med händelse	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p = 0,0008
Dödsfall Antal patienter med händelse	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p = 0,0182

AC→D = doxorubicin plus cyklofosfamid, följt av docetaxel; DKarbH = docetaxel, karboplatin och trastuzumab; KI = konfidensintervall

I studien BCIRG 006 var hazard ratio för den primära effektvariabeln, sjukdomsfri överlevnad, översatt till absoluta tal uttryckt som sjukdomsfri överlevnadsfrekvens vid 3 år 5,8 procentenheter (86,7% jämfört med 80,9%) till fördel för behandlingsgruppen med AC→DH (Trastuzumab) och 4,6 procentenheter (85,5% jämfört med 80,9%) till fördel för behandlingsgruppen med DKarbH (Trastuzumab) jämfört med AC→D.

I studie BCIRG 006 hade 213/1075 patienter i DKarbH (TCH)-gruppen, 221/1 074 patienter i AC→DH (AC→TH)-gruppen, och 217/1073 patienter i AC→D (AC→T)-gruppen en "Karnofsky performance status" ≤ 90 (antingen 80 eller 90). Ingen fördel i sjukdomsfri överlevnad (DFS) sågs i denna subgrupp av patienter (hazard ratio = 1,16, 95% KI [0,73, 1,83] för DKarbH (TCH) jämfört med AC→D (AC→T); hazard ratio 0,97, 95% KI [0,60, 1,55] för AC→DH (AC→TH) jämfört med AC→D).

Dessutom gjordes en exploratorisk "post-hoc"-analys på data från sammanvägd analys (joint analys, JA) från de kliniska studierna NSABP B-31/NCCTG N9831* och BCIRG006 som kombinerade händelser av sjukdomsfri överlevnad (DFS) och symtomatiska hjärthändelser. Resultaten från denna analys sammanfattas i tabell 11:

Tabell 11: Explorativ "post-hoc"-analys av data från den sammanvägda analysen (joint analysis, JA) från de kliniska studierna NSABP B-31/NCCTG N9831* och BCIRG006 som kombinerade händelser av sjukdomsfri överlevnad (DFS) och symtomatiska hjärthändelser.

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-1 och NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DKarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Primär effektanalys. DFS Hazard ratio (95% KI)	0,48 (0,39; 0,59)	0,61 (0,49; 0,77)	0,67 (0,54; 0,83)

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-1 och NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DKarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
p-värde	p < 0,0001	p < 0,0001	p = 0,0003
Långtidsuppföljande effektanalys** DFS Hazard ratio (95% KI) p-värde	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
Exploratorisk post-hoc analys med DFS och symptomatiska hjärthändelser Långtidsuppföljning** (95% KI)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: doxorubicin; C: cyklofosfamid; P: paklitaxel; D: docetaxel; Karb: karboplatin; H: trastuzumab
KI = konfidensintervall

* Vid tiden för definitiv analys av sjukdomsfri överlevnad (DFS). Medianduration för uppföljning var 1,8 år för patienterna i AC→P-gruppen och 2,0 år för patienterna i AC→PH-gruppen.

** Medianduration för långtidsuppföljning i de kliniska studierna med den sammanvägda analysen (joint analysis) var 8,3 år (från 0,1 till 12,1 år) för patienterna i AC→PH-gruppen och 7,9 år (från 0,0 till 12,2 år) för patienterna i AC→P-gruppen. Medianduration för långtidsuppföljning i den kliniska studien BCIRG006 var 10,3 år för patienterna i både AC→D-gruppen (från 0,0 till 12,6 år) och i DKarbH-gruppen (från 0,0 till 13,1 år), medan den var 10,4 år (från 0,0 till 12,7 år) för patienterna i AC→DH-gruppen.

Tidig bröstcancer (neoadjuvant-adjuvant behandling)

För närvarande finns inga resultat tillgängliga som jämför effekten av trastuzumab administrerat med kemoterapi vid adjuvant behandling med effekten som erhålls vid neoadjuvant-adjuvant behandling.

Den randomiserade multicenterstudien MO16432 utformades för att undersöka den kliniska effekten av samtidig administrering av trastuzumab med neoadjuvant kemoterapi som inkluderar både en antracyklin och en taxan, följt av adjuvant trastuzumabbehandling i upp till ett år. Studien rekryterade patienter med nyligen diagnosticerad lokalt avancerad (stadium III) eller inflammatorisk, tidig bröstcancer. Patienter med HER2-positiva tumörer randomiserades till att antingen få neoadjuvant kemoterapi tillsammans med neoadjuvant-adjuvant trastuzumab eller till enbart neoadjuvant kemoterapi.

I studie MO16432 administrerades trastuzumab (8 mg/kg som startdos, följt av 6 mg/kg som underhållsdos var tredje vecka) samtidigt med 10 behandlingscykler med neoadjuvant kemoterapi enligt följande:

- Doxorubicin 60 mg/m² och paklitaxel 150 mg/m² administrerat var tredje vecka under 3 behandlingscykler
vilket följdes av
- Paklitaxel 175 mg/m² administrerat var tredje vecka under 4 behandlingscykler
vilket följdes av
- CMF (Cyklofosfamid + Metotrexat + 5-FU) på dag 1 och 8 var fjärde vecka under 3 behandlingscykler
vilket efter kirurgi följdes av
- ytterligare cykler av adjuvant trastuzumab (till totalt 1 års behandling).

Effektsresultaten från studie MO16432 sammanfattas i tabell 12. Mediantiden för uppföljning av Trastuzumab-gruppen var 3,8 år.

Tabell 12: Effektsresultat från MO16432

Parameter	Kemoterapi + Trastuzumab (N = 115)	Enbart kemoterapi (N = 116)	
Händelsefri överlevnad			Hazard Ratio (95% KI)
Antal patienter med händelser	46	59	0,65 (0,44; 0,96)

Parameter	Kemoterapi + Trastuzumab (N = 115)	Enbart kemoterapi (N = 116)	
			p = 0,0275
Patologisk komplett respons* (95% KI)	40% (31,0; 49,6)	20,7% (13,7; 29,2)	p = 0,0014
Överlevnad			Hazard Ratio (95% KI)
Antal patienter med händelser	22	33	0,59 (0,35; 1,02) p = 0,0555

*definierat som frånvaro av invasiv cancer både i bröst och lymfknotor.

En absolut behandlingsvinst på 13 procentenheter till fördel för trastuzumabgruppen beräknades i form av 3 års händelsefri överlevnad (65% jämfört med 52%).

Metastaserad ventrikelcancer

Trastuzumab har studerats i en randomiserad, öppen fas III-studie ToGA (BO18255) i kombination med kemoterapi jämfört med enbart kemoterapi.

Kemoterapi administrerades enligt följande:

- capecitabin 1 000 mg/m² peroralt två gånger dagligen under 14 dagar var 3:e vecka i 6 cykler (på kvällen dag 1 till morgonen dag 15 i varje cykel)
- eller
- intravenöst 5-fluorouracil 800 mg/m²/dag som en kontinuerlig intravenös infusion under 5 dagar, givet var 3:e vecka i 6 cykler (dag 1 till 5 i varje cykel)

Vardera av dessa administrerades med:

- cisplatin 80 mg/m² var 3:e vecka i 6 cykler på dag 1 av varje cykel.

Effektsresultaten från studie BO18225 sammanfattas i tabell 13:

Tabell 13: Effektsresultat från BO18225

Parameter	FP N = 290	FP+H N = 294	HR (95% KI)	p-värde
Överlevnad, median antal månader	11,1	13,8	0,74 (0,60 - 0,91)	0,0046
Progressionsfri överlevnad, median antal månader	5,5	6,7	0,71 (0,59 - 0,85)	0,0002
Tid till sjukdomsprogress, median antal månader	5,6	7,1	0,70 (0,58 - 0,85)	0,0003
Responshänsyn, %	34,5%	47, %	1,70 ^a (1,22; 2,38)	0,0017
Varaktighet av respons, median antal månader	4,8	6,9	0,54 (0,40 - 0,73)	< 0,0001

FP+H: Fluoropyrimidin/cisplatin + Trastuzumab

FP: Fluoropyrimidin/cisplatin

a Oddsquot

Patienterna som rekryterades till studien var tidigare obehandlade för HER2-positivt inoperabelt lokalt avancerat eller recidiverande och/eller metastaserat adenokarcinom i ventrikeln eller cardia som inte var mottagligt för kurativ behandling. Det primära effektmåttet var överlevnad och definierades som tiden från randomiseringsdatumet till datum för dödsfall, oavsett orsak. Vid tidpunkten för analysen hade totalt 349 randomiserade patienter dött: 182 patienter (62,8%) i kontrollgruppen och 167 patienter (56,8%) i behandlingsgruppen. Majoriteten av dödsfallen orsakades av händelser som var relaterade till den underliggande cancersjukdomen.

”Post-hoc”-subgruppsanalyser indikerar att positiva behandlingseffekter begränsas till tumörer med starkt uttryck av HER2-protein (IHC 2+/FISH+ eller IHC 3+). Medianöverlevnaden för gruppen med högt HER2-uttryck var 11,8 månader för FP jämfört med 16 månader för FP+H, HR 0,65 (95% KI 0,51–0,83) och mediantiden för progressionsfri överlevnad var 5,5 månader jämfört med 7,6 månader, HR 0,64 (95% KI 0,51–0,79). För överlevnad var HR 0,75 (95% KI 0,51–1,11) i IHC2+/FISH+-

gruppen respektive 0,58 (95% KI 0,41–0,81) i IHC3+/FISH+-gruppen.

I en explorativ subgruppsanalys som gjordes i ToGA-studien (BO18255) sågs ingen tydlig nytta avseende överlevnad med tillägg av Trastuzumab hos patienter med ECOG PS2 före behandlingsstart [HR 0,96 (95% KI 0,51–1,79)], ej mätbar [HR 1,78 (95% KI 0,87–3,66)] och lokalt avancerad sjukdom [HR 1,20 (95% KI 0,29–4,97)].

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet för alla grupper av den pediatrika populationen för bröst- och magcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för trastuzumab utvärderades i en populationsfarmakokinetisk analysmodell som använde poolade data från 1 582 personer, inklusive patienter med HER2-positiv metastaserad bröstcancer (MBC), tidig bröstcancer (EBC), avancerad ventrikelcancer (AGC) eller andra tumörtyper samt friska försökspersoner, i 18 fas I-, II- och III-studier som fick Trastuzumab intravenöst. En två-kompartimentmodell med parallell linjär och icke-linjär eliminering från centralt kompartiment beskriver trastuzumabs koncentrations-tidsprofil. P.g.a. icke-linjär eliminering ökade totalt clearance med minskande koncentrationer. Med anledning av detta kan ingen konstant halveringstid för trastuzumab fastställas. Halveringstiden ($t_{1/2}$) minskar med minskade koncentrationer inom ett doseringsintervall (se tabell 16). Patienter med metastaserad bröstcancer och tidig bröstcancer hade likartade farmakokinetiska parametrar (t.ex. clearance [CL], distributionsvolym för centralt kompartiment [V_c] och populationspredikterade steady-state exponeringar (C_{min} , C_{max} och AUC). Linjärt clearance var 0,136 l/dag för metastaserad bröstcancer, 0,112 l/dag för tidig bröstcancer och 0,176 l/dag för avancerad ventrikelcancer. De icke-linjära eliminationsparametrarnas värden var 8,81 mg/dag för den maximala eliminationshastigheten (V_{max}) och 8,92 $\mu\text{g/ml}$ för Michaelis-Menten-konstanten (K_m) hos patienter med metastaserad bröstcancer, tidig bröstcancer och avancerad ventrikelcancer. Volymen för centralt kompartiment var 2,62 l för patienter med metastaserad bröstcancer och tidig bröstcancer samt 3,63 l för patienter med avancerad ventrikelcancer. I den slutliga populationsfarmakokinetiska modellen identifierades, i tillägg till primär tumörtyp, kroppsvikt, serum aspartat aminotransferas (ASAT) och albumin som statistiskt signifikanta covariater som påverkade exponeringen av trastuzumab. Däremot var effektens magnitud för dessa covariater på trastuzumabs exponering sådan att det tyder på att det är osannolikt att dessa covariater har en kliniskt betydelsefull effekt på trastuzumabs koncentrationer.

Populationspredikterade farmakokinetiska exponeringsvärden (median med 5:e–95:e percentilen) och värden för farmakokinetiska parametrar vid kliniskt relevanta koncentrationer (C_{max} och C_{min}) för patienter med metastaserad bröstcancer, tidig bröstcancer och avancerad ventrikelcancer behandlade med godkända doseringsscheman veckovis (en gång per vecka) eller tre-veckors doseringsschema (var tredje vecka) visas nedan i tabell 14 (första behandlingscykeln), tabell 15 (steady-state), and tabell 16 (farmakokinetiska parametrar).

Tabell 14: Populationspredikterade farmakokinetiska exponeringsvärden första behandlingscykeln (median med 5:e–95:e percentiler) för trastuzumab intravenöst doseringsschema för patienter med metastaserad bröstcancer (MBC), tidig bröstcancer (EBC) och avancerad ventrikelcancer (AGC)

Behandlingsregim	Primär tumörtyp	Antal (n)	C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC _{0–21 dagar} ($\mu\text{g dag/ml}$)
8 mg/kg + 6 mg/kg var tredje vecka	MBC	805	28,7 (2,9 – 46,3)	182 (134 – 280)	1 376 (728 – 1 998)
	EBC	390	30,9 (18,7 – 45,5)	176 (127 – 227)	1 390 (1 039 – 1 895)
	AGC	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 – 225)	1 109 (588 – 1 938)

4 mg/kg + 2 mg/kg varje vecka	MBC	805	37,4 (8,7 – 58,9)	76,5 (49,4 – 114)	1 073 (597 – 1 584)
	EBC	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76,0 (54,7 – 104)	1 074 (783 – 1 502)

Tabell 15: Populationspredikterade farmakokinetiska exponeringsvärden vid steady state (median med 5:e–95:e percentiler) för Trastuzumab intravenöst doseringsschema för patienter med metastaserad bröstcancer (MBC), tidig bröstcancer (EBC) och avancerad ventrikeltcancer (AGC)

Behandlingsregim	Primär tumörtyp	Antal (n)	$C_{min,ss}$ (µg/ml)	$C_{max,ss}$ (µg/ml)	$AUC_{ss, 0-21}$ dagar (µg.dag/ml)	Tid till steady-state*** (veckor)
8 mg/kg + 6 mg/kg var tredje vecka	MBC	805	44,2 (1,8 – 85,4)	179 (123 – 266)	1 736 (618 – 2 756)	12
	EBC	390	53,8 (28,7 – 85,8)	184 (134 – 247)	1 927 (1 332 – 2 771)	15
	AGC	274	32,9 (6,1 – 88,9)	131 (72,5 – 251)	1 338 (557 – 2 875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg varje vecka	MBC	805	63,1 (11,7 – 107)	107 (54,2 – 164)	1 710 (581 – 2 715)	12
	EBC	390	72,6 (46 – 109)	115 (82,6 – 160)	1 893 (1 309 – 2 734)	14

* $C_{min,ss} = C_{min}$ vid steady state

** $C_{max,ss} = C_{max}$ vid steady state

*** tid till 90 % av steady state

Tabell 16: Populationspredikterade farmakokinetiska parametervärden vid steady state för Trastuzumab intravenöst doseringsschema för patienter med metastaserad bröstcancer (MBC), tidig bröstcancer (EBC) och avancerad ventrikeltcancer (AGC)

Doseringsregim	Primär tumörtyp	Antal (n)	Totalt clearance- intervall från $C_{max,ss}$ till $C_{min,ss}$ (l/dag)	$t_{1/2}$ -intervall från $C_{max,ss}$ till $C_{min,ss}$ (dag)
8 mg/kg + 6 mg/kg var tredje vecka	MBC	805	0,183 - 0,302	15,1 - 23,3
	EBC	390	0,158 - 0,253	17,5 - 26,6
	AGC	274	0,189 - 0,337	12,6 - 20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg varje vecka	MBC	805	0,213 - 0,259	17,2 - 20,4
	EBC	390	0,184 - 0,221	19,7 - 23,2

Trastuzumabs washout-period

Trastuzumabs washout-period utvärderades med den populationsfarmakokinetiska modellen efter intravenös administrering varje vecka eller var tredje vecka. Resultaten från dessa simuleringar tyder på att minst 9 % av patienterna kommer att uppnå koncentrationer som är $< 1 \mu\text{g/ml}$ (ungefär 3% av populationen predikterade $C_{min,ss}$, eller cirka 97% washout) efter 7 månader.

Cirkulerande secernerat HER2-ECD

Exploratoriska analyser av covariater med information hos endast en subgrupp av patienterna tyder på att patienter med högre secernerat HER2-ECD-nivå hade snabbare icke-linjärt clearance (lägre K_m) ($P < 0,001$). Det fanns en korrelation mellan secernerat antigen och SGOT/ASAT-nivåer; en del av betydelsen av secernerat antigen på clearance kan ha berott på SGOT/ASAT-nivåer.

Nivåerna före behandling av secernerat HER2-ECD som observerades hos patienter med metastaserad ventrikeltcancer var jämförbara med dem för metastaserad bröstcancer och tidig bröstcancer, och ingen märkbar påverkan på clearance för trastuzumab har observerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det fanns inga tecken på akut- eller flerdosrelaterad toxicitet i studier upp till 6 månader och inte heller några belägg för reproduktionstoxicitet vad gäller teratogenicitet, kvinnlig fertilitet eller sen graviditetstoxicitet/placentaöverföring. Trastuzumab är inte genotoxiskt. En studie med trehalos, som är ett betydande hjälpämne i läkemedlet, visades ingen toxicitet.

Inga långtidsstudier på djur har utförts för att fastställa trastuzumabs potentiella carcinogenicitet eller för att bestämma dess påverkan på manlig fertilitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnena

L-Histidin
L-histidinhydrokloridmonohydrat
 α,α -trehalosdihydrat
Polysorbat 20 (E 432)**

**Detta läkemedel innehåller 0,6 mg polysorbat 20 per 150 mg /injektionsflaska (21 mg/ml) motsvarande 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas eller spädas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

Blanda inte med glukoslösningar eftersom dessa orsakar aggregation av proteinet.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år

Aseptisk beredning och utspädning

Efter aseptisk beredning med sterilt vatten för injektionsvätskor har kemisk och fysikalisk stabilitet för den rekonstituerade produkten påvisats i upp till 48 timmar vid 2 °C till 8 °C.

Efter aseptisk utspädning i infusionspåsar av polyvinylklorid, polyeten eller polypropenpåsar som innehåller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning har trastuzumab visats vara kemiskt och fysikaliskt stabil i upp till 48 timmar vid 5 °C $\pm$ 3 °C och 30 °C $\pm$ 2 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt skall den utspädda lösningen och trastuzumab infusionslösning användas omedelbart. Om inte lösning med trastuzumab används omedelbart är tillämplig förvaringstid och förvaringsbetingelser före användning användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, om inte beredning och utspädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C).

Den beredda lösningen får ej frysas.

För förvaringsanvisningar av öppnat läkemedel, se avsnitt 6.3 och 6.6.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En 15 ml klar injektionsflaska av typ I-glas med fluororesinlaminerad butylgummiprop som innehåller 150 mg trastuzumab.

Varje förpackning innehåller en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Dazublys tillhandahålls i sterila, konserveringsmedelsfria, ickepyrogena injektionsflaskor för engångsanvändning.

Lämplig aseptisk teknik ska användas för beredning och utspädning. Noggrannhet måste iakttas för att säkerställa steriliteten på beredda lösningar. Eftersom läkemedlet inte innehåller några antimikrobiella konserveringsmedel eller bakteriostatiska medel måste aseptisk teknik användas.

Aseptisk beredning, hantering och förvaring:

Aseptisk hantering måste garanteras vid beredning av infusionen. Beredningen ska vara:

- utförd under aseptiska förhållanden med tränad personal i enlighet med god beredningssed, särskilt med avseende på aseptisk beredning av parenterala produkter.
- beredd i ett dragskåp eller biologiskt säkerhetsskåp med användande av gängse försiktighetsmått för säker hantering av intravenösa läkemedel.
- följt av adekvat förvaring av beredd lösning för intravenös infusion för att säkerställa att aseptiska förhållanden bibehålls.

Varje injektionsflaska med Dazublys ska spädas med 7,2 ml sterilt vatten för injektionsvätskor (ej bipackat). Användning av andra spädningsmedel ska undvikas.

Den erhållna lösningen på 7,4 ml är avsedd för engångsanvändning och innehåller ungefär 21 mg/ml trastuzumab med ett ungefärligt pH på 6,0. En överfyllning på 4% säkerställer att den föreskrivna dosen på 150 mg kan dras upp ur varje injektionsflaska.

Dazublys ska hanteras försiktigt under beredningen. Kraftig skumbildning under beredningen eller skakning av den färdigberedda lösningen kan leda till problem med den mängd trastuzumab som kan dras upp ur injektionsflaskan.

Den beredda lösningen får ej frysas.

Aseptisk beredningsanvisning:

- 1) Använd en steril spruta och injicera långsamt 7,2 ml sterilt vatten för injektionsvätskor i injektionsflaskan som innehåller frystorkat trastuzumab. Rikta strålen mot den frystorkade kakan.
- 2) Snurra injektionsflaskan försiktigt för att underlätta uppblandningen. SKAKA EJ!

Det är inte ovanligt att produkten skummar lätt i samband med beredningen. Låt injektionsflaskan stå ca 5 minuter. Den erhållna beredningen av Trastuzumab är en färglös till svagt guldfärgad transparent lösning som skall vara väsentligen fri från synliga partiklar.

Instruktioner för aseptisk spädning av beredd lösning

Bestäm volymen av lösningen som behövs:

- för att få en startdos av 4 mg trastuzumab/kg kroppsvikt, eller efterföljande veckovis dos på 2 mg trastuzumab/kg kroppsvikt:

$$\text{Volym (ml)} = \frac{\text{Kroppsvikt (kg)} \times \text{dos (4 mg/kg för startdos eller 2 mg/kg för underhållsdos)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentration hos utspädd lösning)}}$$

- för att få en startdos av 8 mg trastuzumab/kg kroppsvikt, eller efterföljande dos av 6 mg trastuzumab/kg kroppsvikt var tredje vecka:

$$\text{Volym (ml)} = \frac{\text{Kroppsvikt (kg)} \times \text{dos (8 mg/kg för startdos eller 6 mg/kg för underhållsdos)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentration hos utspädd lösning)}}$$

Erforderlig mängd av lösningen ska dras upp från injektionsflaskan med en steril kanyl och spruta och sättas till en infusionspåse som innehåller 250 ml 0,9% natriumkloridlösning. Använd inte glukosinnehållande lösningar (se avsnitt 6.2). För att undvika skumbildning blandas lösningen genom att sakta vända påsen.

Parenterala läkemedelslösningar skall inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgningar före administrering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Ingen inkompatibilitet har observerats mellan trastuzumab och polyvinylklorid, polyeten eller polypropenpåsar. Infusionspåsar som används för administrering av färdigberedd trastuzumab-lösning ska vara fria från DEHP.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1949/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter (PSURs)**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c(7) i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan (RMP)**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Dazublys 150 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
trastuzumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 150 mg trastuzumab. 1 ml koncentrat innehåller efter spädning 21 mg trastuzumab. Ska lösas i 7,2 ml sterilt vatten för injektionsvätskor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-histidin, polysorbat 20 (E 432), α , α -trehalosdihydrat.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, 1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för intravenös användning efter beredning och spädning. Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
Den färdigberedda lösningen får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1949/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

Skaka inte det rekonstituerade läkemedlet.
Endast avsett för engångsbruk.

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Motiveringen för att inte inkludera punktskrift godtas

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Dazublys 150 mg pulver till koncentrat
trastuzumab
Endast för intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Dazublys 150 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning trastuzumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Dazublys är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Dazublys
3. Hur du får Dazublys
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Dazublys ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Dazublys är och vad det används för

Dazublys innehåller det aktiva innehållsämnet trastuzumab, som är en monoklonal antikropp. Monoklonala antikroppar fästs vid specifika proteiner eller antigen. Trastuzumab är utformad för att binda selektivt till ett antigen som heter human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 (HER2). HER2 finns i stora mängder på ytan av vissa cancerceller (HER2-positiv cancer) och stimulerar då celltillväxten. När trastuzumab binds till HER2 stoppas tillväxten av cancercellerna och det leder till att de dör.

Din läkare kan förskriva Dazublys för behandling av bröstcancer och ventrikelcancer om:

- Du har tidig bröstcancer med höga nivåer av proteinet HER2.
- Du har metastaserad bröstcancer (bröstcancer som spridits utanför den ursprungliga tumören) med höga nivåer av HER2. Trastuzumab kan förskrivas i kombination med cellgifterna paklitaxel eller docetaxel som förstahandsbehandling vid metastaserad bröstcancer, men det kan också förskrivas som enda behandling vid tillstånd då andra behandlingar inte visat effekt. Det används också i kombination med läkemedel som heter aromatashämmare för behandling av patienter med höga nivåer av HER2 och hormonreceptorpositiv metastaserad (spridd) bröstcancer (cancer som är känslig för närvaro av kvinnligt könshormon).
- Du har metastaserad magsäckscancer med höga nivåer av HER2, då det används i kombination med capecitabin eller 5-fluorouracil och cisplatin.

2. Vad du behöver veta innan du får Dazublys

Använd inte Dazublys om:

- du är allergisk mot trastuzumab, murina (mus) proteiner, eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- du har svåra andningsproblem i vila pga. din cancer eller om du behöver syrgasbehandling.

Varningar och försiktighet

Din läkare kommer noggrant övervaka din behandling.

Kontroll av hjärtat

Behandling med Dazublys enbart eller med en taxan kan påverka hjärtat, särskilt om du tidigare har behandlats med en antracyclin (taxaner och antracycliner är två andra typer av läkemedel som används för att behandla cancer). Effekterna kan vara måttliga till allvarliga och några patienter har avlidit. Din hjärtfunktion kommer därför att kontrolleras före och under behandling (var tredje månad) och efter (upp till två till fem år) behandling med Dazublys. Om du utvecklar tecken på hjärtsvikt (otillräcklig pumpning av blod från hjärtat) kan din hjärtfunktion komma att kontrolleras oftare (var sjätte till åttonde vecka). Du kan då få behandling för hjärtsvikt eller så kan du behöva avbryta behandlingen med Dazublys.

Tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får Dazublys om:

- du har haft hjärtsvikt, kranskärslssjukdom, hjärtklaffssjukdom (blåsljud på hjärtat) eller högt blodtryck, om du har tagit eller nu tar läkemedel mot högt blodtryck.
- du får eller tidigare har fått ett läkemedel som kallas för doxorubicin eller epirubicin (läkemedel för behandling av cancer). Dessa läkemedel (eller andra antracycliner) kan skada hjärtmuskeln och öka risken för hjärtproblem med Dazublys.
- du lider av andfåddhet, i synnerhet om du samtidigt behandlas med en taxan. Dazublys kan orsaka andningssvårigheter, framförallt när det ges första gången. Detta kan vara mer allvarligt om du redan är andfådd. Patienter med allvarliga andningssvårigheter har i mycket sällsynta fall avlidit i samband med Dazublysbehandling.
- du tidigare har fått någon annan behandling mot cancer.

Om du får Dazublys tillsammans med andra läkemedel för behandling av cancer, såsom paklitaxel, docetaxel, en aromatashämmare, capecitabin, 5-fluorouracil, eller cisplatin bör du även noggrant läsa bipacksedlarna för dessa produkter.

Barn och ungdomar

Dazublys rekommenderas inte till någon yngre än 18 år.

Andra läkemedel och Dazublys

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det kan ta upp till 7 månader för Dazublys att avlägsnas från kroppen. Du bör därför tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska att du har behandlats med Dazublys om du påbörjar någon ny medicinering inom 7 månader efter avslutad behandling.

Graviditet

- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder detta läkemedel.
- Du bör använda effektivt preventivmedel under behandling med Dazublys och i minst 7 månader efter att behandlingen avslutats.
- Din läkare kommer att ge dig råd om nackdelarna och fördelarna med att ta Dazublys

under graviditet. I sällsynta fall har man hos gravida kvinnor som behandlats med Dazublys sett en minskning av mängden (foster-) vätska som omger det växande fostret i livmodern. Detta tillstånd kan vara skadligt för ditt barn i livmodern och har förknippats med att lungorna inte utvecklas fullt ut vilket resulterat i fosterdöd.

Amning

Amma inte ditt barn under behandling med Dazublys och inom 7 månader efter sista dosen av Dazublys eftersom Dazublys kan passera över till ditt barn via bröstmjölken. Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Dazublys kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Om du under behandling får symtom som yrsel, sömnhet, frossbrytningar eller feber, bör du inte köra bil eller använda maskiner förrän dessa symtom försvunnit.

Natrium

Dazublys innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, det vill säga i stort sett natriumfritt.

Polysorbat 20

Detta läkemedel innehåller 0,6 mg polysorbat 20 per 150 mg /injektionsflaska (21 mg/ml) motsvarande 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du har några kända allergier.

3. Hur du får Dazublys

Innan behandlingen inleds kommer din läkare att bestämma om din tumör är HER2-positiv. Enbart patienter med HER2-positiv cancer (stora mängder av HER2) kommer att behandlas med Dazublys. Dazublys ska bara ges av en läkare eller sjuksköterska. Din läkare kommer att förskriva rätt dos och behandlingsregim för dig. Dazublysdosen beror på din kroppsvikt.

Den första dosen ges under 90 minuter och du kommer att observeras av sjukvårdspersonal under tiden ifall du skulle få några biverkningar. Om den första dosen tolereras väl kan påföljande doser ges under 30 minuter (se avsnitt 2 under "Varningar och försiktighet"). Antal infusioner som du får beror på vilken effekt av behandlingen du har. Din läkare kommer att diskutera detta med dig.

Dazublys ges som en infusion i en ven (intravenös infusion, "dropp"). Denna intravenösa beredningsform är inte avsedd för subkutan användning och får endast ges som intravenös infusion.

För att förhindra medicineringsfel är det viktigt att kontrollera injektionsflaskans märkning för att säkerställa att läkemedlet som bereds och administreras är Dazublys (trastuzumab) och inte någon annan produkt som innehåller trastuzumab (t ex trastuzumab emtansin eller trastuzumab deruxtecan).

Vid tidig bröstcancer, metastaserad bröstcancer och metastaserad magsäckscancer ges Dazublys var tredje vecka. Dazublys kan också ges en gång per vecka vid metastaserad bröstcancer.

Om du slutar att använda Dazublys

Sluta inte att använda detta läkemedel utan att tala med din läkare först. Alla doser ska tas vid rätt tidpunkt varje vecka eller var tredje vecka (beroende på ditt doseringsintervall). Detta bidrar till att läkemedlet fungerar så bra som möjligt.

Det kan ta upp till 7 månader innan Dazublys försvunnit från kroppen. Därför kan din läkare

bestämma att försätta att kontrollera din hjärtfunktion även efter behandlingen avslutats.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan trastuzumab orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Några av dessa biverkningar kan vara allvarliga och kan innebära sjukhusinläggning.

Under en infusion med Dazublys kan frossa, feber och andra influensaliknande symtom förekomma. Dessa biverkningar är mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 patienter). Andra symtom orsakade av infusionen är: illamående, kräkningar, smärta, ökad muskelspänning och skakningar, huvudvärk, yrsel, andningssvårigheter, högt eller lågt blodtryck, ändrad hjärtrytm (hjärtklappning, hjärtfladder eller oregelbundna hjärtslag), svullnad av ansiktet och läpparna, hudutslag och kraftlöshet. Vissa av dessa symtom kan vara allvarliga och några patienter har avlidit (se avsnitt 2 under ”Varningar och försiktighet”).

Dessa effekter inträffar huvudsakligen i samband med första intravenösa infusionen (”droppet”) och under de första timmarna efter starten av infusionen. De är vanligen tillfälliga. Du kommer att övervakas av sjukvårdspersonal under infusionen och under åtminstone sex timmar efter starten av den första infusionen och två timmar efter starten av de andra infusionerna. Om du utvecklar symtom kommer sjukvårdspersonalen att sakta ner eller avbryta infusionen och de kan ge dig behandling för att motverka biverkningarna. Efter förbättring av symtomen kan infusionen fortsätta.

Ibland kan symtom inträffa senare än sex timmar efter det att infusionen påbörjats. Om detta inträffar för dig ska du omedelbart kontakta din läkare. Ibland kan symtomen förbättras och senare försämrast.

Allvarliga biverkningar

Andra biverkningar kan förekomma när som helst vid behandling med Dazublys och är inte förknippade med själva infusionen av Dazublys.

Tala omedelbart om för en läkare eller sjuksköterska om du märker någon av följande biverkningar:

- Hjärtproblem kan ibland förekomma under behandlingen och ibland efter att behandlingen avslutats och kan vara allvarliga. De omfattar försvagning av hjärtmuskeln som eventuellt kan leda till hjärtsvikt, inflammation runt hjärtat och ändrad hjärtrytm. Detta kan leda till symtom såsom andfåddhet (även andfåddhet under natten), hosta, vätskeansamling (svullnad) i benen eller armarna, hjärtklappning (hjärtfladder eller oregelbundna hjärtslag) (se avsnitt 2 ”Kontroll av hjärtat”).

Din läkare kommer regelbundet att kontrollera ditt hjärta under och efter behandlingen, men du ska omedelbart tala om för din läkare om du upplever något av ovanstående symtom.

- Tumörlyssyndrom (grupp av metaboliska komplikationer som inträffar efter cancerbehandling och kännetecknas av höga nivåer av kalium och fosfat i blodet och låga nivåer av kalcium i blodet). Symtomen kan innefatta problem med njurarna (svaghet, andfåddhet, trötthet och förvirring), hjärtproblem (hjärtfladder med en snabbare eller långsammare hjärtrytm), kramper, kräkningar eller diarré samt stickningar i munnen, händerna eller fötterna.

Om du upplever något av ovan nämnda symtom efter att behandlingen med Dazublys har avslutats, ska du rådgöra med din läkare och tala om för läkaren att du tidigare har behandlats med Dazublys.

Mycket vanliga biverkningar av Trastuzumab: kan förekomma hos fler än 1 av 10 patienter

- infektioner
- diarré
- förstoppning

- halsbränna (dyspepsi)
- trötthet
- hudutslag
- bröstsmärta
- buksmärta
- ledsmärta
- låga nivåer av röda blodkroppar och vita blodkroppar (som hjälper till att bekämpa infektioner), ibland med feber
- muskelsmärta
- konjunktivit (bindhinneinflammation i ögat)
- vätskande ögon
- näsblod
- rinnsnuva
- håravfall
- darrningar
- värmevallningar
- yrsel
- nagelförändringar
- viktninskning
- aptitlöshet
- sömnlöshet (insomnia)
- smakförändringar
- minskat antal blodplättar
- blåmärken
- domningar eller stickningar i fingrarna och tårna, vilket ibland kan spridas till resten av armen respektive benet
- rodnad, svullnad eller sår i munnen och/eller halsen
- smärta, svullnad, rodnad eller pinnar i händer och/eller fötter
- andfåddhet
- huvudvärk
- hosta
- kräkningar
- illamående

Vanliga biverkningar av Trastuzumab: kan förekomma hos upp till 1 av 10 patienter

- allergiska reaktioner
- halsinfektion
- infektioner i urinblåsa och på hud
- inflammation i bröstet
- inflammation i levern
- njurpåverkan
- ökad muskeltonus eller spänning (hypertonus)
- smärtor i armar och/eller ben
- kliande hudutslag
- sömnighet (somnia)
- hemorrojder
- klåda
- torr mun och hud
- torra ögon
- svettning
- känsla av svaghet och att inte må bra
- oro
- depression
- astma

- lunginfektion
- lungpåverkan
- ryggvärk
- nacksmärta
- skelettsmärta
- akne
- benkramper

Mindre vanliga biverkningar av Trastuzumab: kan förekomma hos upp till 1 av 100 patienter

- dövhet
- knottriga hudutslag
- väsande/pipande andning
- inflammation eller ärrbildning i lungorna

Sällsynta biverkningar av Trastuzumab: kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 patienter

- gulsot
- anafylaktiska reaktioner

Andra biverkningar som rapporterats vid användning av Trastuzumab: ((ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- onormal eller försämrad blodkoagulation
- höga kaliumnivåer
- svullnad eller blödning bakom ögonen
- chock
- onormal hjärtrytm
- andnöd
- andningsproblem
- akut ansamling av vätska i lungorna
- akut trängre luftvägar
- onormalt låg syrehalt i blodet
- svårigheter att andas då man ligger raklång
- leverskada
- svullnad av ansikte, läppar och hals
- njursvikt
- onormalt lite fostervatten runt fostret i livmodern
- underutvecklade lungor hos fostret i livmodern
- onormal utveckling av njurarna hos fostret i livmodern

Vissa av de biverkningar som du upplever kan bero på din grundsjukdom cancer. Om du behandlas med Dazublys tillsammans med cellgifter kan vissa av biverkningarna också bero på cellgifterna.

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Dazublys ska förvaras

Dazublys ska förvaras av sjukvårdspersonal på sjukhuset eller kliniken.

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

- Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatum som står på ytterkartongen och på injektionsflaskans etikett (EXP). Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Den öppnade injektionsflaskan ska förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).
- Den beredda lösningen får ej frysas.
- Infusionslösningar ska användas omedelbart efter utspädning. Om infusionsvätskan inte används omedelbart är tillämpad förvaringstid och förvaringsbetingelser före användning användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 48 timmar vid 2 °C till 8 °C.
- Använd inte Dazublys om du ser partiklar eller missfärgningar före administrering.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är trastuzumab. Varje injektionsflaska innehåller 150 mg trastuzumab som ska lösas i 7,2 ml vatten för injektion. Den beredda lösningen innehåller ungefär 21 mg/ml trastuzumab.
- Övriga innehållsämnen är L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-histidin, α, α -trehalosdihydrat, polysorbat 20 (E 432).
- Detta läkemedel innehåller 0,6 mg polysorbat 20 per 150 mg /injektionsflaska (21 mg/ml) motsvarande 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du har några kända allergier

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Trastuzumab är ett pulver till koncentrat till intravenös infusionsvätska, lösning som tillhandahålls i en injektionsflaska av glas med gummipropp och innehåller 150 mg trastuzumab. Pulvret är frystorkat och vitt till svagt guldfärgat. Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska med pulver.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel

België/Belgique/Belgien Aurobindo NV/SA Tél/Tel: +32 24753540	Lietuva UAB Orion Pharma Tel: +370 5 276 9499
България Curateq Biologics s.r.o. Phone: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Luxembourg/Luxemburg Aurobindo NV/SA Tel/Tél: +32 24753540

Česká republika Curateq Biologics s.r.o. Phone: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Magyarország Orion Pharma Kft. Tel.: +36 1 239 9095
Danmark Orion Pharma A/S Tlf.: +45 8614 0000	Malta Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu
Deutschland PUREN Pharma GmbH Co. KG Tel: + 49 895589090	Nederland Aurobindo Pharma B.V. Tel: +31 35 542 99 33
Eesti Orion Pharma Eesti OÜ Tel: +372 66 44 550	Norge Orion Pharma AS Tlf: +47 4000 42 10
Ελλάδα Curateq Biologics s.r.o. Τηλ: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Österreich Orion Pharma GmbH Tel: +49 40 899 6890
España Aurovitas Spain, S.A.U Tel: +34 91 630 86 45	Polska Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 311 20 00
France ARROW GENERIQUES Tél: + 33 4 72 72 60 72	Portugal Generis Farmaceutica S. A Tel: +351 21 4967120
Hrvatska Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	România Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu
Ireland Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Slovenija Orion Pharma d.o.o. Tel: +386 (0) 1 600 8015
Ísland Vistor hf. Sími: +354 535 7000	Slovenská republika Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu
Italia Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l. Tel: +39 02 9639 2601	Suomi/Finland Orion Corporation Puh/Tel: +358 10 4261
Κύπρος Curateq Biologics s.r.o. Τηλ.: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Sverige Orion Pharma AB Tel: + 46 8 623 6440
Latvija Orion Corporation Orion Pharma pārstāvniecība Tel: +371 20028332	

Denna bipacksedel ändrades senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <https://www.ema.europa.eu>. Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Dazublys i.v. tillhandahålls i sterila, konserveringsmedelsfria, ickepyrogena injektionsflaskor för engångsanvändning.

För att förhindra medicineringsfel är det viktigt att kontrollera injektionsflaskans märkning för att säkerställa att läkemedlet som bereds och administreras är Dazublys och inte någon annan produkt som innehåller trastuzumab (t ex trastuzumab emtansin eller trastuzumab deruxtecan).

Förvara alltid denna medicin i tillsluten originalförpackning och vid en temperatur av 2 °C till 8 °C (i kylskåp).

Lämplig aseptisk teknik ska användas för beredning och utspädning. Noggrannhet måste iaktas för att säkerställa steriliteten hos beredda lösningar. Eftersom läkemedlet inte innehåller några antimikrobiella konserveringsmedel eller bakteriostatiska medel måste aseptisk teknik användas.

En injektionsflaska med Dazublys som är aseptiskt beredd med sterilt vatten för injektionsvätskor (ej bipackat) är kemiskt och fysikaliskt stabil i 48 timmar vid 2 °C till 8 °C efter beredning och får ej frysas.

Efter aseptisk utspädning i infusionspåsar av polyvinylklorid och polyvinylklorid, polyeten eller polypropenpåsar som innehåller natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionslösning har Dazublys visats vara kemiskt och fysikaliskt stabil i upp till 48 timmar vid 5 °C ± 3 °C och 30 °C ± 2 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt skall den utspädda lösningen och trastuzumab infusionslösning användas omedelbart. Om inte lösning med trastuzumab används omedelbart är tillämplig förvaringstid och förvaringsbetingelser före användning användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, om inte beredning och utspädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Aseptisk beredning, hantering och förvaring:

Aseptisk hantering måste garanteras vid beredning av infusionen. Beredningen ska vara:

- utförd under aseptiska förhållanden med tränad personal i enlighet med god beredningssed, särskilt med avseende på aseptisk beredning av parenterala produkter.
- beredd i ett dragskåp eller biologiskt säkerhetsskåp med användande av gängse försiktighetsmått för säker hantering av intravenösa läkemedel.
- följt av adekvat förvaring av beredd lösning för intravenös infusion för att säkerställa att aseptiska förhållanden bibehålls.

Varje injektionsflaska med Dazublys ska spädas med 7,2 ml vatten för injektionsvätskor (ej bipackat). Användning av andra spädningsmedel ska undvikas. Den erhållna lösningen på 7,4 ml är avsedd för engångsanvändning och innehåller ungefär 21 mg/ml trastuzumab. En överfyllning på 4% säkerställer att den föreskrivna dosen på 150 mg kan dras upp ur varje injektionsflaska.

Dazublys ska hanteras försiktigt under beredningen. Kraftig skumbildning under beredningen eller skakning av den färdigberedda lösningen kan leda till problem med den mängd trastuzumab som kan dras upp ur injektionsflaskan.

Aseptisk beredningsanvisning:

- 1) Använd en steril spruta och injicera långsamt 7,2 ml vatten för injektionsvätskor i injektionsflaskan som innehåller frystorkat Dazublys. Rikta strålen mot den frystorkade kakan.
- 2) Snurra injektionsflaskan försiktigt för att underlätta uppblandningen. SKAKA EJ!

Det är inte ovanligt att produkten skummar lätt i samband med beredningen. Låt injektionsflaskan stå

ca 5 minuter. Den erhållna beredningen av Dazublys är en färglös till svagt guldfärgad transparent lösning som ska vara väsentligen fri från synliga partiklar.

Bestäm volymen av lösningen som behövs:

- för att få en startdos av 4 mg trastuzumab/kg kroppsvikt, eller efterföljande veckovisa dos på 2 mg trastuzumab/kg kroppsvikt:

$$\text{Volym (ml)} = \frac{\text{Kroppsvikt (kg)} \times \text{dos (4 mg/kg för startdos eller 2 mg/kg för underhållsdos)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentration hos utspädd lösning)}}$$

- för att få en startdos av 8 mg trastuzumab/kg kroppsvikt, eller efterföljande dos av 6 mg trastuzumab/kg kroppsvikt var tredje vecka:

$$\text{Volym (ml)} = \frac{\text{Kroppsvikt (kg)} \times \text{dos (8 mg/kg för startdos eller 6 mg/kg för underhållsdos)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentration hos utspädd lösning)}}$$

Erforderlig mängd av lösningen ska dras upp från injektionsflaskan med en steril nål och spruta och sättas till en polyvinylklorid, polyeten eller polypropenpåsar som innehåller 250 ml 0,9% natriumkloridlösning. Använd inte glukosinnehållande lösningar. För att undvika skumbildning blandas lösningen genom att sakta vända påsen. Parenterala lösningar skall inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgningar före administrering. Färdigberedd infusionslösning bör användas omedelbart. Om beredning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden kan infusionslösningen förvaras i högst 48 timmar vid $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ eller $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$.