

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Herceptin 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons satur 150 mg trastuzumaba (*trastuzumab*), humanizētu IgG1 monoklonālo antivielu, kas iegūtas no zīdītāju (Ķīnas kāmjū olnīcu) šūnu suspensijas kultūras un attīrītas ar afinitātes un jonapmaiņas hromatogrāfiju, tai skaitā specifiskām vīrusu inaktivizēšanas un atdalīšanas procedūrām.

Lietošanai sagatavots Herceptin šķīdums satur 21 mg/ml trastuzumaba.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balts vai gaiši dzeltens liofilizēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Krūts vēzis

Metastātisks krūts vēzis

Herceptin indicēts pieaugušu pacientu ar HER2 pozitīva metastātiska krūts vēža (MKrV) ārstēšanai:

- monoterapijas veidā metastātiska audzēja pacientu ārstēšanai, kuriem veikti vismaz divi ķīmijterapijas kursi. Iepriekšējā ķīmijterapijā jābūt iekļautam vismaz antraciklīnam un taksānam, izņemot gadījumus, kad pacients nav piemērots šai terapijai. Hormonu receptoru pozitīviem pacientiem jābūt neveiksmīgai arī hormonālai terapijai, izņemot gadījumus, kad pacients šai terapijai nav piemērots;
- kombinācijā ar paklitakselu pacientiem, kuri nav saņēmuši ķīmijterapiju metastātiska audzēja ārstēšanai un kuriem antraciklīns nav piemērots;
- kombinācijā ar docetakselu pacientiem, kuri nav saņēmuši ķīmijterapiju metastātiska audzēja ārstēšanai;
- kombinācijā ar aromatāzes inhibitoru pacienšu pēc menopauzes ar hormonreceptoru pozitīvu MKrV, kas iepriekš nav ārstēti ar trastuzumabu, ārstēšanai.

Agrīns krūts vēzis

Herceptin ir indicēts pieaugušajiem pacientiem ar HER2 pozitīvu agrīnu krūts vēzi (AKrV):

- pēc operācijas, ķīmijterapijas (neoadjuvantas vai adjuvantas) un staru terapijas (ja piemērojama) (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- pēc adjuvantas ķīmijterapijas ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu kombinācijā ar paklitakselu vai docetakselu;
- kombinācijā ar adjuvantu ķīmijterapiju, kurā ietilpst docetaksels un karboplatīns.
- kombinācijā ar neoadjuvantu ķīmijterapiju, kurai seko adjuvanta Herceptin terapija, lokāli izplatītas (arī iekaisīgas) slimības vai audzēju, kuru diametrs ir >2 cm, ārstēšanai (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Herceptin drīkst lietot tikai pacientiem ar metastātisku vai agrīnu krūts vēzi, kuriem audzējam ir vai nu HER2 pārmērīga ekspresija, vai HER2 gēna amplifikācija, kas noteikta ar precīzu un apstiprinātu pārbaudi (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Metastātisks kuņģa vēzis

Herceptin kombinācijā ar kapecitabīnu vai 5-fluoruracilu un cisplatīnu indicēts, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar HER2 pozitīvu metastātisku kuņģa vai kuņģa-barības vada savienojuma vietas adenokarcinomu, kuri metastātiskās slimības ārstēšanai iepriekš nav saņēmuši pretvēža terapiju.

Herceptin var tikt lietots tikai pacientiem ar metastātisku kuņģa vēzi (MKV), kuru audzējam ir pārmērīga HER2 ekspresija, kas noteikta ar IHC2+ vai IHC3+ rezultātu. IHC2+ rezultātam jābūt apstiprinātam ar pozitīvu rezultātu, veicot hibridizāciju *in vitro* (SISH+ vai FISH+). Jāizmanto precīzas un validētas noteikšanas metodes (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Pirms terapijas sākšanas obligāti jānosaka HER2 (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Ārstēšanu ar Herceptin drīkst sākt tikai ārsts ar pieredzi citotoksiskas ķīmijterapijas veikšanā (skatīt 4.4. apakšpunktu), un to drīkst ievadīt tikai veselības aprūpes speciālists.

Svarīgi pārbaudīt zāļu marķējumu, lai nodrošinātu, ka pacientam tiek ievadīta pareiza nozīmētā zāļu forma (intravenozi vai subkutāni ievadāmā fiksētā deva). Herceptin intravenozi ievadāmo formu nav paredzēts ievadīt subkutāni, un tā jāievada tikai intravenozas infūzijas veidā.

Pāreja no ārstēšanas ar intravenozo Herceptin zāļu formu uz ārstēšanu ar subkutāno Herceptin zāļu formu un otrādi, izmantojot shēmu, kad zāles lieto vienu reizi trīs nedēļās (q3w), tika pētīta pētījumā MO22982 (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lai nepieļautu kļūdas zāļu lietošanā, ir svarīgi pārbaudīt flakonu marķējumu, lai pārlicinātos, ka pagatavojamās un ievadāmās zāles ir Herceptin (trastuzumabs) nevis citas trastuzumabu saturošas zāles (piemēram, trastuzumaba emtansīns vai trastuzumaba derukstekāns).

Devas

Metastātisks krūts vēzis

Lietošana vienu reizi trīs nedēļās

Ieteicamā piesātinošā sākumdeva ir 8 mg/kg ķermeņa masas. Ieteicamā balstdeva ar trīs nedēļu starplaiku ir 6 mg/kg ķermeņa masas, lietošanu sākot trīs nedēļas pēc piesātinošās devas.

Lietošana vienu reizi nedēļā

Ieteicamā piesātinošā Herceptin sākumdeva ir 4 mg/kg ķermeņa masas. Ieteicamā Herceptin balstdeva vienu reizi nedēļā ir 2 mg/kg ķermeņa masas, lietošanu sākot vienu nedēļu pēc piesātinošās devas.

Lietošana kombinācijā ar paklitakselu vai docetakselu

Pivotālos pētījumos (H0648g, M77001) paklitakselu vai docetakselu ievadīja nākošajā dienā pēc pirmās Herceptin devas ievadīšanas (devu sk. paklitaksela vai docetaksela zāļu aprakstā (ZA)) un tūlīt pēc turpmāko Herceptin devu ievadīšanas, ja iepriekšējo Herceptin devu pacients panesa labi.

Lietošana kombinācijā ar aromatāzes inhibitoru

Pivotālā pētījumā (BO16216) Herceptin un anastrozols tika lietots no 1. dienas. Nebija ierobežojumu relatīvā laika noteikšanai Herceptin un anastrozola lietošanai (par devu skatīt anastrozola vai citu aromatāzes inhibitoru ZA).

Agrīns krūts vēzis

Lietošana vienu reizi trīs nedēļās un vienu reizi nedēļā

Lietojot vienu reizi trīs nedēļās, ieteicamā piesātinošā Herceptin sākumdeva ir 8 mg/kg ķermeņa masas. Ieteicamā Herceptin balstdeva ar triju nedēļu starplaiku ir 6 mg/kg ķermeņa masas, sākot trīs nedēļas pēc piesātinošās devas.

Vienu reizi nedēļā lieto vienlaikus ar paklitakselu pēc ķīmijterapijas ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (piesātinošā sākumdeva 4 mg/kg, kam seko 2 mg/kg deva vienu reizi nedēļā).

Informāciju par lietošanu kombinētas ķīmijterapijas gadījumā skatīt 5.1. apakšpunktā.

Metastātisks kuņģa vēzis

Lietošana vienu reizi trīs nedēļās

Ieteicamā piesātinošā sākumdeva ir 8 mg/kg ķermeņa masas. Ieteicamā balstdeva ar trīs nedēļu starplaiku ir 6 mg/kg ķermeņa masas, sākot trīs nedēļas pēc piesātinošās devas.

Krūts vēzis un kuņģa vēzis

Ārstēšanas ilgums

Pacienti ar MKrV vai MKV ar Herceptin jāārstē līdz slimības progresēšanai. Pacienti ar AKrV ar Herceptin jāārstē 1 gadu vai līdz slimības recidīvam – atkarībā no tā, kas būs agrāk; ārstēšana ilgāk par vienu gadu, AKrV gadījumā nav ieteicama (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas mazināšana

Klīnisko pētījumu laikā Herceptin deva netika mazināta. Terapiju pacientiem var turpināt ķīmijterapijas izraisīta pārejoša kaulu smadzeņu nomākuma laikā, bet uzmanīgi jākontrolē, vai pacientiem šai laikā nerodas neitropēnijas izraisīti sarežģījumi. Informāciju par devas mazināšanu vai lietošanas atlikšanu, lietojot paklitakselu, docetakselu vai aromatāzes inhibitoru, lasiet šo ZA.

Ja kreisā kambara izsviedes frakcija (*left ventricular ejection fraction - LVEF*) procentuāli samazinās par ≥ 10 punktiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, UN kļūst mazāka par 50 %, terapija uz laiku jāpārtrauc un aptuveni triju nedēļu laikā vēlreiz jāizvērtē *LVEF*. Ja *LVEF* neuzlabojas vai vēl vairāk samazinās, vai arī radusies simptomātiska sastrēguma sirds mazspēja (SSM), nopietni jāapsver Herceptin lietošanas pārtraukšana, ja vien ieguvums konkrētam pacientam netiek uzskatīts, par lielāku nekā risks. Visi šādi pacienti jānosūta uz izmeklēšanu pie kardiologa un jāturpina novērot.

Aizmirstās devas

Ja pacients ir aizmirsis lietot Herceptin devu vienu nedēļu vai mazāk, pēc iespējas ātrāk jāievada parastā balstdeva (lietošana vienu reizi nedēļā: 2 mg/kg; lietošana vienu reizi trīs nedēļās: 6 mg/kg). Negaidiet līdz nākamajam plānotajam ciklam. Sekojošās balstdevas jāievada attiecīgi pēc 7 dienām vai 21 dienas atkarībā no tā, vai zāles lieto vienu reizi nedēļā vai vienu reizi trīs nedēļās.

Ja pacients ir aizmirsis lietot Herceptin devu ilgāk par vienu nedēļu, vēlreiz jāievada piesātinošā Herceptin deva apmēram 90 minūšu laikā (lietošana vienu reizi nedēļā: 4 mg/kg; lietošana vienu reizi trīs nedēļās: 8 mg/kg), cik drīz vien iespējams. Sekojošās Herceptin balstdevas (nedēļas grafiks: vienu reizi nedēļā; triju nedēļu grafiks: ik pēc 3 nedēļām) jāievada attiecīgi pēc 7 dienām vai 21 dienas atkarībā no tā, vai zāles lieto reizi nedēļā vai vienu reizi trīs nedēļās.

Īpašas grupas

Nav veikti pētījumi par farmakokinētiku gados vecākiem cilvēkiem un pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem. Populācijas farmakokinētikas analīzē nekonstatēja, ka vecums un pavājināta nieru darbība ietekmētu trastuzumaba izplatību.

Pediātriskā populācija

Herceptin nav piemērots lietošanai pediātriskajā populācijā.

Lietošanas veids

Herceptin piesātinošā deva jāievada 90 minūtes ilgās intravenozas infūzijas veidā. To nedrīkst ievadīt intravenozas strūkļas vai bolus injekcijas veidā. Herceptin intravenozā infūzija jāievada veselības aprūpes speciālistam, kurš ir sagatavots palīdzības sniegšanai anafilakses gadījumā, un jābūt pieejamam pirmās palīdzības komplektam. Vismaz sešas stundas pēc pirmās infūzijas sākšanas un divas stundas pēc nākamo infūziju sākšanas pacients jānovēro, vai nerodas noteikti simptomi, piemēram, drudzis un drebuļi, vai citi ar infūziju saistīti simptomi (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Lai panāktu šādu simptomu kontroli, iespējams, infūzija jāpārtrauc vai jāsamazina ievadīšanas ātrums. Pēc simptomu izzušanas infūziju var atsākt.

Ja pacients piesātinošo sākumdevu panesis labi, nākamās devas var ievadīt ar 30 minūtes ilgu infūziju.

Norādījumus par Herceptin intravenozi ievadāmās formas pagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret trastuzumabu, peles olbaltumiem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Smags elpas trūkums miera stāvoklī, kas radies progresējoša ļaundabīga audzēja komplikāciju dēļ, vai pacienti, kuriem nepieciešama papildus skābekļa terapija.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Zāļu izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē ievadīto zāļu tirdzniecības nosaukums un sērijas numurs.

HER2 noteikšana jāveic specializētā laboratorijā, kas var nodrošināt adekvātu izmeklēšanas metožu ticamību (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pašlaik nav pieejami klīnisko pētījumu dati par atkārtotu lietošanu pacientiem, ja tie iepriekš saņēmuši Herceptin adjuvantā terapijā.

Sirdsdarbības traucējumi

Vispārīgi apsvērumi

Ar Herceptin ārstētajiem pacientiem ir paaugstināts SSM (II–IV pakāpes saskaņā ar Ņujorkas Sirds slimību asociācijas (NYHA) klasifikāciju) vai asimptomātisku sirdsdarbības traucējumu risks. Šādi gadījumi ir novēroti pacientiem, kuri Herceptin saņēmuši monoterapijas veidā vai kombinācijā ar paklitakselu vai docetakselu, īpaši pēc antraciklīnus (doksorubicīnu vai epirubicīnu) saturošu ķīmijterapijas shēmu izmantošanas. Tie var būt vidēji smagi vai smagi un ir bijuši saistīti arī ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Turklāt jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus, kuriem ir paaugstināts sirds slimību risks, piemēram, hipertensija, dokumentēta koronāro artēriju slimība, SSM, LVEF < 55 % vai lielāks vecums.

Visiem pacientiem, kuriem paredzēta ārstēšana ar Herceptin, īpaši, ja viņi iepriekš lietojuši antraciklīnu un ciklofosfamīdu (AC), jāveic sākotnēja kardioloģiska izmeklēšana, kas ietver anamnēzi un fizikālu izmeklēšanu, elektrokardiogrāfiju (EKG), ehokardiogrāfiju un/vai daudzprojekciju (MUGA) skenēšanu, vai magnētiskās rezonanses izmeklējumu. Uzraudzība var palīdzēt atklāt pacientus, kuriem rodas sirdsdarbības traucējumi. Pirms ārstēšanas sākšanas veiktie sirds izmeklējumi terapijas laikā jāatkārto ik pēc trim mēnešiem un pēc terapijas pārtraukšanas – ik pēc sešiem mēnešiem 24 mēnešus pēc pēdējās Herceptin devas ievadīšanas. Pirms pieņemt lēmumu par ārstēšanu ar Herceptin, rūpīgi jāapsver risks un ieguvums.

Pamatojoties uz visu pieejamo datu populācijas farmakokinētikas analīzi, trastuzumabs var saglabāties asinsritē līdz 7 mēnešiem pēc Herceptin terapijas pārtraukšanas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem, kuri saņem antraciklīnus pēc Herceptin lietošanas pārtraukšanas, var būt paaugstināts sirdsdarbības traucējumu risks. Ja iespējams, ārstiem jāizvairās no antraciklīnu saturošas terapijas izmantošanas līdz 7 mēnešiem pēc Herceptin lietošanas pārtraukšanas. Ja tiek lietoti antraciklīni, rūpīgi jākontrolē pacienta sirdsdarbība.

Pacientiem, par kuriem pēc sākotnējā skrīninga ir radušās bažas par sirds un asinsvadu sistēmas traucējumiem, jāapsver formālas kardioloģiskas izmeklēšanas iespēja. Visiem pacientiem ārstēšanas laikā jākontrolē sirds funkcija (piemēram, ik pēc 12 nedēļām). Sirdsdarbības kontrole var palīdzēt apzināt pacientus, kuriem rodas sirds funkcijas traucējumi. Pacientiem, kuriem rodas asimptomātiski sirds funkcijas traucējumi, var būt lietderīga biežāka kontrole (piemēram, ik pēc 6–8 nedēļām). Ja pacientiem ir vērojama kreisā kambara funkcijas pastāvīga pavājināšanās, bet viņiem joprojām nav simptomu, ārstam jāapsver iespēja pārtraukt terapiju, ja nav novērots klīnisks ieguvums no Herceptin terapijas.

Herceptin lietošanas turpināšanas vai atsākšanas drošums pacientiem, kuriem ir sirdsdarbības traucējumi, nav prospektīvi pētīts. Ja LVEF salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem procentuāli samazinās par ≥ 10 punktiem UN zem 50%, ārstēšana jāatliek un aptuveni 3 nedēļu laikā jāveic atkārtota LVEF novērtēšana. Ja LVEF nav uzlabojusies vai ir vēl vairāk samazinājies vai ir radusies simptomātiska SSM, nopietni jāapsver iespēja pārtraukt Herceptin lietošanu, ja vien ieguvums konkrētam pacientam neatsver risku. Visi šādi pacienti jānosūta uz izmeklēšanu pie kardiologa un jānovēro.

Ja Herceptin terapijas laikā rodas simptomātiska sirds mazspēja, tā jāārstē ar standarta zālēm, kuras paredzētas SSM ārstēšanai. Vairumam pacientu, kuriem pivotālajos pētījumos radās SSM vai asimptomātiski sirdsdarbības traucējumi, stāvoklis uzlabojās pēc SSM standartterapijas, lietojot angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitorus vai angiotensīna receptoru blokatoru (ARB) un beta blokatorus. Vairumam pacientu ar kardioloģiskiem simptomiem un pierādītu klīnisko ieguvumu no ārstēšanas ar Herceptin terapija tika turpināta, un papildu klīniskas kardioloģiskās blakusparādības nenovēroja.

Metastātisks krūts vēzis

MKrV gadījumā nedrīkst vienlaicīgi kombinācijā lietot Herceptin un antraciklīnus.

Sirdsdarbības traucējumu risks saistībā ar Herceptin terapiju ir arī pacientiem ar MKrV, kuri antraciklīnus saņēmuši iepriekš, taču tas ir mazāks nekā Herceptin un antraciklīnu vienlaicīgas lietošanas gadījumā.

Agrīns krūts vēzis

Pacientiem ar AKrV sākotnēji veiktie kardioloģiskie izmeklējumi jāatkārto ik pēc 3 mēnešiem ārstēšanas laikā un ik pēc 6 mēnešiem pēc ārstēšanas pārtraukšanas, līdz pagājuši 24 mēneši kopš pēdējās Herceptin lietošanas reizes. Pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju ar antraciklīniem, ieteicama arī turpmāka uzraudzība, un izmeklējumi vienu reizi gadā jāveic līdz brīdim, kad pagājuši 5 gadi kopš pēdējās Herceptin lietošanas reizes, vai ilgāk, ja novērojama LVEF pastāvīga samazināšanās.

Pacienti, kuriem anamnēzē bija miokarda infarkts (MI), stenokardija, kuru nepieciešams ārstēt, esoša II–IV pakāpes (pēc NYHA klasifikācijas) SSM vai II–IV pakāpes (pēc NYHA klasifikācijas) SSM anamnēzē, LVEF < 55 %, cita kardiomiopātija, sirds aritmija, kuru nepieciešams ārstēt, klīniski nozīmīga sirds vārstuļu slimība, vāji kontrolēta hipertensija (pacientiem, kuriem bija ar standartterapijas palīdzību kontrolējama hipertensija bija atļauts piedalīties) un hemodinamiski nozīmīgs izsvīdums perikardā, tika izslēgti no pivotālajiem pētījumiem par Herceptin lietošanu AKrV adjuvantā un neoadjuvantā terapijā, tādēļ šādiem pacientiem ārstēšana ar Herceptin nav ieteicama.

Adjuvanta terapija

Adjuvantas terapijas gadījumā nedrīkst vienlaicīgi kombinācijā lietot Herceptin un antraciklīnus.

Pacientiem ar AKrV gadījumos, kad Herceptin bija ordinēts pēc ķīmijterapijas ar antraciklīnu saturošiem preparātiem, novēroto simptomātisko un asimptomātisko sirdsdarbības traucējumu sastopamība bija lielāka nekā tad, kad tika ordinētas docetaksela un karboplatīna shēmas bez antraciklīnu grupas līdzekļiem; turklāt gadījumos, kad Herceptin bija ordinēts vienlaikus ar taksāniem, minētie traucējumi bija izteiktāki nekā tad, kad tas bija ordinēts pēc taksānu lietošanas. Neatkarīgi no izmantotās terapijas shēmas, lielākā daļa simptomātisko sirdsdarbības traucējumu radās pirmo 18 mēnešu laikā. Vienā no trim veiktajiem pivotālajiem pētījumiem (BCIRG006, vidējais novērojumu perioda ilgums 5,5 gadi) pacientiem, kuriem pēc ārstēšanas ar antraciklīniem Herceptin bija ordinēts vienlaikus ar taksānu, tika novērota nepārtraukta simptomātisku sirdsdarbības traucējumu vai LVEF samazināšanās gadījumu kopējās sastopamības palielināšanās līdz pat 2,37 % salīdzinot ar 1 % divās kontroles grupās (antraciklīns kopā ar ciklofosfamīdu, kam sekoja taksāns un taksāns, karboplatīns un Herceptin).

Četros plašos adjuvantas terapijas pētījumos konstatētie sirdsdarbības traucējumu riska faktori ir lielāks vecums (> 50 gadu), maza sākotnējā LVEF (< 55 %) pirms vai pēc paklitaksela lietošanas sākuma, LVEF samazināšanās par 10–15 punktiem vai agrāka vai vienlaicīga asinsspiedienu pazeminošo zāļu lietošana. Pacientiem, kuri saņēma Herceptin pēc adjuvantās ķīmijterapijas beigām, sirdsdarbības traucējumu risks bija saistīts ar lielāku kopējo pirms Herceptin lietošanas sākšanas ievadīto antraciklīnu devu un ķermeņa masas indeksu (KMI), kas lielāks par 25 kg/m².

Neoadjuvanta-adjuvanta terapija

Pacientiem ar AKrV, kuriem ir piemērota neoadjuvanta-adjuvanta terapija, Herceptin vienlaicīgi ar antraciklīniem jālieto tikai pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju, un tikai ar mazu devu antraciklīnu shēmām, t.i., ja maksimālā kumulatīvā doksorubicīna deva ir 180 mg/m² vai epirubicīna deva ir 360 mg/m².

Ja pacienti neoadjuvantas terapijas ietvaros ir vienlaicīgi ārstēti ar antraciklīniem mazās devās (pilnu kursu) un Herceptin, nekādu papildu citotoksisku ķīmijterapiju pēc operācijas nedrīkst nozīmēt. Citos

gadījumos par nepieciešamību papildus izmantot citotoksisku ķīmijterapiju jālemj, ņemot vērā individuālos faktorus.

Šobrīd pieredze par vienlaicīgu trastuzumaba lietošanu ar mazu antraciklīnu devu shēmu ir ierobežota ar divu pētījumu rezultātiem (MO16432 un BO22227).

Pivotālā pētījumā MO16432, Herceptin tika lietots kopā ar neoadjuvantu ķīmijterapiju, kas saturēja trīs doksorubicīna ciklus (kopējā deva bija 180 mg/m²).

Simptomātisku sirdsdarbības traucējumu sastopamība Herceptin grupā bija 1,7 %.

Pivotālais pētījums BO22227 bija plānots, lai pierādītu, ka ārstēšana ar Herceptin subkutāno zāļu formu nedod sliktākus rezultātus kā ārstēšana ar Herceptin intravenozo zāļu formu, ņemot vērā apvienotos primāros FK un efektivitātes mērķa kritērijus (attiecīgi trastuzumaba C_{trough} pirms zāļu devas lietošanas 8. ciklā un pCR līmenis plānveida operācijā) (skatīt 5.1. apakšpunktu Herceptin subkutānās zāļu formas zāļu aprakstā). Pivotālajā pētījumā BO22227 Herceptin lietoja vienlaikus ar neoadjuvantu ķīmijterapiju, kas saturēja četrus epirubicīna ciklus (kopējā deva 300mg/m²); mediānais novērošanas ilgums vairāk par 70 mēnešiem, sirds mazspējas/sastrēguma sirds mazspējas biežums Herceptin intravenozās zāļu formas lietotāju grupā bija 0,3%.

Klīniskā pieredze, lietojot pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, ir ierobežota.

Ar infūziju saistītas reakcijas (ISR) un paaugstināta jutība

Ir saņemti ziņojumi par nopietnām ar Herceptin infūziju saistītām reakcijām: tai skaitā elpas trūkumu, hipotensiju, sēkšanu, hipertensiju, bronhu spazmām, supraventrikulāru tahiaritmiju, samazinātu skābekļa piesātinājumu, anafilaksi, respiratoru distresu, nātreni un angioedēmu tūsku (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šo traucējumu risku var mazināt premedikācija. Vairums šo blakusparādību radās 2,5 stundu laikā pēc pirmās infūzijas sākšanas. Ja rodas ar infūziju saistīta reakcija, zāļu ievadīšana jāpārtrauc vai jāsamazina infūzijas ātrums un pacients jānovēro, līdz izzūd visi novērotie simptomi (skatīt 4.2. apakšpunktu). Šos simptomus iespējams novērst ar analgētisko vai pretvājā līdzekļu (piemēram, meperidīna vai paracetamola) vai antihistamīna līdzekļu (piemēram, difenhidramīna) palīdzību. Vairumam pacientu simptomi izzuda un vēlāk tika veiktas nākamās Herceptin infūzijas. Nopietnu reakciju gadījumā veiksmīgi izmantota atbalsta terapija, piemēram, skābeklis, beta agonisti un kortikosteroīdi. Retos gadījumos šīs reakcijas bijušas saistītas ar klīnisko norisi, kas beigusies letāli. Palielināts letālas infūzijas reakcijas risks var būt pacientiem, kuriem ir progresējoša vēža komplikāciju un blakusslimību izraisīts elpas trūkums miera stāvoklī. Tādēļ šo pacientu terapijā Herceptin izmantot nedrīkst (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ziņots arī par sākotnēju uzlabošanos, kam seko klīniskā stāvokļa pasliktināšanās, kā arī par aizkavētām reakcijām ar strauju klīnisko pasliktināšanos. Nāve iestājusies dažu stundu un līdz vienas nedēļas laikā pēc infūzijas. Ļoti retos gadījumos infūzijas izraisītas reakcijas un pulmonāli simptomi pacientiem sākušies vairāk nekā sešas stundas pēc Herceptin infūzijas sākšanas. Pacienti jābrīdina, ka iespējama šāda vēlīna blakusparādību sākšanas, un jānorāda, ka šādu simptomu rašanās gadījumā viņiem jāsaazinās ar savu ārstu.

Plaušu reakcijas

Lietojot Herceptin pēc reģistrācijas, ziņots par smagām plaušu reakcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs reakcijas dažkārt ir beigušās letāli. Turklāt ziņots arī par intersticiālu plaušu slimību, arī infiltrātiem plaušās, akūtu respiratoru distresa sindromu, pneimoniju, pneimonītu, izsvīdumu pleirā, respiratoru distresu, akūtu plaušu tūsku un elpošanas mazspēju. Ar intersticiālu plaušu slimību saistīti riska faktori ir iepriekš saņemta vai vienlaicīga ārstēšana ar citiem pretvēža līdzekļiem, par kuriem zināms, ka tie rada risku, piemēram, taksāniem, gemcitabīnu, vinorelbīnu un staru terapiju. Šīs reakcijas var rasties kā daļa no infūzijas izraisītas reakcijas vai sākties vēlīni. Pacientiem, kuriem progresējošas ļaundabīgas slimības un blakusslimību dēļ rodas elpas trūkums miera stāvoklī, var būt palielināts plaušu blakusparādību risks. Tādēļ šos pacientus nedrīkst ārstēt ar Herceptin (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Jāpievērš uzmanība, vai nerodas pneimonīts, īpaši pacientiem, kuri tiek vienlaikus ārstēti ar taksāniem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Oficiāli zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti. Klīniski nozīmīga mijiedarbība starp Herceptin un klīniskos pētījumos vienlaikus lietotām zālēm nav novērota.

Trastuzumaba ietekme uz citu pretaudzēju līdzekļu farmakokinētiku

BO15935 un M77004 pētījumu sievietēm ar HER2 pozitīvu metastātisku krūts vēzi farmakokinētikas dati liecināja, ka paklitaksela un doksorubicīna (un to nozīmīgāko metabolītu – 6- α hidroksilpaklitaksela (POH) un doksorubicinola (DOL)) kopējā iedarbība trastuzumaba klātbūtnē (attiecīgi 8 mg/kg vai 4 mg/kg i.v. piesātinošā deva, kurai seko attiecīgi 6 mg/kg vienu reizi trīs nedēļās i.v. vai 2 mg/kg vienu reizi nedēļā i.v.) nemainījās.

Tomēr trastuzumabs var palielināt viena doksorubicīna metabolīta (7-dezoksi-13 dihidro-doksorubicinona, D7D) kopējo iedarbību. D7D bioloģiskā darbība un šī metabolīta ietekmes palielināšanās klīniskā nozīme nebija skaidra.

JP16003 pētījuma, kas bija vienas grupas Herceptin (4 mg/kg i.v. piesātinošā deva un 2 mg/kg nedēļā i.v.) un docetaksela (60 mg/m² i.v.) pētījums japāņietēm ar HER2 pozitīvu metastātisku krūts vēzi, dati liecināja, ka vienlaicīga Herceptin lietošana neietekmēja docetaksela vienas devas farmakokinētiku. JP19959 pētījums bija BO18255 (ToGA) apakšpētījums, veikts vīriešu un sieviešu kārtas japāņu pacientiem ar progresējošu kuņģa vēzi, lai pētītu kapecitabīna un cisplatīna farmakokinētiku, tos lietojot kopā ar Herceptin vai bez tā. Šī apakšpētījuma rezultāti liecina, ka kapecitabīna bioloģiski aktīvo metabolītu (piemēram, 5-FU) kopējo iedarbību vienlaicīga cisplatīna vai vienlaicīga cisplatīna kopā ar Herceptin lietošana neietekmē. Tomēr paša kapecitabīna koncentrācija un eliminācijas pusperiods palielinājās, to kombinējot ar Herceptin. Dati arī liecina, ka cisplatīna farmakokinētiku vienlaicīga kapecitabīna vai kapecitabīna kopā ar Herceptin lietošana neietekmēja cisplatīna farmakokinētiku.

Farmakokinētikas dati no pētījuma H4613g/GO01305, kurā piedalījās pacienti ar metastātisku vai lokāli progresējošu neoperējamu HER2 pozitīvu vēzi liecināja, ka trastuzumabs neietekmē karboplatīna FK.

Pretaudzēju līdzekļu ietekme uz trastuzumaba farmakokinētiku

Salīdzinot simulētu trastuzumaba koncentrāciju serumā pēc Herceptin monoterapijas (4 mg/kg piesātinošā deva/2 mg/kg vienu reizi nedēļā i.v.) un japāņietēm ar HER2 pozitīvu metastātisku krūts vēzi (JP16003 pētījums) novēroto koncentrāciju serumā, netika atklāti nekādi pierādījumi par vienlaicīgi lietota docetaksela FK ietekmi uz trastuzumaba farmakokinētiku.

Salīdzinot FK rezultātus divos 2. fāzes pētījumos (BO15935 un M77004) un vienā 3. fāzes pētījumā (H0648g), kuros pacienti tika vienlaicīgi ārstēti ar Herceptin un paklitakselu, un divos 2. fāzes pētījumos, kuros Herceptin lietoja monoterapijā (W016229 un MO16982) sievietēm ar HER2 pozitīvu metastātisku krūts vēzi, redzams, ka individuālā un vidējā trastuzumaba minimālā koncentrācija serumā bija atšķirīga gan katrā pētījumā, gan starp pētījumiem, taču nebija skaidri izteiktas vienlaicīgi lietotā paklitaksela ietekmes uz trastuzumaba farmakokinētiku. Salīdzinot trastuzumaba FK datus no pētījuma M77004, kurā sievietes ar HER2 pozitīvu MKV vienlaicīgi tika ārstētas ar Herceptin, paklitakselu un doksorubicīnu, ar trastuzumaba FK datiem no pētījumiem, kurā Herceptin lietoja monoterapijas veidā (H0649g) vai kombinācijā ar antraciklīnu un ciklofosfamīdu vai paklitakselu (pētījums H0648g), nekonstatēja doksorubicīna un paklitaksela ietekmi uz trastuzumaba farmakokinētiku.

Farmakokinētikas dati no pētījuma H4613g/GO01305 liecināja, ka karboplatīns neietekmē trastuzumaba FK.

Vienlaicīga anastrozola lietošana neietekmēja trastuzumaba farmakokinētiku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka ārstēšanas laikā ar Herceptin un vēl 7 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas izmantot efektīvus kontracepcijas līdzekļus (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Grūtniecība

Reprodukcijas pētījumi tika veikti ar *Cynomolgus* sugas pērtiķiem, lietojot pat 25 reizes lielākas devas nekā Herceptin intravenozi ievadāmās formas nedēļas balstdeva (2 mg/kg) cilvēkam, un tajos neatklāja auglības pavājināšanos vai kaitīgu ietekmi uz augli. Novēroja, ka trastuzumabs šķērso placentu agrīnā (20. – 50. grūtniecības dienā) un vēlīnā (120. – 150. grūtniecības dienā) augļa attīstības periodā. Nav zināms, vai Herceptin var ietekmēt reproduktīvo spēju. Tā kā dzīvnieku reprodukcijas pētījumu rezultāti nevar vienmēr paredzēt cilvēku atbildes reakciju, jāizvairās no Herceptin lietošanas grūtniecības laikā, ja vien gaidāmais terapijas guvums mātei neaizņemas iespējamo risku auglim.

Pēc reģistrācijas uzraudzības laikā, grūtniecēm, kas saņēmušas Herceptin, ziņots par augļa nieru augšanas un/vai funkciju traucējumu gadījumiem saistībā ar oligohidramniju dažreiz saistītiem ar letālu plaušu hipoplāziju auglim. Sievietēm, kurām iestājas grūtniecība, jāpaskaidro iespējamais kaitējums auglim. Ja grūtniece tiek ārstēta ar Herceptin vai, ja pacientei iestājas grūtniecība Herceptin lietošanas laikā vai 7 mēnešu laikā pēc pēdējās Herceptin devas lietošanas, vēlams stingra multidisciplināras komandas uzraudzība.

Barošana ar krūti

Pētījumā ar *Cynomolgus* sugas pērtiķiem, grūsnības periodā no 120. līdz 150. dienai lietojot 25 reizes lielākas devas nekā Herceptin intravenozi ievadāmās formas nedēļas balstdeva (2 mg/kg) cilvēkam, konstatēja, ka trastuzumabs izdalās mātes pienā pēc atnešanās. Pakļaušana zāļu iedarbībai *in utero* un trastuzumaba klātbūtne jaundzimušu pērtiķu serumā neizraisīja kaitīgu ietekmi uz to augšanu vai attīstību no dzimšanas līdz 1 mēneša vecumam. Nav zināms, vai cilvēkam trastuzumabs izdalās mātes pienā. Tā kā cilvēka IgG1 izdalās mātes pienā, un zāļu iespējamā kaitīgā ietekme uz zīdaiņiem nav zināma, sievietes nedrīkst zīdīt bērnu Herceptin terapijas laikā un 7 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas.

Fertilitāte

Dati par fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Herceptin nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšanas laikā ar Herceptin var rasties reibonis un miegainība (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem radušies ar infūziju saistīti simptomi (skatīt 4.4. apakšpunktu), jāiesaka izvairīties no transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas, kamēr simptomi nav izzuduši.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Līdz šim nopietnākās un/vai biežāk ziņotās ar Herceptin (intravenozi un subkutāni ievadāmo formu) lietošanu saistītās blakusparādības ir sirds darbības traucējumi, ar infūziju saistītas reakcijas, hematotoksicitāte (īpaši neitropēnija), infekcijas un nevēlamās blakusparādības plaušās.

Blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Šajā apakšpunktā izmantots šāds sastopamības biežuma iedalījums: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $<1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $<1/1000$), ļoti reti ($<1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabulā norādītas blakusparādības, par kurām ziņots saistībā ar intravenozi ievadāmo Herceptin monoterapiju vai lietošanu kombinācijā ar ķīmijterapiju pivotālos pētījumos un pēcreģistrācijas apstākļos.

Norādītais blakusparādību biežums pamatojas uz lielāko procentuālo biežumu, par kādu ziņots pivotālos pētījumos. Pēcreģistrācijas periodā ziņotās blakusparādības ir arī iekļautas 1. tabulā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pivotālos klīniskajos pētījumos un pēc zāļu reģistrācijas, lietojot intravenozi ievadāmo Herceptin monoterapijā vai kombinācijā ar ķīmijterapiju (n = 8386)

Orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādība	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Infekcija	Ļoti bieži
	Nazofaringīts	Ļoti bieži
	Neitropēniska sepse	Bieži
	Cistīts	Bieži
	Gripa	Bieži
	Sinusīts	Bieži
	Ādas infekcija	Bieži
	Rinīts	Bieži
	Augšējo elpceļu infekcija	Bieži
	Urīnceļu infekcija	Bieži
	Faringīts	Bieži
	Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Ļaundabīga audzēja progresēšana
Jaunveidojuma progresēšana		Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Febrilā neitropēnija	Ļoti bieži
	Anēmija	Ļoti bieži
	Neitropēnija	Ļoti bieži
	Samazināts leukocītu skaits/leikopēnija	Ļoti bieži
	Trombocitopēnija	Ļoti bieži
	Hipoprotrombinēmija	Nav zināms
	Imūnā trombocitopēnija	Nav zināms
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība	Bieži
	+ Anafilaktiska reakcija	Reti
	+ Anafilaktiskais šoks	Reti
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ķermeņa masa/novājēšana	Ļoti bieži
	Anoreksija	Ļoti bieži
	Tumora līzes sindroms	Nav zināms
	Hiperkaliēmija	Nav zināms
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Ļoti bieži
	Trauksme	Bieži
	Depresija	Bieži

Orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādība	Biežums
Nervu sistēmas traucējumi	¹ Trīce	Ļoti bieži
	Reibonis	Ļoti bieži
	Galvassāpes	Ļoti bieži
	Parestēzija	Ļoti bieži
	Disgeizija	Ļoti bieži
	Perifērā neiropātija	Bieži
	Hipertonija	Bieži
	Miegainība	Bieži
Acu bojājumi	Konjunktivīts	Ļoti bieži
	Pastiprināta asarošana	Ļoti bieži
	Sausas acis	Bieži
	Papillas tūska	Nav zināms
	Tīklenes asiņošana	Nav zināms
Ausu un labirinta bojājumi	Kurlums	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	¹ Pazemināts asinsspiediens	Ļoti bieži
	¹ Paaugstināts asinsspiediens	Ļoti bieži
	¹ Neregulāra sirdsdarbība	Ļoti bieži
	¹ Sirds plandīšanās	Ļoti bieži
	Samazināta izsviedes frakcija*	Ļoti bieži
	⁺ Sirds mazspēja (sastrēguma)	Bieži (2 %)
	⁺¹ Supraventrikulāra tahiaritmija	Bieži
	Kardiomiopātija	Bieži
	¹ Sirdsklauves	Bieži
	Perikarda izsvīdums	Retāk
	Kardiogēns šoks	Nav zināms
	Galopa ritms	Nav zināms
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Karstuma viļņi	Ļoti bieži
	⁺¹ Hipotensija	Bieži
	Vazodilatācija	Bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	^{**} Elpas trūkums	Ļoti bieži
	Klepus	Ļoti bieži
	Deguna asiņošana	Ļoti bieži
	Rinoreja	Ļoti bieži
	⁺ Pneimonija	Bieži
	Astma	Bieži
	Plaušu bojājumi	Bieži
	⁺ Izsvīdums pleirā	Bieži
	⁺¹ Sēkšana	Retāk
	Pneimonīts	Retāk
	⁺ Plaušu fibroze	Nav zināms
	⁺ Respirators distress	Nav zināms
	⁺ Elpošanas nepietiekamība	Nav zināms
	⁺ Plaušu infiltrāts	Nav zināms
	⁺ Akūta plaušu tūska	Nav zināms
	⁺ Akūts respiratorā distresa sindroms	Nav zināms
	⁺ Bronhu spazmas	Nav zināms
	⁺ Hipoksija	Nav zināms
	⁺ Samazināts skābekļa piesātinājums	Nav zināms
	Balsenes tūska	Nav zināms
	Ortopnoja	Nav zināms
	Plaušu tūska	Nav zināms
	Intersticiāla plaušu slimība	Nav zināms

Orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādība	Biežums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži
	Vemšana	Ļoti bieži
	Slikta dūša	Ļoti bieži
	¹ Lūpu pietūkums	Ļoti bieži
	Sāpes vēderā	Ļoti bieži
	Dispepsija	Ļoti bieži
	Aizcietējums	Ļoti bieži
	Stomatīts	Ļoti bieži
	Hemoroidi	Bieži
	Sausa mute	Bieži
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Hepatocelulārs bojājums	Bieži
	Hepatīts	Bieži
	Aknu jutīgums	Bieži
	Dzelte	Reti
Ādas un zemādas audu bojājumi	Eritēma	Ļoti bieži
	Izsitumi	Ļoti bieži
	¹ Sejas tūska	Ļoti bieži
	Alopēcija	Ļoti bieži
	Nagu bojājumi	Ļoti bieži
	Plaukstu-pēdu eritrodizestēzijas sindroms	Ļoti bieži
	Pinnes	Bieži
	Sausa āda	Bieži
	Ekhimoze	Bieži
	Hiperhidroze	Bieži
	Makulopapulozi izsitumi	Bieži
	Nieze	Bieži
	Onihoklāze	Bieži
	Dermatīts	Bieži
	Nātrene	Retāk
Angioedēma	Nav zināms	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija	Ļoti bieži
	¹ Muskuļu stīvums	Ļoti bieži
	Mialģija	Ļoti bieži
	Artrīts	Bieži
	Muguras sāpes	Bieži
	Kaulu sāpes	Bieži
	Muskuļu spazmas	Bieži
	Kakla sāpes	Bieži
	Sāpes ekstremitātēs	Bieži
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Nieru darbības traucējumi	Bieži
	Membranozs glomerulonefrīts	Nav zināms
	Glomerulonefropātija	Nav zināms
	Nieru mazspēja	Nav zināms
Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā	Oligohidramnijs	Nav zināms
	Nieru hipoplāzija	Nav zināms
	Plaušu hipoplāzija	Nav zināms
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Krūšu iekaisums/mastīts	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija	Ļoti bieži
	Sāpes krūtīs	Ļoti bieži
	Drebuļi	Ļoti bieži
	Nogurums	Ļoti bieži

Orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādība	Biežums
	Gripai līdzīgi simptomi	Ļoti bieži
	Ar infūziju saistīta reakcija	Ļoti bieži
	Sāpes	Ļoti bieži
	Drudzis	Ļoti bieži
	Ģlotādas iekaisums	Ļoti bieži
	Perifēra tūska	Ļoti bieži
	Savārgums	Bieži
	Tūska	Bieži
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Sasitums	Bieži

+ Norādītas blakusparādības, par ko ziņots saistībā ar letālu iznākumu.

! Norādītas blakusparādības, par ko ziņots galvenokārt saistībā ar reakcijām pret infūziju. Šīm blakusparādībām specifiskais daudzums procentos nav pieejams.

* novērota kombinētas terapijas laikā pēc antraciklīnu lietošanas un lietojot kombinācijā ar taksāniem.

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Sirdsdarbības traucējumi

Sastrēguma sirds mazspēja (II–IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) ir bieža blakusparādība, kas saistīta ar Herceptin lietošanu un tikusi saistīta ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ar Herceptin ārstētajiem pacientiem ir novērotas sirdsdarbības traucējumu pazīmes un simptomi, piemēram, elpas trūkums, ortopnoja, klepus pastiprināšanās, plaušu tūska, S3 galopa ritms vai samazināta kambaru izsviedes frakcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Trīs pivotālos klīniskos pētījumos par adjuvantu Herceptin lietošanu kombinācijā ar ķīmijterapiju 3./4. smaguma pakāpes sirdsdarbības traucējumu (jo īpaši simptomātiskas sastrēguma sirds mazspējas) gadījumu sastopamība bija līdzīga tai, kāda novērota pacientiem, kuri saņēma tikai ķīmijterapiju (t.i., nesaņēma Herceptin) un pacientiem, kuriem Herceptin bija lietots pēc taksāna (0,3–0,4 %). Pacientiem, kuri Herceptin saņēma vienlaikus ar taksānu, šī sastopamība bija vislielākā (2,0 %). Pieredze par vienlaicīgu Herceptin lietošanu ar mazu antraciklīna devu shēmu neoadjuvantas terapijas ietvaros ir ierobežota (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja Herceptin ievadīja pēc adjuvantas ķīmijterapijas pabeigšanas, III–IV pakāpes sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas novēroja 0,6 % pacientu viena gada grupā pēc vidēji 12 mēnešu novērošanas. Pētījumā BO16348 pēc vidēji 8 gadu novērošanas smagas SSM (III vai IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) sastopamība Herceptin 1 gada terapijas grupā bija 0,8 %, un vieglas simptomātiskas un asimptomātiskas kreisā kambara disfunkcijas rādītājs bija 4,6 %.

Smaga SSM (ko definēja kā vismaz divas secīgi iegūtas *LVEF* vērtības ≥ 50 % pēc gadījuma) bija atgriezeniska 71,4 % ar Herceptin ārstēto pacientu. Viegla simptomātiska vai asimptomātiska kreisā kambara disfunkcija bija atgriezeniska 79,5 % pacientu. Aptuveni 17 % ar sirdsdarbības traucējumiem saistīto gadījumu konstatēja pēc Herceptin terapijas beigām.

Pivotālos metastātiska vēža ārstēšanas pētījumos par pēc intravenozi ievadīta Herceptin un paklitaksela kombinācijas lietošanas sirdsdarbības traucējumu sastopamība bija 9–12 % salīdzinājumā ar 1–4 % paklitaksela monoterapijas gadījumā. Monoterapijas gadījumā šī sastopamība bija 6–9 %. Augstāko sirdsdarbības traucējumu rādītāji (27 %) novēroja pacientiem, kuri Herceptin saņēma vienlaikus ar antraciklīniem/ciklofosfamīdu, un tas bija – ievērojami biežāk nekā pacientiem, kuri saņēma tikai antraciklīnus/ciklofosfamīdu (7–10 %). Nākamajā pētījumā, kura laikā tika prospektīvi kontrolēta sirdsdarbība, Herceptin un docetakselu saņēmušajiem pacientiem simptomātiskas SSM sastopamība bija 2,2 %, salīdzinot ar 0 % pacientiem, kuri docetakselu bija saņēmuši monoterapijas veidā. Vairumam (79 %) pacientu, kuriem šajos pētījumos radās sirdsdarbības traucējumi, stāvoklis uzlabojās pēc SSM standartterapijas.

Infūzijas izraisītas reakcijas, alerģijai līdzīgas reakcijas un paaugstināta jutība

Tiek lēsts, ka aptuveni 40 % Herceptin terapiju saņēmušo pacientu, radīsies kāda veida ar infūziju saistīta reakcija. Taču vairums ar infūziju saistīto reakciju pēc intensitātes ir vieglas vai vidēji smagas (NCI-CTC novērtēšanas sistēma), un tām raksturīga tendence rasties terapijas sākumposmā, t.i., pirmās, otrās un trešās infūzijas laikā, bet nākamo infūziju laikā to biežums mazinās. Reakcijas ietvēra drebuļus, drudzi, elpas trūkumu, hipotensiju, sēkšanu, bronhu spazmas, tahikardiju, samazinātu asiņu piesātinājumu ar skābekli, respiratoru distresu, izsitumus, sliktu dūšu, vemšanu un galvassāpes (skatīt 4.4. apakšpunktu). Dažādos pētījumos ar infūziju saistīto visu smaguma pakāpju reakciju sastopamība atšķīrās atkarībā no indikācijas, datu apkopošanas metodes un tā, vai trastuzumabu lietoja vienlaikus ar ķīmijterapiju vai monoterapijas veidā.

Var rasties, parasti pirmās vai otrās Herceptin infūzijas laikā, smagas anafilaktiskas reakcijas, kuru gadījumā nepieciešama neatliekama papildu terapija (skatīt 4.4. apakšpunktu), un tās ir bijušas saistītas ar letālu iznākumu.

Atsevišķos gadījumos ir novērotas anafilaktoīdas reakcijas.

Hematotoksicitāte

Ļoti bieži radusies febrilā neitropēnija, leukopēnija, anēmija, trombocitopēnija un neitropēnija. Hipoprotrombinēmijas biežums nav zināms. Neitropēnijas risks var būt nedaudz augstāks, ja trastuzumabu nozīmē kopā ar docetakselu pēc ārstēšanas ar antraciklīniem.

Plaušu reakcijas

Herceptin lietošanas laikā rodas smagas plaušu blakusparādības, un tās ir bijušas saistītas ar letālu iznākumu. Tās ir, bet ne tikai, infiltrāts plaušās, akūts respiratorā distresa sindroms, pneimonija, pneimonīts, izsvīdums pleiras telpā, respirators distress, akūta plaušu tūska un elpošanas nepietiekamība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sīkāka informācija par riska mazināšanas pasākumiem, kas atbilst ES Riskvadības plānam, ir sniegta 4.4. apakšpunktā Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā.

Imunogenitāte

Neoadjuvantas-adjuvantas EBC pētījumā (BO22227), mediānais novērošanas ilgums vairāk par 70 mēnešiem, 10,1% (30/296) pacientiem, kas saņēma intravenozi lietojamo Herceptin, izveidojās antivielas pret trastuzumabu. Pēc sākotnējā izmeklējuma ņemtajos paraugos neitralizējošas antivielas pret trastuzumabu atklāja 2 no 30 pacientiem grupā, kurā lietoja Herceptin intravenozo zāļu formu.

Šo antivielu klīniskā nozīme nav zināma. Anti-trastuzumaba antivielas neietekmēja intravenozi lietojamā Herceptin farmakokinētiku, efektivitāti (kas noteikta pēc pierādītas patoloģijas pilnīgas atbildes reakcijas [*pathological Complete Response* – pCR] un dzīvildzi bez notikuma [*event free survival* – EFS]) un drošumu, kas noteikts pēc reakciju, kas saistīts ar zāļu ievadīšanu (ISR), rašanās.

Imunogenitātes dati saistībā ar Herceptin lietošanu kuņģa vēža ārstēšanai nav pieejami.

Pāreja no ārstēšanas ar intravenozo Herceptin zāļu formu uz subkutāno Herceptin zāļu formu un otrādi

Pētījumā MO22982 tika pētīta pāreja no intravenozās Herceptin zāļu formas uz subkutāno Herceptin zāļu formu, un primārais mērķis bija novērtēt pacientu izvēli par labu intravenozam vai subkutānam trastuzumaba ievadīšanas veidam. Šajā pētījumā tika pētītas 2 grupas (vienā izmantoja subkutāno zāļu formu flakonā, bet otrā — subkutāno zāļu formu ievadīšanas sistēmā), izmantojot krustenisku 2 grupu dizainu 488 pacientiem, kuri tika randomizēti, lai saņemtu vienu no divām dažādām Herceptin terapijas secībām vienu reizi trīs nedēļās (i.v. [1.-4. cikls] → s.c. [5.-8. cikls] vai s.c. [1.-4. cikls] → i.v. [5.-8. cikls]). Pacienti vai nu nebija iepriekš saņēmuši Herceptin i.v. terapiju (20,3%), vai arī bija iepriekš saņēmuši Herceptin i.v. (79,7%). Saistībā ar i.v. → s.c. secību (apvienojot subkutānās zāļu formas flakonā un subkutānās zāļu formas ievadīšanas sistēmā grupas) aprakstītie visu smaguma pakāpju nevēlamu blakusparādību rādītāji pirms pārejas (1.-4. ciklā) un pēc pārejas (5.-8. ciklā) bija attiecīgi 53,8%, salīdzinot ar 56,4%. Saistībā ar s.c. → i.v. secību (apvienojot subkutānās zāļu formas flakonā un subkutānās zāļu formas ievadīšanas sistēmā grupas) aprakstītie visu smaguma pakāpju nevēlamu blakusparādību rādītāji pirms un pēc pārejas bija attiecīgi 65,4%, salīdzinot ar 48,7%.

Būtisku blakusparādību, 3. pakāpes blakusparādību un ārstēšanas pārtraukšanas rādītājs blakusparādību dēļ pirms pārejas (1.-4. cikls) bija neliels (<5%) un līdzīgs rādītājam pēc pārejas (5.-8. cikls). Netika ziņots par 4. vai 5. pakāpes blakusparādībām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem cilvēkam veiktos klīniskos pētījumos. Klīniskajos pētījumos, lietojot Herceptin monoterapijā, neizmantoja par 10 mg/kg lielākas reizes devas; klīniskajā pētījumā, pacientiem ar metastātisku kuņģa vēzi, ir pētīta 10 mg/kg balstdevas lietošana vienreiz trijās nedēļās pēc tam, kad ir ievadīta 8 mg/kg piesātinoša deva. Līdz šim līmenim devas panesa labi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas ATĶ kods L01XC03

Trastuzumabs ir rekombinanta humanizēta IgG1 monoklonāla anti viela pret cilvēka epidermālā augšanas faktora receptoru 2 (HER2). Pārmērīga HER2 ekspresija novērota 20 – 30 % primāru krūts vēžu. Pozitīva HER2 biežuma pētījumi kuņģa vēža (KV) gadījumā, izmantojot imūnhistoķīmisku (IHĶ) izmeklēšanu un fluorescences *in situ* hibridizācijas (FISH) vai hromogēniskās *in situ* hibridizācijas (CISH) metodi, liecina, ka pozitīva HER2 biežums plaši atšķiras no 6,8 % līdz 34 %, izmantojot IHĶ, un 7,1 % līdz 42,6 %, izmantojot FISH. Pētījumi rāda, ka pacientiem, kuru krūts vēzim ir pārmērīga HER2 ekspresija, saīsinās dzīvildze bez slimības izpausmēm, salīdzinot ar pacientiem, kuru audzējiem nav pārmērīgas HER2 ekspresijas. Receptora ekstracelulārā daļa (ECD, p105) var nokļūt asinsritē, un to var noteikt seruma paraugos.

Darbības mehānisms

Trastuzumabs ar izteiktu afinitāti un specifiskumu saistās pie IV apakšdomēna, HER2 ekstracelulārā domēna jukstamembrānas apvidus. Trastuzumabs, saistoties pie HER2, nomāc no ligandiem neatkarīgu HER2 signālu pārvadi un novērš šī ekstracelulārā domēna proteolītisku šķelšanos, kas ir HER2 aktivācijas mehānisms. Tādējādi gan *in vitro* raudzēs, gan pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka trastuzumabs nomāc to cilvēka audzēju šūnu proliferāciju, kam ir pārmērīga HER2 ekspresija. Turklāt trastuzumabs ir spēcīgs antivielu atkarīgās šūnu mediētās citotoksicitātes (AAŠC) mediators. *In vitro* pierādīts, ka trastuzumaba mediēta AAŠC veiksmīgāk izpaužas pret vēža šūnām ar pārmērīgu HER2 ekspresiju, salīdzinot ar vēža šūnām, kam nav pārmērīgas HER2 ekspresijas.

HER2 pārmērīgas ekspresijas vai HER2 gēna kopiju skaita palielināšanās noteikšana

HER2 pārmērīgas ekspresijas un HER2 gēna kopiju skaita palielināšanās noteikšana krūts vēža gadījumā

Herceptin drīkst lietot tikai tiem pacientiem, kuriem ir audzēji ar pārmērīgu HER2 ekspresiju vai palielinātu HER2 gēna kopiju skaitu, kas noteikta ar precīzu un apstiprinātu pārbaudi. HER2 pārmērīga ekspresija jānosaka, lietojot fiksētu audzēju bloku imūnhistoķīmiskus (IHĶ) izmeklējumus (skatīt 4.4. apakšpunktu). HER2 gēna kopiju skaita palielināšanās jānosaka, lietojot fluorescences *in situ* hibridizācijas (FISH) vai hromogēniskās *in situ* hibridizācijas (CISH) metodi, vai fiksētu audzēju bloku izmeklējumus. Pacienti ir piemēroti ārstēšanai ar Herceptin, ja viņiem ir pārmērīga HER2 ekspresija, kas imūnhistoķīmiski novērtēta ar 3+ pakāpi, vai pozitīvs FISH vai CISH rezultāts.

Lai iegūtu precīzus un izmantojamus rezultātus, izmeklēšana jāveic specializētās laboratorijās, kas var nodrošināt ticamību izmeklēšanas procedūrām.

Imūnhistoķīmiski krāsoto preparātu vērtēšanas sistēma ir aprakstīta 2. tabulā.

2. tabula. Ieteicamā imūnhistoķīmiski krāsoto preparātu vērtēšanas sistēma krūts vēža gadījumā

Rezultāts	Preparāta krāsojums	HER2 pārmērīgas ekspresijas novērtējums
0	Iekrāsošanos nenovēro vai membrānu iekrāsošanos konstatē < 10 % audzēja šūnu	Negatīva
1+	Vāju/ tikko manāmu membrānu iekrāsošanos konstatē > 10 % audzēja šūnu. Iekrāsota tikai daļa šūnas membrānas	Negatīva
2+	Vāji vai mēreni pilnībā iekrāsotu membrānu konstatē > 10 % audzēja šūnu	Apšaubāma
3+	Stipri pilnībā iekrāsotu membrānu konstatē > 10 % audzēja šūnu	Pozitīva

Parasti FISH rezultāts tiek uzskatīts par pozitīvu, ja HER2 gēna kopiju skaita uz audzēja šūnu un 17. hromosomas kopiju skaita proporcija ir lielāka vai vienāda ar 2 vai ja ir vairāk nekā četras HER2 gēna kopijas uz audzēja šūnu, ja kontrolei netiek izmantota 17. hromosoma.

Parasti CISH rezultāts tiek uzskatīts par pozitīvu, ja vairāk nekā 50 % audzēja šūnu ir vairāk nekā piecas HER2 gēna kopijas uz kodolu.

Izsmelšu informāciju par izmeklējumu veikšanu un rezultātu interpretēšanu, lūdzu, meklējiet sertificētu FISH un CISH testu lietošanas instrukcijās. Var izmantot arī oficiālos ieteikumus par HER2 testēšanu.

Izmantojot jebkuru citu metodi HER2 proteīna vai gēna ekspresijas novērtēšanai, analīzes jāveic tikai tajās laboratorijās, kas nodrošina sertificētu metožu atbilstošu un prasmīgu lietošanu. Šīm metodēm jābūt pietiekami precīzām un akurātām, lai pierādītu HER2 pārmērīgu ekspresiju un atšķirtu mērenu (atbilst 2+) un stipru (atbilst 3+) HER2 pārmērīgu ekspresiju.

HER2 pārmērīgas ekspresijas un HER2 gēna kopiju skaita palielināšanās noteikšana kuņģa vēža gadījumā

HER2 pārmērīgas ekspresijas un HER2 gēna kopiju skaita palielināšanās noteikšanai drīkst izmantot tikai precīzu un validētu analīzes metodi. IHĶ izmeklēšana ieteikta par pirmo testēšanas metodi un gadījumos, kad jānosaka arī HER2 gēna kopiju skaita palielināšanās, jāizmanto vai nu ar sudrabu pastiprinātu hibridizāciju *in situ* (SISH) vai FISH metodi. Tomēr ir ieteicama SISH tehnoloģija, lai būtu iespējams paralēli noteikt audzēja histoloģiju un morfoloģiju. Lai nodrošinātu testēšanas procedūru validāciju un iegūtu precīzus un atkārtojamus rezultātus, HER2 testēšana jāveic laboratorijās ar apmācītu personālu. Pilnīgas instrukcijas par analītisko metožu iespējām un iegūto rezultātu interpretāciju jāskata HER2 testam pievienotajā lietošanas instrukcijā.

ToGA (BO18255) pētījumā pacienti, kuru audzējs bija vai nu IHĶ3+, vai FISH pozitīvs, tika uzskatīti par HER2 pozitīviem un tādējādi iekļauti pētījumā. Pamatojoties uz klīniskā pētījuma rezultātiem, labvēlīga ietekme bija ierobežota pacientiem ar vislielāko HER2 olbaltuma pārmērīgu ekspresiju, ko raksturo 3+ punkti IHĶ izmeklēšanā vai 2+ punkti IHĶ un pozitīvs FISH rezultāts.

Metožu salīdzināšanas pētījuma (pētījuma D008548) laikā ar SISH un FISH metodēm nosakot HER2 gēna kopiju skaita palielināšanos pacientiem ar kuņģa vēzi, tika novērota augsta atbilstības pakāpe (> 95 %).

Pārmērīga HER2 ekspresija jākonstatē, izmantojot imūnhistoķīmisku (IHĶ) metodi, kuras pamatā ir fiksētu audzēja bloku vērtējums; HER2 gēna kopiju skaita palielināšanās jākonstatē, izmantojot, piemēram, fiksētu audzēju bloku SISH vai FISH hibridizāciju *in situ*.

Ieteicamā punktu sistēma, vērtējot IHĶ krāsojuma veidus, ir aprakstīta 3. tabulā.

3. tabula. Ieteicamā imūnhistoķīmiski krāsoto preparātu vērtēšanas sistēma kuņģa vēža gadījumā

Pakāpe	Ķirurģisks paraugs – preparāta krāsojums	Biopsijas paraugs – preparāta krāsojums	HER2 pārmērīgas ekspresijas novērtējums
0	Iekrāsošanos nenovēro vai reaģē < 10 % audzēja šūnu membrānu	Nereaģē vai nav membrānu reakcija kādā audzēja šūnā	Negatīvs
1+	Vāja/minimāla ≥ 10 % audzēja šūnu membrānu reakcija; reaģē tikai daļa šūnu membrānas	Audzēja šūnu grupa ar vāju/minimāli manāmu šūnu membrānu reakciju neatkarīgi no iekrāsoto audzēja šūnu daļas	Negatīvs
2+	Vāja vai vidēji izteikta pilnīga, bazolaterāla vai laterāla membrānu reakcija ≥ 10 % audzēja šūnu	Audzēja šūnu grupa ar vāju vai vidēji izteiktu pilnīgu, bazolaterālu vai laterālu membrānu reakciju neatkarīgi no iekrāsoto audzēja šūnu daļas	Apšaubāms
3+	Spēcīga pilnīga, bazolaterāla vai laterāla membrānu reakcija ≥ 10 % audzēja šūnu	Audzēja šūnu grupa ar spēcīgu pilnīgu, bazolaterālu vai laterālu membrānu reakciju neatkarīgi no iekrāsoto audzēja šūnu daļas	Pozitīvs

Parasti SISH vai FISH par pozitīviem uzskata tad, ja HER2 gēna kopiju skaita vienā audzēja šūnā un 17. hromosomas kopiju skaita attiecība ir ≥ 2.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Metastātisks krūts vēzis

Klīniskos pētījumos Herceptin tika lietots monoterapijas veidā pacientiem ar MKrV, kuru audzēja šūnām konstatēja pārmērīgu HER2 ekspresiju un kuru metastātiskā slimība tika neveiksmīgi ārstēta ar vienu vai vairākiem ķīmijterapijas kursiem (Herceptin monoterapija).

Herceptin tika lietots arī kombinācijā ar paklitakselu vai docetakselu, lai ārstētu pacientus, kuri metastātiska audzēja ārstēšanai nebija saņēmuši ķīmijterapiju. Pacientus, kuri iepriekš bija saņēmuši antraciklīnu saturošu adjuvantu ķīmijterapiju, ārstēja ar paklitakselu (175 mg/m² ievadīja 3 stundu ilgas infūzijas veidā) kopā ar Herceptin vai bez tā. Pivotalā pētījumā ar docetakselu (100 mg/m² 1 stundu ilgas infūzijas veidā) kopā ar Herceptin vai bez tā 60 % pacientu iepriekš bija saņēmuši antraciklīnu saturošu adjuvantu ķīmijterapiju. Pacientus ar Herceptin ārstēja, kamēr slimība nesāka progresēt.

Herceptin efektivitāte kombinācijā ar paklitakselu pacientiem, kuri iepriekš nesaņēma adjuvantu antraciklīna terapiju, nav pētīta. Herceptin un docetaksela terapija pacientiem bija efektīva neatkarīgi no iepriekšējās adjuvantas antraciklīnu terapijas saņemšanas.

Lai noteiktu pacientu piemēroftību, pivotālos Herceptin monoterapijas un Herceptin un paklitaksela kombinētas terapijas klīniskos pētījumos HER2 pārmērīgas ekspresijas noteikšanai izmantoja imūnhistoķīmiskas krāsošanas metodi krūts vēža fiksētā materiālā, lietojot peles monoklonālās antivielas CB11 un 4D5. Audi tika fiksēti ar formalīnu vai Buina (*Bouin*) fiksācijas šķīdumu. Šo klīnisko pētījumu izmeklēšanas daļu veica centrālā laboratorijā, izmantojot 0 līdz 3+ novērtēšanas skalu. Pacienti, kuriem krāsošanas rezultāts bija 2+ vai 3+, tika iekļauti pētījumā, bet tie, kuriem krāsošanas rezultāts bija 0 vai 1+, tika izslēgti no pētījuma. Vairāk nekā 70 % pētījumā iekļauto pacientu noteica 3+ pārmērīgu ekspresiju. Dati rāda, ka labvēlīgā iedarbība bija izteiktāka pacientiem, kuriem ir augstāks HER2 pārmērīgas ekspresijas līmenis (3+).

Galvenā metode, ko izmantoja HER2 esamības noteikšanai pivotālā docetaksela pētījumā kombinācijā ar Herceptin vai bez tā, bija imūnhistoķīmija (IHK). Mazāko pacientu daļu pārbaudīja, izmantojot *in situ* fluorescences hibridizāciju (ISFH). 87 % šai pētījumā iekļauto pacientu bija IHK3+ pozitīva slimība un 95 % iekļauto pacientu bija IHK3+ un/vai ISFH pozitīva slimība.

Lietošana vienu reizi nedēļā metastātiska krūts vēža gadījumā

Turpmāk dotā tabulā apkopoti monoterapijas un kombinētas terapijas pētījumos iegūtie efektivitātes rezultāti ir apkopoti 4. tabulā.

4. tabula. Monoterapijas un kombinētās terapijas pētījumu efektivitātes rezultāti

Raksturlielums	Monoterapija	Kombinēta terapija			
	Herceptin ¹	Herceptin + paklitaksels ²	Paklitaksels ²	Herceptin + docetaksels ³	Docetaksels ³
	N = 172	N = 68	N = 77	N = 92	N = 94
Atbildes reakcija (95 % TI)	18 % (13 – 25)	49 % (36 – 61)	17 % (9 – 27)	61 % (50 – 71)	34 % (25 – 45)
Vidējais atbildes reakcijas ilgums (mēnešos) (95 % TI)	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)
Vidējais LLP (mēnešos) (95 % TI)	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)
Vidējā dzīvildze (mēnešos) (95 % TI)	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)

LLP = laiks līdz progresēšanai; “ne” norāda, ka to nevar novērtēt vai tas vēl nav sasniegts.

1. Pētījums H0649g: IHĶ3+ pacientu apakšgrupa.
2. Pētījums H0648g: IHĶ3+ pacientu apakšgrupa.
3. Pētījums M77001: pilns analīzes komplekts (pēc nepieciešamā ārstēto pacientu skaita), 24 mēnešu rezultāti.

Kombinēta ārstēšana ar Herceptin un anastrozolu

Herceptin pētīts kombinācijā ar anastrozolu pirmās rindas ārstēšanai MKrV gadījumā ar HER2 pārmērīgu izpausmi, hormonreceptoru (piemēram, estrogēna receptoru (ER) un/vai progesterona receptoru (PR)) pozitīvām pacientēm pēc menopauzes. Dzīvildze bez progresēšanas divkārtējās Herceptin un anastrozola grupā, salīdzinot ar anastrozolu (4,8 mēneši, salīdzinot ar 2,4 mēnešiem). Citi uzlabošanās raksturlielumi, kas novēroti pēc kombinācijas lietošanas, bija vispārēja atbildes reakcija (16,5 %, salīdzinot ar 6,7 %); klīniskas uzlabošanās biežums (42,7 %, salīdzinot ar 27,9 %); laiks līdz progresēšanai (4,8 mēneši, salīdzinot ar 2,4 mēnešiem). Atbildes reakcijas laika un atbildes reakcijas ilguma ziņā starp grupām nevajadzētu būt atšķirībai. Vidējā kopējā dzīvildze pagarinājās līdz 4,6 mēnešiem pacientiem kombinētas lietošanas grupā. Atšķirība nebija statistiski nozīmīga, lai gan vairāk nekā pusei pacientu, kas bija tikai anastrozola lietošanas grupā, pārgāja uz Herceptin lietošanas shēmu pēc slimības progresēšanas.

Lietošana vienu reizi trīs nedēļās metastātiska krūts vēža gadījumā

Turpmāk dotā tabulā apkopoti nesalīdzinošos monoterapijas un kombinētas terapijas pētījumos iegūtie efektivitātes rezultāti ir apkopoti 5. tabulā.

5. tabula. Nesalīdzinošu monoterapijas un kombinētās terapijas pētījumu efektivitātes rezultāti

Raksturlielums	Monoterapija		Kombinēta terapija	
	Herceptin ¹ N=105	Herceptin ² N=72	Herceptin + paklitaksels ³ N=32	Herceptin + docetaksels ⁴ N=110
Atbildes reakcija (95 % TI)	24 % (15 - 35)	27 % (14 - 43)	59 % (41-76)	73 % (63-81)
Vidējais atbildes reakcijas ilgums (mēnešos) (95 % TI)	10.1 (2.8-35.6)	7.9 (2.1-18.8)	10.5 (1.8-21)	13.4 (2.1-55.1)
Vidējais LLP (mēnešos) (95 % TI)	3.4 (2.8-4.1)	7.7 (4.2-8.3)	12.2 (6.2-ne)	13.6 (11-16)
Vidējā dzīvildze (mēnešos) (95 % TI)	ne	ne	ne	47.3 (32-ne)

LLP = laiks līdz progresēšanai; “ne” norāda, ka to nevar novērtēt vai tas vēl nav sasniegts.

1. Pētījums WO16229: piesātinošā deva 8 mg/kg, pēc tam lietojot 6 mg/kg vienu reizi 3 nedēļās.
2. Pētījums MO16982: piesātinošā deva 6 mg/kg vienu reizi nedēļā x 3; pēc tam lietojot 6 mg/kg vienu reizi 3 nedēļās.
3. Pētījums BO15935.
4. Pētījums MO16419

Progresēšanas vietas

Ar Herceptin un paklitaksela kombināciju ārstētiem pacientiem progresēšanas biežums aknās bija nozīmīgi mazāks nekā lietojot tikai paklitakselu (21,8 %, salīdzinot ar 45,7 %; p=0,004). Vairāk ar Herceptin un paklitakselu ārstēto pacientu slimība progresēja centrālajā nervu sistēmā nekā tiem, kuri tika ārstēti tikai ar paklitakselu (12,6 %, salīdzinot ar 6,5 %; p=0,377).

Agrīns krūts vēzis (adjuvanta terapija)

Saskaņā ar definīciju, agrīns krūts vēzis ir nemetastazējoša primāri invazīva krūts karcinoma.

Adjuvantai terapijai Herceptin tika pētīts četru plašu daudzcentru, randomizētu pētījumu laikā:

- pētījums BO16348 tika veidots, lai salīdzinātu Herceptin terapiju vienu gadu un divus gadus ik pēc trīs nedēļām un novērošanu pacientiem ar HER2 pozitīvu AKrV pēc operācijas, ķīmijterapijas un staru terapijas (ja piemērojama). Turklāt tika salīdzināta divus gadus ilga Herceptin terapija un vienu gadu ilga Herceptin terapija. Pacientiem, kam tika lietots Herceptin, tika dota piesātinošuma sākumdeva pa 8 mg/kg, pēc tam ik pēc trīs nedēļām pa 6 mg/kg vienu gadu vai divus gadus;
- pētījumi NSABP B-31 un NCCTG N9831, kuru rezultāti tika kopīgi analizēti, bija veidoti tā, lai vērtētu Herceptin un paklitaksela kombinācijas klīnisko lietderību pēc ķīmijterapijas ar AC; turklāt pētījumā NCCTG N9831 tika vērtēta arī Herceptin pievienošana pēc ķīmijterapijas ar AC→P pacientiem ar HER2 pozitīvu AKrV pēc operācijas;
- pētījums BCIRG 006 bija veidots, lai vērtētu kombinētu ārstēšanu ar Herceptin un docetakselu pēc ķīmijterapijas ar AC vai kombinācijā ar docetakselu un karboplatīnu pacientiem ar HER2 pozitīvu AKrV pēc operācijas.

Pētījumā HERA agrīns krūts vēzis tika ierobežots līdz operējamai, primārai, invazīvai krūts adenokarcinomai ar izmaiņām aksilāros limfmezglos vai bez izmaiņām aksilāros limfmezglos, ja audzēja diametrs ir vismaz 1 cm.

Pētījumu NSABP B-31 un NCCTG N9831 rezultātu apvienotajā analīzē AKrV tika ierobežots ar sievietēm ar augsta riska operējamu krūts vēzi, kas definēts kā HER2 pozitīvs ar izmaiņām aksilāros limfmezglos vai HER2 pozitīvs bez izmaiņām aksilāros limfmezglos un ar augsta riska faktoriem (audzēja izmērs > 1 cm, un tas ir ER negatīvs, vai audzēja izmērs > 2 cm neatkarīgi no hormonālā statusa).

Pētījumā BCIRG 006 HER2 pozitīvs AKrV bija definēts vai nu kā vēzis ar izmaiņām limfmezglos vai ar augstu risku saistīts krūts vēzis bez izmaiņām limfmezglos pacientiem ar neskartiem limfmezgliem (pN0) un vismaz vienu no turpmāk minētajiem faktoriem: audzējs lielāks par 2 cm, negatīvs attiecībā uz estrogēna un progesterona receptoriem, 2.–3. histoloģiskā un/vai kodoliņu pakāpe, vai pacienta vecums ir < 35 gadi).

BO16348 pētījuma efektivitātes rezultāti pēc vidēji 12 mēnešus* un 8 gadus** ilgas novērošanas ir apkopoti 6. tabulā:

6.tabula. Pētījuma BO16348 efektivitātes rezultāti

Raksturlielums	Vidēji 12 mēnešus ilga novērošana*		Vidēji 8 gadus ilga novērošana**	
	Novērošana N = 1693	Herceptin 1 gadu N = 1693	Novērošana N = 1697***	Herceptin 1 gadu N = 1702***
Dzīvildze bez slimības pazīmēm (<i>Disease-free survival</i> – DFS)				
- Pacientu, kuriem bijuši veselības traucējumi, skaits	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Pacientu, kuriem nav bijuši veselības traucējumi, skaits	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
p vērtība, salīdzinot ar novērošanu	< 0,0001		< 0,0001	
Riska attiecība, salīdzinot ar novērošanu	0,54		0,76	
Dzīvildze bez slimības recidīviem				
- Pacientu, kuriem bijuši veselības traucējumi, skaits	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Pacientu, kuriem nav bijuši veselības traucējumi, skaits	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
p vērtība, salīdzinot ar novērošanu	< 0,0001		< 0,0001	
Riska attiecība, salīdzinot ar novērošanu	0,51		0,73	
Dzīvildze bez attālinātas slimības pazīmēm				
- Pacientu, kuriem bijuši veselības traucējumi, skaits	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Pacientu, kuriem nav bijuši veselības traucējumi, skaits	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
p vērtība, salīdzinot ar novērošanu	< 0,0001		< 0,0001	
Riska attiecība, salīdzinot ar novērošanu	0,50		0,76	
Vispārējā dzīvildze (nāves gadījumi)				
- Pacientu, kuriem bijuši nāves gadījumi, skaits	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Pacientu, kuriem nav bijuši nāves gadījumi, skaits	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
p vērtība, salīdzinot ar novērošanu	0,24		0,0005	
Riska attiecība, salīdzinot ar novērošanu	0,75		0,76	

* Līdzvērtīgais primārais mērķa kritērijs (viena gada dzīvildze bez slimības pazīmēm) salīdzinājumā ar novērošanu atbilda definētajai statistiskajai robežvērtībai,

** Galīgās analīzes rezultāti (ņemot vērā, ka 52 % pacientu no novērošanas grupas pārgāja uz Herceptin grupu).

*** Pastāv atšķirības paraugkopas kopējā lielumā, jo bija maz pacientu, kas tika randomizēti pēc vidēji 12 mēnešus ilgās novērošanas rezultātu analīzes beigu datuma.

Efektivitātes starposma analīzes rezultāti attiecībā uz vienu gadu ilgu Herceptin lietošanu salīdzinājumā ar novērošanu pārsniedza protokolā definēto statistisko robežvērtību. Pēc vidēji 12 mēnešus ilgas novērošanas riska attiecība (RA) saistībā ar dzīvildzi bez slimības pazīmēm (DFS) bija 0,54 (95 % TI 0,44–0,67), un tas norāda uz 7,6 procentpunktu (85,8 %, salīdzinot ar 78,2 %) absolūto ieguvumu par labu Herceptin grupai saistībā ar divu gadu dzīvildzi bez slimības pazīmēm.

Galīgo analīzi veica pēc vidēji astoņus gadus ilgas novērošanas, un tās rezultāti liecināja, ka vienu gadu ilga ārstēšana ar Herceptin salīdzinājumā ar tikai novērošanu ir saistīta ar riska samazināšanos par 24 % (RA = 0,76, 95 % TI 0,67–0,86). Tas norāda, ka saistībā ar novēroto astoņu gadu dzīvildzi bez slimības pazīmēm absolūtais ieguvums ir 6,4 procentpunkti par labu vienu gadu ilgai ārstēšanai ar Herceptin.

Šajā galīgajā analīzē nekonstatēja, ka Herceptin lietošanas pagarināšana līdz diviem gadiem salīdzinājumā ar vienu gadu ilgu ārstēšanu nodrošinātu papildu ieguvumu (RA saistībā ar dzīvildzi bez slimības pazīmēm divus gadus ārstētajā (ITT) populācijā salīdzinājumā ar vienu gadu ārstēto populāciju bija 0,99 (95 % TI 0,87–1,13, $p = 0,90$; un OS RA = 0,98 (0,83–1,15), $p = 0,78$). Divus gadus ilgās terapijas grupā palielinājās asimptomātisku sirdsdarbības traucējumu sastopamība (8,1 %, salīdzinot ar 4,6 % vienu gadu ilgās terapijas grupā). Divus gadus ilgās terapijas grupā vismaz viena 3. vai 4. smaguma pakāpes nevēlamā blakusparādība bija lielākam skaitam (20,4 %) pacientu nekā vienu gadu ilgās terapijas grupā (16,3 %).

Pētījumos NSABP B-31 un NCCTG N9831 Herceptin tika lietots kombinācijā ar paklitakselu pēc ķīmijterapijas ar AC.

Doksorubicīns un ciklofosfamīds tika lietots vienlaicīgi šādā veidā:

- 60 mg/m² doksorubicīna intravenozas bolus injekcijas veidā, četri cikli ik pēc trim nedēļām;
- 600 mg/m² ciklofosfamīda 30 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā, četri cikli ik pēc trim nedēļām.

Paklitaksels kombinācijā ar Herceptin tika lietots šādi:

- 80 mg/m² paklitaksela ilgstošas intravenozas infūzijas veidā, 12 nedēļas vienu reizi nedēļā
- vai
- 175 mg/m² paklitaksela ilgstošas intravenozas infūzijas veidā, četri cikli ik pēc trim nedēļām (katra cikla pirmajā dienā).

Pētījumu NSABP B-31 un NCCTG 9831 apvienotās analīzes rezultāti attiecībā uz efektivitāti galīgās DFS* analīzes laikā apkopoti 7. tabulā. AC→P grupas pacienti tika novēroti vidēji 1,8 gadus, bet AC→PH grupas pacienti – vidēji 2,0 gadus.

7. tabula. NSABP B-31 un NCCTG N9831 klīnisko pētījumu apvienotās analīzes efektivitātes rezultātu galīgās DFS analīzes laikā kopsavilkums*

Raksturlielums	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	Riska attiecība, salīdzinot ar AC→P (95 % TI) p vērtība
Dzīvildze bez slimības pazīmēm, pacientu skaits (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001
Attāls recidīvs, pacientu skaits.	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p < 0,0001
Nāves (OS) gadījumi, pacientu skaits.	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p = 0,014**

A: doksorubicīns; C: ciklofosfamīds; P: paklitaksels; H: trastuzumabs.

* AC→P grupas pacienti tika novēroti vidēji 1,8 gadus, bet AC→PH grupas pacienti – vidēji 2,0 gadus.

** OS p vērtība nepārsniedza iepriekš noteikto AC→PH un AC→P salīdzinājuma statistisko robežu.

Attiecībā uz primāro mērķa kritēriju dzīvildzi bez slimības pazīmēm (DFS – *disease free survival*), Herceptin pievienošana ķīmijterapijai ar paklitakselu par 52 % samazināja slimības recidīva risku. Ievērojot trīs gadus ilgas dzīvildzes bez slimības pazīmēm rādītāju, kas, saskaņā ar aprēķināto, ir 11,8 procentpunkts (87,2 %, salīdzinot ar 75,4 %) par labu AC→PH (Herceptin) grupai, riska attiecība nozīmē absolūto ieguvumu.

Drošības datu aktualizēšanas laikā pēc vidēji 3,5–3,8 gadus ilgiem novērojumiem DFS analīzes vēlreiz apstiprina galīgā DFS analīzē konstatēto ieguvumu. Lai gan kontroles grupā notika pāreja uz Herceptin, tā pievienošana ķīmijterapijai ar paklitakselu par 52 % samazināja slimības recidīvu risku. Herceptin pievienošana ķīmijterapijai ar paklitakselu samazināja arī nāves risku par 37 %.

Iepriekš iekļānotā galīgā OS analīzē apvienotajā pētījumā NSABP B-31 un NCCTG N9831 analīzē tika veikta pēc 707 nāves gadījumiem (vidējais novērošanas ilgums AC→PH grupā bija 8,3 gadi). Terapija ar AC→PH ļāva panākt statistiski nozīmīgu OS palielināšanos, salīdzinot ar AC→P (stratificētā RA=0,64; 95 % TI [0,55, 0,74]; *log-rank* p vērtība < 0,0001). Pēc 8 gadiem dzīvildzes biežums AC→PH grupā bija 86,9 %, bet AC→P grupā – 79,4 %, tādēļ absolūtais ieguvums ir 7,4 % (95 % TI 4,9 %, 10,0 %).

Galīgie OS rezultāti pētījumu NSABP B-31 un NCCTG N9831 apvienotajā analīzē ir apkopoti 8. tabulā turpmāk.

8.tabula. Galīgā kopējās dzīvildzes analīze klīnisko pētījumu NSABP B-31 un NCCTG N9831 apvienotajā analīzē

Raksturlielums	AC→P (N=2032)	AC→PH (N=2031)	p vērtība, salīdzinot ar AC→P	Riska attiecība, salīdzinot ar AC→P (95 % TI)
Nāve (OS notikums): Pacientu daudzums, kam notikums radies (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

A: doksorubicīns; C: ciklofosfamīds; P: paklitaksels; H: trastuzumabs.

Veicot apvienotu NSABP B-31 un NCCTG N9831 pētījumu analīzi, galīgās OS novērtēšanas laikā veica arī DFS analīzi. Jaunākie DFS analīzes rezultāti (stratificētā RA = 0,61; 95% TI [0,54, 0,69]) liecināja par līdzīgu DFS ieguvumu salīdzinājumā ar galīgo primāro DFS analīzi, neraugoties uz to, ka 24,8% AC→P grupas pacientu nomainīja terapiju uz Herceptin. Aprēķināts, ka pēc astoņiem gadiem dzīvildzes bez slimības rādītājs AC→PH grupā ir 77,2% (95% TI: 75,4, 79,1), absolūtais ieguvums salīdzinājumā ar AC→P grupu ir 11,8%.

Pētījumā BCIRG 006 Herceptin tika lietots vai nu kombinācijā ar docetakselu pēc ķīmijterapijas ar AC (AC→DH), vai kombinācijā ar docetakselu un karboplatīnu (DCarbH).

Docetaksels tika lietots šādi:

- 100 mg/m² docetaksela vienu stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, četri cikli ik pēc trim nedēļām (pirmā docetaksela cikla otrajā dienā, pēc tam katra nākamā cikla pirmajā dienā)

vai

- 75 mg/m² docetaksela vienu stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, seši cikli ik pēc trim nedēļām (pirmā cikla otrajā dienā, pēc tam katra nākamā cikla pirmajā dienā),

kam sekoja

- karboplatīna deva, kas nodrošina mērķa AUC = 6 mg/ml/min, 30–60 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā, ko atkārtoti ik pēc trim nedēļām, pavisam kopā seši cikli.

Herceptin tika ievadīts vienu reizi nedēļā kopā ar ķīmijterapiju un vēlāk vienu reizi ik pēc trim nedēļām, kopā 52 nedēļas.

Pētījuma BCIRG 006 laikā iegūtie efektivitātes rezultāti apkopoti 9. un 10. tabulā. AC→D grupā vidējais novērojumu ilgums bija 2,9 gadi, bet gan AC→DH grupā, gan DCarbH grupā tas bija 3,0 gadi.

9. tabula. Pētījuma BCIRG 006 laikā iegūto efektivitātes datu analīzes pārskats, AC→D, salīdzinot ar AC→DH

Raksturlielums	AC→D (n = 1 073)	AC→DH (n = 1 074)	Riska attiecība, salīdzinot ar AC→D (95 % TI) p vērtība
Dzīvildze bez slimības pazīmēm, pacientu skaits	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001
Attāls recidīvs, pacientu skaits	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p < 0,0001
Nāves (OS) gadījumi, pacientu skaits	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p = 0,0024

AC→D = doksorubicīns + ciklofosfamīds, kam seko docetaksels;

AC→DH = doksorubicīns + ciklofosfamīds, kam seko docetaksels + trastuzumabs; TI = ticamības intervāls.

10. tabula. Pētījuma BCIRG 006 laikā iegūto efektivitātes datu analīzes pārskats, AC→D, salīdzinot ar DCarbH

Raksturlielums	AC→D (n = 1 073)	DCarbH (n = 1 074)	Riska attiecība, salīdzinot ar AC→D (95 % TI)
Dzīvildze bez slimības pazīmēm, pacientu skaits	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Attāls recidīvs, pacientu skaits	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p = 0,0008
Nāves (OS) gadījumi, pacientu skaits	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p = 0,0182

AC→D = doksorubicīns + ciklofosfamīds, kam seko docetaksels; DCarbH = docetaksels, karboplatīns un trastuzumabs; TI = ticamības intervāls.

Pētījumā BCIRG 006 attiecībā uz primāro mērķa kritēriju jeb DFS, ievērojot trīs gadus ilgas dzīvildzes bez slimības pazīmēm sastopamību, kas tika aprēķināta kā 5,8 procentpunkti (86,7 %, salīdzinot ar 80,9 %) par labu AC→DH (Herceptin) grupai un 4,6 procentpunkti (85,5 %, salīdzinot ar 80,9 %) par labu DCarbH (Herceptin) grupai salīdzinājumā ar AC→D grupu, riska attiecība nozīmē absolūtu ieguvumu.

Pētījuma BCIRG 006 laikā 213 no 1 075 DCarbH (TCH) grupas pacientiem, 221 no 1 074 AC→DH (AC→TH) grupas pacientiem un 217 no 1 073 AC→D (AC→T) grupas pacientiem veiktspējas statuss pēc Karnovska skalas bija ≤ 90 (80 vai 90). Šajā pacientu apakšgrupā ieguvums attiecībā uz dzīvildzi bez slimības pazīmēm (DFS) netika konstatēts (riska attiecība = 1,16, 95 % TI [0,73, 1,83] DCarbH (TCH), salīdzinot ar AC→D (AC→T); riska attiecība 0,97, 95 % TI [0,60, 1,55] AC→DH (AC→TH), salīdzinot ar AC→D).

Turklāt tika veikta pētnieciska *post hoc* analīze datu kopās no apvienotās klīnisko pētījumu NSABP B-31/NCCTG N9831 un BCIRG006 datu analīzes, apvienojot DFS (*disease free survival*; dzīvildzi bez slimības pazīmēm) un simptomātisku sirds patoloģiju gadījumu informāciju un apkopojot to 11. tabulā.

11. tabula. Klīnisko pētījumu NSABP B-31/NCCTG N9831* un BCIRG006 apvienoto rezultātu pētnieciska *post hoc* analīze, apvienojot DFS un simptomātiskus sirdsdarbības traucējumus

	AC→PH (salīdzinot ar AC→P) (pētījumi NSABP B- 31 un NCCTG N9831)*	AC→DH (salīdzinot ar AC→D) (pētījums BCIRG 006)	DCarbH (salīdzinot ar AC→D) (pētījums BCIRG 006)
Primārā efektivitātes analīze <i>DFS (disease free survival;</i> dzīvildzi bez slimības pazīmēm) riska attiecība (95 % TI) p vērtība	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Ilgtermiņa novērošanas efektivitātes analīze** <i>DFS</i> riska attiecība (95 % TI) p vērtība	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
<i>Post hoc</i> veiktās pētnieciskās analīzes rezultāti attiecībā uz <i>DFS (disease free survival;</i> dzīvildzi bez slimības pazīmēm) un simptomātisku sirds patoloģiju sastopamību Ilgtermiņa novērošana** Riska attiecība (95 % TI)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

A: doksorubicīns; C: ciklofosfamīds; P: paklitaksels; D: docetaksels; Carb: karboplatīns; H: trastuzumabs.

TI = ticamības intervāls.

* Galīgās *DFS* analīzes laikā. AC→P grupas pacienti tika novēroti vidēji 1,8 gadus, bet AC→PH grupas pacienti – vidēji 2,0 gadus.

** Ilgtermiņa novērošanas ilguma mediāna kopējā analīzē iekļautajos klīniskajos pētījumos AC→PH grupā bija 8,3 gadi (diapazons: no 0,1 līdz 12,1), bet AC→P grupā — 7,9 gadi (diapazons: no 0,0 līdz 12,2); ilgtermiņa novērošanas ilguma mediāna pētījumā BCIRG 006 gan AC→D grupā (diapazons: no 0,0 līdz 12,6), gan DCarbH grupā (diapazons: no 0,0 līdz 13,1) bija 10,3 gadi, bet AC→DH grupā tas bija 10,4 gadi (diapazons: no 0,0 līdz 12,7).

Agrīns krūts vēzis (neoadjuvanta-adjuvanta terapija)

Līdz šim nav pieejami rezultāti, kas salīdzinātu Herceptin efektivitāti, lietojot to ķīmijterapijai adjuvantas terapijas ietvaros, ar lietošanu neoadjuvantas/adjuvantas terapijas apstākļos.

Neoadjuvantas-adjuvantas terapijas apstākļos tika plānots randomizēts, daudzcentru pētījums MO16432, lai izpētītu Herceptin un neoadjuvantas ķīmijterapijas, kas ietvēra gan antraciklīnu, gan taksānu, vienlaicīgas lietošanas, kurai sekoja adjuvanta Herceptin terapija ar kopējo ārstēšanas ilgumu līdz 1 gadam, klīnisko efektivitāti. Pētījumā tika iesaistīti pacienti ar jaundiagnostisku lokāli izplatītu (III stadijas) vai iekaisīgu AKrV. Pacienti ar HER2+ audzējiem tika randomizēti, lai saņemtu vai nu neoadjuvantu ķīmijterapiju vienlaicīgi ar neoadjuvantu-adjuvantu Herceptin, vai tikai neoadjuvantu ķīmijterapiju.

Pētījumā MO16432 Herceptin (8 mg/kg piesātinošā deva, kurai sekoja 6 mg/kg balstdevas lietošana ik pēc 3 nedēļām) tika lietots vienlaicīgi ar 10 neoadjuvantas ķīmijterapijas cikliem,

izmantojot šādu shēmu:

- doksorubicīns 60 mg/m² un paklitaksels 150 mg/m², lietojot ik pēc 3 nedēļām 3 ciklu garumā,

kam sekoja

- paklitaksels 175 mg/m², lietojot ik pēc 3 nedēļām 4 ciklu garumā,

kam sekoja

- CMF 1. un 8. dienā ik pēc 4 nedēļām 3 ciklu garumā,

kam pēc operācijas sekoja

- adjuvanta Herceptin papildu cikli (lai noslēgtu 1 gadu ilgu ārstēšanas periodu).

MO16432 pētījuma efektivitātes rezultātu kopsavilkums ir sniegts 12. tabulā. Vidējais novērošanas ilgums Herceptin grupā bija 3,8 gadi.

12. tabula. MO16432 pētījuma efektivitātes rezultāti

Raksturlielums	Ķīmijterapija + Herceptin (n=115)	Tikai ķīmijterapija (n=116)	
Dzīvildze bez gadījumiem			Riska attiecība (95% TI)
Pacientu skaits ar gadījumu	46	59	0,65 (0,44, 0,96) p=0,0275
Pilnīga patoloģijas atbildes reakcija kopumā* (95% TI)	40% (31,0, 49,6)	20,7% (13,7, 29,2)	P=0,0014
Kopējā dzīvildze			Riska attiecība (95% TI)
Pacientu skaits ar gadījumu	22	33	0,59 (0,35, 1,02) p=0,0555

* definēta kā jebkāda invazīva vēža neesamību krūtīs un padušu limfmezglos.

Aplēstais absolūtais ieguvums par labu Herceptin grupai bija 13 procentpunkti, vērtējot 3 gadu dzīvildzi bez gadījumiem (65%, salīdzinot ar 52%).

Metastātisks kuņģa vēzis

Herceptin tika pētīts randomizētā, atklātā III fāzes pētījumā ToGA (BO18255), lietojot kombinācijā ar ķīmijterapiju un salīdzinot tikai ar ķīmijterapiju.

Ķīmijterapeitiskie līdzekļi tika ievadīti turpmāk norādītajā veidā:

- kapecitabīns – 14 dienas divreiz dienā pa 1000 mg/m² perorāli ik pēc 3 nedēļām (katra cikla pirmās dienas vakarā līdz 15. dienas rītam), veicot 6 ciklus
- vai
- 5-fluoruracils intravenozi – 5 dienas pa 800 mg/m² dienā ilgstošas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām, veicot 6 ciklus (katra cikla 1. - 5. dienā).

Katra no šīm shēmām tika ievadīta kopā ar:

- cisplatīnu – pa 80 mg/m² ik pēc 3 nedēļām katra cikla 1. dienā, veicot 6 ciklus.

Pētījuma BO18225 laikā iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti apkopoti 13. tabulā:

13. tabula. BO18225 pētījuma efektivitātes rezultāti

Raksturlielums	FP (N = 290)	FP+H (N = 294)	RA (95 % TI)	p vērtība
Kopējā dzīvildze (vidējais mēnešu skaits)	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (vidējais mēnešu skaits)	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Laiks līdz slimības progresēšanai (vidējais mēnešu skaits)	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
Kopējās atbildes reakcijas rādītājs, %	34,5 %	47,3 %	1,70 ^a (1,22, 2,38)	0,0017
Atbildes reakcijas ilgums (vidējais mēnešu skaits)	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	< 0,0001

FP+H: Fluorpirimidīns/cisplatīns + Herceptin.

FP: Fluorpirimidīns/cisplatīns.

a Krustotā attiecība.

Pētījumā tika iesaistīti pacienti ar iepriekš neārstētu HER2 pozitīvu neoperējamu lokāli progresējošu vai recidivējošu un/vai metastātisku kuņģa vai kuņģa – barības vada savienojuma vietas adenokarcinomu, kas nepakļaujas ārstnieciskai terapijai. Primārais vērtēšanas kritērijs bija kopējā dzīvildze, kas definēta kā laiks kopš randomizācijas datuma līdz jebkāda iemesla izraisītas nāves datumam. Analīzes laikā pavisam bija miruši 349 randomizētie pacienti: 182 pacienti (62,8 %) kontroles grupā un 167 pacienti (56,8 %) terapijas grupā. Lielākajā daļā gadījumu nāves iemesls bija saistīts ar pacientam esošo vēzi.

Apakšgrupu *post hoc* analīzes rezultāti norāda, ka gadījumos, kad mērķa audzēji ir ar lielāku HER2 proteīna līmeni (IHK 2+/FISH+ vai IHK 3+), terapijas ieguvums ir ierobežots. Grupā ar izteiktu HER2 ekspresiju kopējā dzīvildze bija vidēji 11,8 mēneši, salīdzinot ar 16 mēnešiem, RA 0,65 (95 % TI 0,51 – 0,83), bet vidējā dzīvildze bez slimības progresēšanas bija 5,5 mēneši, salīdzinot ar 7,6 mēnešiem, RA 0,64 (95% TI 0,51 – 0,79) attiecīgi FP un FP+H grupā. Kopējai dzīvildzei RA bija 0,75 (95 % TI 0,51 – 1,11) IHK 2+/FISH grupā un RA – 0,58 (95 % TI 0,41 – 0,81) IHK 3+/FISH+ grupā.

Pētnieciska apakšgrupas analīze, kas veikta ToGA (BO18255) pētījumā, liecināja, ka nebija acīmredzamas kopējās dzīvildzes pagarināšanās, pievienojot Herceptin pacientiem ar sākotnējo ECOG PS 2 [RA 0,96 (95 % TI 0,51 – 1,79)], nenosakāma apjoma [RA 1,78 (95 % TI 0,87 – 3,66)] un lokāli progresējošu slimību [RA 1,20 (95 % TI 0,29 – 4,97)].

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Herceptin visās pediatriskās populācijas apakšgrupās krūts un kuņģa vēža indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Trastuzumaba farmakokinētika tika vērtēta populācijas farmakokinētikas modeļa analīzē, izmantojot apkopotus datus par 1582 pētāmajām personām, tai skaitā pacientiem ar HER2 pozitīvu MBC, EBC, AGC vai cita veida audzēju, kā arī veseliem brīvprātīgajiem, no 18 I, II un III fāzes pētījumiem, kuros lietots Herceptin intravenozi (i.v.). Trastuzumaba koncentrācijas-laika profilam raksturīgs divu nodalījumu modelis ar paralēlu lineāru un nelineāru elimināciju no centrālā nodalījuma. Nelineārās eliminācijas dēļ, samazinoties koncentrācijai, palielinājās kopējais klīrenss. Tāpēc konstantu trastuzumaba eliminācijas pusperioda vērtību nevar noteikt. $T_{1/2}$ samazinās, samazinoties koncentrācijai intervālā starp zāļu lietošanas reizēm (skatīt 16. tabulu). Pacientiem ar MBC un EBC bija līdzīgi FK raksturlielumi (piemēram, klīrenss (CL), tilpums centrālajā nodalījumā (V_c)) un populācijā prognozējamā kopējā iedarbība līdzsvara koncentrācijā (C_{min} , C_{max} un AUC). MBC

gadījumā lineārais klīrenss bija 0,136 l dienā, EBC gadījumā — 0,112 l dienā, bet AGC gadījumā — 0,176 l dienā. Nelineārās eliminācijas raksturlielumi bija šādi: maksimālais eliminācijas ātrums (V_{max}) pacientiem ar MBC, EBC un AGC bija 8,81 mg dienā, bet Mihaelisa-Mentenas konstante (K_m) bija 8,92 $\mu\text{g/ml}$. Tilpums centrālajā nodalījumā pacientiem ar MBC un EBC bija 2,62 l, bet pacientiem ar AGC — 3,63 l. Galīgajā populācijas FK modelī par statistiski nozīmīgām kovariātēm, kas ietekmē trastuzumaba kopējo iedarbību, papildus primārā audzēja veidam tika atzīta ķermeņa masa un aspartāta aminotransferāzes un albumīna koncentrācija serumā. Tomēr šo kovariātu ietekmes apmērs uz trastuzumaba kopējo iedarbību liecina, ka šīm kovariātēm nevarētu būt klīniski nozīmīga ietekme uz trastuzumaba koncentrāciju.

Populācijā prognozējamās FK kopējās iedarbības vērtības (mediāna ar 5.–95. procentīli) un FK raksturlielumu vērtības klīniski nozīmīgās koncentrācijās (C_{max} un C_{min}) pacientiem ar MBC, EBC vai AGC, kas tiek ārstēti, izmantojot apstiprinātās lietošanas shēmas vienu reizi nedēļā un vienu reizi trīs nedēļās, ir parādītas 14. tabulā (1. cikls), 15. tabulā (līdzsvara fāze) un 16. tabulā (FK raksturlielumi).

14. tabula. Populācijā prognozējamās FK iedarbības vērtības līdzsvara koncentrācijā (mediāna ar 5.-95. procentīli), lietojot Herceptin i.v. pacientiem ar MBC, EBC vai AGC

Shēma	Primārā audzēja veids	N	C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{0-21. \text{ diena}}$ ($\mu\text{g dienā/ml}$)
8 mg/kg + 6 mg/kg vienu reizi 3 nedēļās	MBC	805	28,7 (2,9–46,3)	182 (134–280)	1376 (728–1998)
	EBC	390	30,9 (18,7–45,5)	176 (127–227)	1390 (1039–1895)
	AGC	274	23,1 (6,1–50,3)	132 (84,2–225)	1109 (588–1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg vienu reizi nedēļā	MBC	805	37,4 (8,7–58,9)	76,5 (49,4–114)	1073 (597–1584)
	EBC	390	38,9 (25,3–58,8)	76,0 (54,7–104)	1074 (783–1502)

15. tabula. Populācijā prognozējamās kopējās FK iedarbības vērtības līdzsvara koncentrācijā (mediāna ar 5.-95. procentīli), lietojot Herceptin i.v. pacientiem ar MBC, EBC vai AGC

Shēma	Primārā audzēja veids	N	C_{min, lsv^*} ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{max, lsv^{**}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{lsv 0.-21. \text{ diena}}$ ($\mu\text{g dienā/ml}$)	Laiks līdz līdzsvara fāzei ^{***} (nedēļas)
8 mg/kg + 6 mg/kg vienu reizi 3 nedēļās	MBC	805	44,2 (1,8–85,4)	179 (123–266)	1736 (618–2756)	12
	EBC	390	53,8 (28,7–85,8)	184 (134–247)	1927 (1332–2771)	15
	AGC	274	32,9 (6,1–88,9)	131 (72,5–251)	1338 (557–2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg vienu reizi nedēļā	MBC	805	63,1 (11,7–107)	107 (54,2–164)	1710 (581–2715)	12
	EBC	390	72,6 (46–109)	115 (82,6–160)	1893 (1309–2734)	14

* $C_{min,ss}$ – C_{min} līdzsvara koncentrācijā.

** $C_{max,ss}$ = C_{max} līdzsvara koncentrācijā.

*** laiks līdz 90 % no līdzsvara koncentrācijas.

16. tabula. Populācijā prognozējamās FK raksturlielumu vērtības līdzsvara koncentrācijā, lietojot Herceptin i.v. pacientiem ar MBC, EBC vai AGC

Shēma	Primārā audzēja veids	N	Kopējais CL diapazons no $C_{\max, \text{lsv}}$ līdz $C_{\min, \text{lsv}}$ (1 dienā)	$t_{1/2}$ diapazons no $C_{\max, \text{lsv}}$ līdz $C_{\min, \text{lsv}}$ (dienas)
8 mg/kg + 6 mg/kg vienu reizi 3 nedēļās	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 vienu reizi nedēļā	MBC	805	0,213–0,259	17,2–20,4
	EBC	390	0,184–0,221	19,7–23,2

Trastuzumaba izdalīšana no organisma

Trastuzumaba izvadīšanas no organisma periodu vērtēja pēc intravenozas lietošanas vienu reizi nedēļā vai vienu reizi 3 nedēļās, izmantojot populācijas FK modeli. Šo simulāciju rezultāti liecina, ka vismaz 95 % pacientu tiks sasniegta < 1 µg/ml koncentrācija (aptuveni 3 % no populācijai prognozējamās $C_{\min, \text{lsv}}$ vērtības jeb aptuveni 97 % no izvadīšanas) pēc 7 mēnešiem.

Cirkulējošais atšķeltais HER2 ECD

Kovariātu pētnieciskā analīze, kurā izmantota informācija tikai par noteiktu pacientu apakšgrupu, liecina, ka pacientiem ar augstāku atšķeltā HER2-ECD līmeni ir ātrāks nelineārais klīrenss (mazāka K_m vērtība; $P < 0,001$). Bija korelācija starp atšķelto antigēnu un SGOT/AsAT līmeni; atšķeltā antigēna ietekmi uz klīrensu daļēji varēja izskaidrot ar SGOT/AsAT līmeni.

MKV slimniekiem novērotais atšķeltā HER2-ECD sākotnējais līmenis bija līdzīgs tam, kas novērots pacientiem ar MKrV un AKrV, un netika novērota manāma ietekme uz trastuzumaba klīrensu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Līdz 6 mēnešus ilgos standartpētījumos, teratoloģijas reproduktīvās toksicitātes standartpētījumos, mātišu auglības vai vēlīnās grūtniecības toksicitātes/placentas šķērsošanas pētījumos nekonstatēja akūtas vai atkārtotu devu izraisītas toksicitātes pazīmes. Herceptin nav genotoksisks. Pētījumā ar trehalozi, galveno palīgvielu, toksicitāti nenovēroja.

Ilgtermiņa pētījumi ar dzīvniekiem, lai pierādītu Herceptin kancerogenitāti vai noteiktu ietekmi uz tēviņu auglību, nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L–histidīna hidrohlorīda monohidrāts
L–histidīns
 α, α –trehalozes dihidrāts
polisorbāts 20

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

Neatšķaidiet ar glikozes šķīdumiem, jo tie izraisa olbaltumu agregāciju.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

4 gadi.

Aseptiska šķīdināšana un atšķaidīšana

Pēc aseptiskas šķīdināšanas ar sterilu ūdeni injekcijām, pierādīts, ka sagatavotais šķīdums ir fizikāli un ķīmiski stabils 48 stundas, uzglabājot temperatūrā 2 °C – 8 °C.

Pēc aseptiskas atšķaidīšanas polivinilhlorīda, polietilēna vai polipropilēna maisīnos, kuros ir 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām, pierādīts, ka Herceptin ir fizikāli un ķīmiski stabils līdz pat 30 dienām 2 °C – 8°C temperatūrā, un 24 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 30 °C.

No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais šķīdums un Herceptin šķīdums infūzijām būtu jāizlieto nekavējoties. Ja šķīdums netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbild lietotājs, un parasti nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā, ja vien šķīdināšana un atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un drošos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Sagatavoto šķīdumu nedrīkst sasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc šo zāļu iepakojuma atvēršanas skatīt 6.3. un 6.6. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Herceptin flakons:

1. klases caurspīdīga stikla 15 ml flakons ar butilgumijas korķi, kas pārklāts ar fluora sveķu plēvi, satur 150 mg trastuzumaba.

Katrā kārbīnā ir viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Herceptin IV tiek piegādāts sterilos, konservantus nesaturošos, apirogēnos, vienreizējās lietošanas flakonos.

Veicot šķīdināšanu un atšķaidīšanu, jāievēro atbilstoši aseptikas noteikumi. Jāievēro piesardzība, lai nodrošinātu sagatavotā šķīduma sterilitāti. Tā kā zāles nesatur pretmikrobu konservantus vai bakteriostatiskus līdzekļus, jāievēro aseptikas noteikumi.

Aseptiskas pagatavošanas, rīkošanās un uzglabāšanas noteikumi:

Pagatavojot infūziju jāievēro atbilstoši aseptikas noteikumi. Pagatavošana:

- jāveic apmācītam personālam aseptiskos apstākļos, saskaņā ar labas prakses prasībām, īpaši attiecībā uz parenterālo zāļu aseptisku pagatavošanu.
- jāveic laminārās plūsmas skapī vai bioloģiskās drošības kabinetā, ievērojot standarta piesardzības pasākumus drošai rīcībai ar intravenozām zālēm.
- kam seko sagatavotā šķīduma intravenozai infūzijai atbilstoša uzglabāšana, lai nodrošinātu aseptisku apstākļu uzturēšanu..

Katra Herceptin flakona saturu šķīdina 7,2 ml sterila ūdens injekcijām (nav pievienots iepakojumam). Jāizvairās no citu šķīdinātāju lietošanas.

Šādi iegūst 7,4 ml šķīduma vienai reizes devai, kas satur apmēram 21 mg/ml trastuzumaba ar pH aptuveni 6,0. Par 4 % lielāks tilpums nodrošina, ka no katra flakona var iegūt norādīto devu (150 mg).

Šķīdinot Herceptin, jārikojas uzmanīgi. Preparātu pārmērīgi saputojot pagatavošanas laikā vai kratot iegūto šķīdumu, var rasties grūtības ievilkt precīzu Herceptin daudzumu no flakona.

Sagatavotu šķīdumu nedrīkst sasaldēt.

Norādījumi par aseptisku šķīdināšanu:

- 1) lietojot sterilu šļirci, lēnām ievadiet 7,2 ml sterilu ūdeni infekcijām flakonā ar liofilizētu Herceptin, vēršot strūklu pret liofilizātu;
- 2) lai izšķīdinātu preparātu, flakonu viegli virpiniet pirkstos. NEKRATĪT!

Šķīdinot preparātu, tas var nedaudz saputoties. Ļaujiet flakonam netraucēti pastāvēt apmēram 5 minūtes. Izšķīdinātais Herceptin ir bezkrāsains vai gaiši dzeltens caurspīdīgs šķīdums, un tajā noteikti nav jābūt redzamām daļiņām.

Norādījumi pagatavotā šķīduma aseptiskai atšķaidīšanai

Nosakiet nepieciešamo šķīduma tilpumu:

- ņemot vērā, ka trastuzumaba piesātināšā deva ir 4 mg/kg ķermeņa masas, un turpmākā deva ir 2 mg trastuzumaba/kg ķermeņa masas vienu reizi nedēļā:

Tilpums (ml) = $\frac{\text{Ķermeņa masa (kg)} \times \text{deva (4 mg/kg piesātināšanai vai 2 mg/kg balstdevai)}}{21}$ (atšķaidītā šķīduma koncentrācija, mg/ml)

- ņemot vērā, ka trastuzumaba piesātināšā deva ir 8 mg/kg ķermeņa masas, un turpmākā deva ir 6 mg trastuzumaba/kg ķermeņa masas ik pēc 3 nedēļām:

Tilpums (ml) = $\frac{\text{Ķermeņa masa (kg)} \times \text{deva (8 mg/kg piesātināšanai vai 6 mg/kg balstdevai)}}{21}$ (atšķaidītā šķīduma koncentrācija, mg/ml)

Atbilstošais šķīduma daudzums jāatvelk no flakona, izmantojot sterilu adatu un šļirci, un jāpievieno infūziju maisījumam, kurā ir 250 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma. Nelietojiet ar glikozi saturošiem šķīdumiem (skatīt 6.2. apakšpunktu). Lai izvairītos no saputošanas, šķīduma sajaukšanai maisiņu uzmanīgi jāapgriež otrādi.

Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai parenterāli ievadāmos preparātos nav daļiņu vai krāsas maiņas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Nav novērota nesaderība starp Herceptin un polivinilhlorīda, polietilēna vai polipropilēna maisījumiem.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/145/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2000. gada 28. augusts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 28. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Herceptin 600 mg šķīdums injekcijām flakonā

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens 5ml flakons satur 600 mg trastuzumaba (*trastuzumab*), humanizētu IgG1 monoklonālo antivielu, kas iegūtas no zīdītāju (Ķīnas kāmjū olnīcu) šūnu suspensijas kultūras un attīrītas ar afinitātes un jonapmaiņas hromatogrāfiju, tai skaitā specifiskām vīrusu inaktivizēšanas un atdalīšanas procedūrām.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām

Dzidrs vai opalescējošs, bezkrāsains vai dzeltenīgs šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Krūts vēzis

Metastātisks krūts vēzis

Herceptin indicēts pieaugušu pacientu ar HER2 pozitīva metastātiska krūts vēža (MKrV) ārstēšanai:

- monoterapijas veidā metastātiska audzēja pacientu ārstēšanai, kuriem veikti vismaz divi ķīmijterapijas kursi. Iepriekšējā ķīmijterapijā jābūt iekļautam vismaz antraciklīnam un taksānam, izņemot gadījumus, kad pacients nav piemērots šai terapijai. Hormonu receptoru pozitīviem pacientiem jābūt neveiksmīgai arī hormonālai terapijai, izņemot gadījumus, kad pacients šai terapijai nav piemērots;
- kombinācijā ar paklitakselu pacientiem, kuri nav saņēmuši ķīmijterapiju metastātiska audzēja ārstēšanai un kuriem antraciklīns nav piemērots;
- kombinācijā ar docetakselu pacientiem, kuri nav saņēmuši ķīmijterapiju metastātiska audzēja ārstēšanai;
- kombinācijā ar aromatāzes inhibitoru pacienšu pēc menopauzes ar hormonreceptoru pozitīvu metastātisku krūts vēzi, kas iepriekš nav ārstēts ar trastuzumabu, ārstēšanai.

Agrīns krūts vēzis

Herceptin ir indicēts pieaugušajiem pacientiem ar HER2 pozitīvu agrīnu krūts vēzi (AKrV):

- pēc operācijas, ķīmijterapijas (neoadjuvantas vai adjuvantas) un staru terapijas (ja piemērojama) (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- pēc adjuvantas ķīmijterapijas ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu kombinācijā ar paklitakselu vai docetakselu;

- kombinācijā ar adjuvantu ķīmijterapiju, kurā ietilpst docetaksels un karboplatīns.
- kombinācijā ar neoadjuvantu ķīmijterapiju, kurai seko adjuvanta Herceptin terapija, lokāli izplatītas (arī iekaisīgas) slimības vai audzēju, kuru diametrs ir >2 cm, ārstēšanai (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Herceptin drīkst lietot tikai pacientiem ar metastātisku vai agrīnu krūts vēzi, kuriem audzējam ir vai nu HER2 pārmērīga ekspresija, vai HER2 gēna amplifikācija, kas noteikta ar precīzu un apstiprinātu pārbaudi (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Pirms terapijas sākšanas obligāti jānosaka HER2 (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Ārstēšanu ar Herceptin drīkst sākt tikai ārsti ar pieredzi citotoksiskas ķīmijterapijas veikšanā (skatīt 4.4. apakšpunktu), un to drīkst ievadīt tikai veselības aprūpes speciālists.

Svarīgi pārbaudīt zāļu marķējumu, lai pārliecinātos, ka pacientam tiek ievadīta pareiza nozīmētā zāļu forma (intravenozi vai subkutāni ievadāmā fiksētā deva). Herceptin subkutāni ievadāmā zāļu forma nav paredzēta intravenozai ievadīšanai, un to drīkst ievadīt tikai subkutānas injekcijas veidā.

Pāreja no ārstēšanas ar intravenozo Herceptin zāļu formu uz ārstēšanu ar subkutāno Herceptin zāļu formu un otrādi, izmantojot shēmu, kad zāles lieto vienu reizi trīs nedēļās (q3w), tika pētīta pētījumā MO22982 (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lai nepieļautu kļūdas zāļu lietošanā, ir svarīgi pārbaudīt flakonu marķējumu, lai pārliecinātos, ka pagatavojamās un ievadāmās zāles ir Herceptin (trastuzumabs) nevis citas trastuzumabu saturošas zāles (piemēram, trastuzumaba emtansīns vai trastuzumaba derukstekāns).

Devas

Subkutāni lietojamā Herceptin ieteicamā fiksētā deva ir 600 mg neatkarīgi no pacienta ķermeņa masas. Piesātinošā deva nav nepieciešama. Šī deva jāievada subkutāni 2 – 5 minūšu laikā vienu reizi trīs nedēļās.

Pivotālā pētījumā (BO22227) Herceptin subkutānā zāļu forma pacientiem ar agrīnu krūts vēzi tika ievadīta neoadjuvantā/adjuvantā terapijā. Pirmsoperācijas ķīmijterapijas shēma sastāvēja no docetaksela (75 mg/m²), pēc tam lietojot FEC (5FU, epirubicīnu un ciklofosfamīdu) standarta devā.

Informāciju par lietošanu kombinētas ķīmijterapijas gadījumā skatīt 5.1. apakšpunktā.

Ārstēšanas ilgums

Pacienti ar MKrV ar Herceptin jāārstē līdz slimības progresēšanai. Pacienti ar AKrV ar Herceptin jāārstē 1 gadu vai līdz slimības recidivēšanai – atkarībā no tā, kas būs agrāk. AKrV ārstēšana ilgāk par vienu gadu par vienu gadu nav ieteicama (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas mazināšana

Klīniskos pētījumos Herceptin devu nemazināja. Pacientiem terapiju varēja turpināt arī atgriezeniskas, ķīmijterapijas izraisītas mielosupresijas laikā, taču bija rūpīgi jākontrolē, vai viņiem nerodas neitropēnijas komplikācijas. Informāciju par devas mazināšanu vai lietošanas atlikšanu, lietojot paklitakselu, docetakselu vai aromatāzes inhibitoru, lasiet šo zāļu aprakstā (ZA).

Ja kreisā kambara izviedes frakcija (*LVEF -left ventricle ejection fraction*) procentuāli samazinās par ≥ 10 punktiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, UN zem 50 %, ārstēšana uz laiku jāpārtrauc un aptuveni 3 nedēļu laikā vēlreiz jāizvērtē *LVEF*. Ja *LVEF* neuzlabojas vai ir vēl vairāk samazinājusies, vai radusies simptomātiska sastrēguma sirds mazspēja (SSM), nopietni jāapsver Herceptin lietošanas

pārtraukšana, ja vien ieguvums konkrētajam pacientam netiek uzskatīts par lielāku nekā risks. Visi šādi pacienti jānosūta pie kardiologa uz izmeklēšanu un jāturpina novērot.

Aizmirstās devas

Ja pacients aizmirst ievadīt Herceptin subkutāni lietojamās zāļu formas devu, nākamo 600 mg devu (t.i., aizmirsto devu) ieteicams ievadīt pēc iespējas ātrāk. Intervāls starp secīgām Herceptin subkutāni lietojamās zāļu formas ievadīšanas reizēm nedrīkst būt mazāks kā trīs nedēļas.

Īpašas pacientu grupas

Nav veikti pētījumi par farmakokinētiku gados vecākiem cilvēkiem un pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem. Populācijas farmakokinētikas analīzē nekonstatēja, ka vecums vai pavājināta nieru darbība ietekmētu trastuzumaba izplatību.

Pediātriskā populācija

Herceptin nav piemērots lietošanai pediātriskajā populācijā.

Lietošanas veids

600 mg deva jāievada tikai subkutānas injekcijas veidā 2 – 5 minūšu laikā vienu reizi trīs nedēļās. Injekcijas vieta jāmaina starp kreiso un labo augšstilbu. Jauna injekcija jāievada vismaz 2,5 cm attālumā no senākas injekcijas vietas, un to nekad nedrīkst veikt vietā, kur āda ir sarkana, ar asinsizplūdumu, jutīga vai cieta. Terapijas laikā ar Herceptin subkutāni lietojamo zāļu formu citas subkutāni lietojamās zāles ieteicams injicēt citā vietā. 30 minūtes pēc pirmās injekcijas un 15 minūtes pēc katras nākamās injekcijas jānovēro, vai pacientiem nerodas ar ievadīšanu saistītu reakciju pazīmes vai simptomi (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Norādījumus par Herceptin subkutāni lietojamās zāļu formas lietošanu un rīkošanos ar to skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret trastuzumabu, peles olbaltumiem, hialuronidāzi vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskatītajām palīgvielām.
- Smags elpas trūkums miera stāvoklī, kas radies progresējoša ļaundabīga audzēja komplikāciju dēļ, vai pacienti, kuriem nepieciešama papildus skābekļa terapija.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Zāļu izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē ievadīto zāļu tirdzniecības nosaukums un sērijas numurs.

HER2 noteikšana jāveic specializētā laboratorijā, kas var nodrošināt adekvātu izmeklēšanas metožu ticamību (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pašlaik nav pieejami klīnisko pētījumu dati par atkārtotu lietošanu pacientiem, ja tie iepriekš saņēmuši Herceptin adjuvantā terapijā.

Sirdsdarbības traucējumi

Vispārējie apsvērumi

Pacientiem, kas lietojuši Herceptin, ir paaugstināts SSM (II-IV pakāpe pēc *New York Heart Association* [NYHA] klasifikācijas) vai asimptomātiskas sirds disfunkcijas risks. Šīs komplikācijas novērotas pacientiem, kas lietojuši Herceptin monoterapijā vai kombinācijā ar paklitakselu vai docetakselu, īpaši – pēc antraciklīnu (doksorubicīnu vai epirubicīnu) saturošas ķīmijterapijas. Tās var

būt vidēji smagas vai smagas pakāpes un ir tikušas saistītas ar nāves iestāšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Bez tam piesardzība jāievēro, nozīmējot terapiju pacientiem ar paaugstinātu sirds slimību risku, piemēram, hipertensiju, pierādītu koronārās artērijas slimību, SSM, kreisā kambara izsviedes frakciju (*LVEF*) <55 %, lielāku vecumu).

Visiem pacientiem, kuriem paredzēta ārstēšana ar Herceptin, īpaši, ja viņi iepriekš lietojuši antraciklīnu un ciklofosfamīdu, jāveic sākotnēja kardioloģiska izmeklēšana, kas ietver anamnēzi un fizisku izmeklēšanu, elektrokardiogrammu (EKG), ehokardiogrāfiju un/vai MUGA skenēšanu, vai magnētiskās rezonanses izmeklēšanu. Kontrole var palīdzēt apzināt pacientus, kuriem rodas sirds disfunkcija. Sirds izmeklējumi, kas veikti pirms terapijas sākšanas, terapijas laikā atkārtoti jāveic ik pēc 3 mēnešiem, bet pēc terapijas beigām – ik pēc 6 mēnešiem, līdz pagājuši 24 mēneši kopš pēdējās Herceptin ievadīšanas reizes. Pirms izlemt ārstēt ar Herceptin, rūpīgi jānovērtē risks un ieguvums.

Pamatojoties uz visu pieejamo datu populācijas farmakokinētikas analīzi, trastuzumabs var saglabāties asinsritē līdz 7 mēnešiem pēc Herceptin terapijas pārtraukšanas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem, kuri pēc Herceptin lietošanas pārtraukšanas saņem antraciklīnus, var būt paaugstināts sirds darbības traucējumu risks. Ja iespējams, ārstiem jāizvairās no antraciklīnu saturošas terapijas izmantošanas līdz 7 mēnešiem pēc Herceptin lietošanas pārtraukšanas. Ja tiek lietoti antraciklīni, rūpīgi jākontrolē pacienta sirds darbība.

Pacientiem, par kuriem pēc sākotnējā skrīninga ir radušās bažas par sirds un asinsvadu sistēmas traucējumiem, jāapsver formālas kardioloģiskas izmeklēšanas iespēja. Visiem pacientiem ārstēšanas laikā jākontrolē sirds funkcija (piemēram, ik pēc 12 nedēļām). Sirds darbības kontrole var palīdzēt apzināt pacientus, kuriem rodas sirds funkcijas traucējumi. Pacientiem, kuriem rodas asimptomātiski sirds funkcijas traucējumi, var būt lietderīga biežāka kontrole (piemēram, ik pēc 6–8 nedēļām). Ja pacientiem ir vērojama kreisā kambara funkcijas pastāvīga pavājināšanās, bet viņiem joprojām nav simptomu, ārstam jāapsver iespēja pārtraukt terapiju, ja nav novērots klīnisks ieguvums no Herceptin terapijas.

Prospektīvi pētījumi par Herceptin terapijas turpināšanas vai atsākšanas risku pacientiem, kuriem radušies sirds darbības traucējumi, nav veikti. Ja *LVEF* procentuāli samazinās par ≥ 10 punktiem, salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem UN ir mazāka par 50 %, ārstēšana jāatliek un aptuveni 3 nedēļu laikā jāveic atkārtota *LVEF* novērtēšana. Ja *LVEF* nav uzlabojusies vai ir vēl samazinājies, vai radusies simptomātiska SSM, nopietni jāapsver iespēja pārtraukt Herceptin lietošanu, ja vien ieguvums konkrētam pacientam neatsver risku. Visi šādi pacienti jānosūta uz izmeklēšanu pie kardiologa un jānovēro.

Ja Herceptin terapijas laikā rodas simptomātiska sirds mazspēja, tā jāārstē ar SSM ārstēšanai paredzētām standarta zālēm. Lielākai daļai pacientu, kuriem pivotālos klīniskos pētījumos radās SSM vai asimptomātiska sirds disfunkcija, uzlabojums tika panākts, lietojot SSM standarta terapiju ar angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru vai angiotensīna receptora blokatoru (ARB) un beta blokatoru. Lielākā daļa pacientu ar kardiāliem simptomiem un pierādījumiem par Herceptin lietošanas sniegto klīnisko ieguvumu terapiju turpināja bez papildu klīnisku kardiālu komplikāciju rašanās.

Metastātisks krūts vēzis

MKrV gadījumā nedrīkst vienlaicīgi kombinācijā lietot Herceptin un antraciklīnus.

Sirds darbības traucējumu risks saistībā ar Herceptin terapiju ir arī pacientiem ar MKrV, kuri antraciklīnus saņēmuši iepriekš, taču tas ir mazāks nekā Herceptin un antraciklīnu vienlaicīgas lietošanas gadījumā.

Agrīns krūts vēzis

Pacientiem ar AKrV sākotnēji veiktie kardioloģiskie izmeklējumi jāatkārto ik pēc 3 mēnešiem ārstēšanas laikā un ik pēc 6 mēnešiem pēc ārstēšanas pārtraukšanas, līdz pagājuši 24 mēneši kopš pēdējās Herceptin lietošanas reizes. Pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju ar antraciklīniem, ieteicama arī turpmāka uzraudzība, un izmeklējumi jāveic vienu reizi gadā līdz brīdim, kad pagājuši 5 gadi kopš pēdējās Herceptin lietošanas reizes, vai ilgāk, ja novērojama *LVEF* pastāvīga samazināšanās.

Pacienti, kuriem anamnēzē bija miokarda infarkts (MI), stenokardija, kuras dēļ nepieciešama medicīniska ārstēšana, SSM (NYHA II-IV pakāpe) anamnēzē vai izmeklēšanas brīdī, *LVEF* < 55 %, cita veida kardiomiopātija, aritmija, kuras dēļ nepieciešama medicīniska ārstēšana, klīniski nozīmīga sirds vārstuļa slimība, slikti kontrolēta hipertensija (pacienti, kuru hipertensija tika kontrolēta ar standarta medicīnisku ārstēšanu, varēja piedalīties klīniskos pētījumos) vai hemodinamiski efektīvs izvīdums perikardā, nevarēja piedalīties pivotālos pētījumos par Herceptin lietošanu adjuvantā vai neoadjuvantā AKrV terapijā, tādēļ šādiem pacientiem Herceptin lietošanu nevar ieteikt.

Adjuvantā terapija

Adjuvantas terapijas gadījumā nedrīkst vienlaicīgi kombinācijā lietot Herceptin un antraciklīnus.

Pacientiem ar AKrV gadījumos, kad (intravenozi ievadāmais) Herceptin bija ordinēts pēc ķīmijterapijas ar antraciklīnu saturošiem preparātiem, novēroto simptomātisko un asimptomātisko sirdsdarbības traucējumu sastopamība bija lielāka nekā tad, kad tika ordinētas docetaksela un karboplatīna shēmas bez antraciklīnu grupas līdzekļiem; turklāt gadījumos, kad (intravenozi ievadāmais) Herceptin bija ordinēts vienlaikus ar taksāniem, minētie traucējumi bija izteiktāki nekā tad, kad tas bija ordinēts pēc taksānu lietošanas. Neatkarīgi no izmantotās terapijas shēmas, lielākā daļa simptomātisko sirdsdarbības traucējumu radās pirmo 18 mēnešu laikā. Vienā no trim veiktajiem pivotālajiem pētījumiem, kas tika veikts ar vidējo novērojuma perioda ilgumu 5,5 gadi (BCIRG006), pacientiem, kuriem pēc ārstēšanas ar antraciklīniem Herceptin bija ordinēts vienlaikus ar taksānu, tika novērota nepārtraukta simptomātisku sirdsdarbības traucējumu vai *LVEF* samazināšanās gadījumu kopējās sastopamības palielināšanās (līdz pat 2,37 %), salīdzinot ar aptuveni 1 % divās kontroles grupās (antraciklīns kopā ar ciklofosfamīdu, kam sekoja taksāns un taksāns, karboplatīns un Herceptin).

Četros lielos adjuvantās terapijas pētījumos atklātie sirdsdarbības traucējumu riska faktori bija lielāks vecums (> 50 gadi), maza *LVEF* (<55 %) terapijas sākumā, pirms paklitaksela terapijas vai pēc tās sākšanas, *LVEF* samazināšanās par 10 – 15 punktiem, kā arī antihipertensīvu zāļu lietošana pirms terapijas vai tās laikā. Pacientiem, kuri lietoja Herceptin pēc adjuvantās ķīmijterapijas pabeigšanas, sirdsdarbības traucējumu risks bija saistīts ar lielāku pirms Herceptin lietošanas sākšanas lietotā antraciklīna kumulatīvo devu un ķermeņa masas indeksu (KMI) >25 kg/m².

Neoadjuvantā-adjuvanta terapija

Pacientiem ar AKrV, kuriem ir piemērota neoadjuvantā-adjuvanta terapija, Herceptin kopā ar antraciklīniem jālieto tikai pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju, un tikai ar mazu devu antraciklīnu shēmām, t.i., maksimālo kumulatīvo devu doksorubicīnam 180 mg/m² vai epirubicīnam 360 mg/m².

Ja pacienti neoadjuvantas terapijas ietvaros ir vienlaicīgi ārstēti ar antraciklīniem mazās devās un Herceptin, nekādu papildu citotoksisku ķīmijterapiju pēc operācijas nedrīkst nozīmēt. Citos gadījumos lēmums par papildu citotoksisku ķīmijterapiju jāpieņem, balstoties uz individuāliem faktoriem.

Šobrīd pieredze par vienlaicīgu trastuzumaba lietošanu ar mazu antraciklīnu devu shēmu aprobežojas ar diviem pētījumiem (MO16432 un BO22227).

Pivotālā pētījumā MO16432 Herceptin tika lietots vienlaikus ar neoadjuvantu ķīmijterapiju, kuru veidoja trīs doksorubicīna cikls (kumulatīvā deva 180 mg/m²). Simptomātisku sirdsdarbības traucējumu sastopamība Herceptin terapijas grupās bija 1,7 %.

Pivotālā pētījumā BO22227 Herceptin lietoja vienlaikus ar neoadjuvantu ķīmijterapiju, kas saturēja četrus epirubicīna ciklus (kopējā deva 300mg/m²); mediānais novērošanas ilgums vairāk par 70 mēnešiem, sirds mazspējas/sastrēguma sirds mazspējas biežums Herceptin intravenozās zāļu formas lietotāju grupā bija 0,3% un Herceptin subkutānās zāļu formas lietotāju grupā – 0,7%. Pacienti ar mazāku ķermeņa masu (<59 kg, mazākās ķermeņa masas kvartīle) Herceptin subkutānās zāļu formas lietotāju grupā ievadītā fiksētā devas nebija saistīta ar palielinātu sirdsdarbības traucējumu rašanās vai nozīmīgas *LVEF* samazināšanas risku.

Klīniskā pieredze pacientiem vecumā pēc 65 gadiem ir ierobežota.

Ar ievadīšanu saistītās reakcijas

Zināms, ka pēc Herceptin subkutāni lietojamās zāļu formas lietošanas radušās ar ievadīšanu saistītās reakcijas (ISR). Lai mazinātu ISR risku, var veikt premedikāciju.

Lai arī Herceptin subkutāni lietojamās zāļu formas klīniskā pētījumā netika ziņots par nopietnām ISR, tai skaitā elpas trūkumu, hipotensiju, sēkšanu, bronhu spazmām, tahikardiju, samazinātu skābekļa piesātinājumu un respiratoru distresu, jāievēro piesardzība, jo šīs reakcijas saistītas ar intravenozi lietojamo zāļu formu. 30 minūtes pēc pirmās injekcijas un 15 minūtes pēc turpmākām injekcijām jānovēro, vai pacientiem nerodas ISR. Vieglas formas ISR var ārstēt ar pretspāju/pretdrudža līdzekli, piemēram, meperidīnu vai paracetamolu, vai antihistamīna līdzekli, piemēram, difenhidramīnu. Nopietnu reakciju gadījumā pret intravenozi lietojamo Herceptin veiksmīgi izmantota atbalsta terapija, piemēram, skābeklis, beta agonisti un kortikosteroīdi. Retos gadījumos šīs reakcijas bijušas saistītas ar klīnisko norisi, kas beigusies letāli. Palielināts letālas ISR risks var būt pacientiem, kuriem ir progresējoša vēža komplikācija un blakusslimību izraisīts elpas trūkums miera stāvoklī. Tādēļ šo pacientu terapijā Herceptin izmantot nedrīkst (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Plaušu komplikācijas

Terapijas laikā ar Herceptin subkutāni lietojamo zāļu formu jāievēro piesardzība, jo pēc intravenozi ievadāmas zāļu formas lietošanas pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņots par smagām plaušu reakcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs reakcijas dažkārt ir beigušās letāli, un tās var rasties kā ar infūziju saistītas reakcijas izpausmes vai to sākums var būt aizkavēts. Turklāt ziņots arī par intersticiālu plaušu slimību, tai skaitā infiltrātiem plaušās, akūtu respiratorā distresa sindromu, pneimoniju, pneimonītu, izsvīdumu pleirā, respiratoru distresu, akūtu plaušu tūsku un elpošanas mazspēju. Ar intersticiālu plaušu slimību saistītie riska faktori ir iepriekš saņemta vai vienlaicīga ārstēšana ar citiem pretvēža līdzekļiem, par kuriem zināms, ka tie rada risku, piemēram, taksāniem, gemcitabīnu, vinorelbīnu un staru terapiju. Pacienti, kuriem progresējošas ļaundabīgas slimības un blakusslimību dēļ rodas elpas trūkums miera stāvoklī, var būt palielināts plaušu reakciju risks. Tādēļ šos pacientus nedrīkst ārstēt ar Herceptin (skatīt 4.3. apakšpunktu). Jāpievērš uzmanība, vai nerodas pneimonīts, īpaši pacientiem, kas tiek vienlaikus ārstēti ar taksāniem.

Nātrijs

Herceptin satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Oficiāli zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti. Klīniski nozīmīga mijiedarbība starp Herceptin un klīniskos pētījumos vienlaikus lietotām zālēm nav novērota.

Trastuzumaba ietekme uz citu pretvēža zāļu farmakokinētiku

BO15935 un M77004 pētījumu farmakokinētikas dati sievietēm ar HER2 pozitīvu MKrV liecināja, ka paklitaksela un doksorubicīna (un to nozīmīgāko metabolītu 6- α hidroksilpaklitaksela – POH – un doksorubicinola – DOL) kopējā iedarbība trastuzumaba klātbūtnē (attiecīgi 8 mg/kg vai 4 mg/kg i.v. piesātinošā deva, kurai seko i.v. attiecīgi 6 mg/kg vienu reizi trīs nedēļās vai 2 mg/kg vienu reizi nedēļā) nemainījās.

Tomēr trastuzumabs var palielināt viena doksorubicīna metabolīta (7-dezoksi-13 dihidro-doksorubicinona – D7D) kopējo iedarbību. D7D bioloģiskā darbība un šī metabolīta daudzuma palielināšanās klīniskā nozīme nebija skaidra.

JP16003 pētījuma – vienas Herceptin grupas pētījuma (4 mg/kg i.v. piesātinošā deva un 2 mg/kg i.v. nedēļā) – un docetaksela (60 mg/m² i.v.) dati japāņu sievietēm ar HER2 pozitīvu MKrV liecināja, ka vienlaicīga Herceptin lietošana neietekmēja vienas docetaksela devas farmakokinētiku. JP19959 pētījums bija BO18255 (ToGA) apakšpētījums, kas veikts vīriešu un sieviešu kārtas japāņu pacientiem ar progresējošu kuņģa vēzi kapecitabīna un cisplatīna farmakokinētikas pētīšanai, lietojot tos gan kopā ar Herceptin, gan bez tā. Šī apakšpētījuma rezultāti liecina, ka bioloģiski aktīvo kapecitabīna metabolītu (piemēram, 5-FU) kopējo iedarbību vienlaicīga cisplatīna vai vienlaicīga cisplatīna plus Herceptin lietošana neietekmēja. Tomēr paša kapecitabīna koncentrācija bija lielāka un tā eliminācijas pusperiods bija garāks, kad to kombinēja ar Herceptin. Dati arī rāda, ka cisplatīna farmakokinētiku neietekmēja vienlaicīga kapecitabīna vai vienlaicīga kapecitabīna plus Herceptin lietošana.

Farmakokinētikas dati no pētījuma H4613g/GO01305, kurā piedalījās pacienti ar metastātisku vai lokāli progresējošu neoperējamu HER2 pozitīvu vēzi liecināja, ka trastuzumabs neietekmē karboplatīna FK.

Pretvēža zāļu ietekme uz trastuzumaba farmakokinētiku

Salīdzinot imitētu trastuzumaba koncentrāciju serumā pēc Herceptin monoterapijas (4 mg/kg piesātinošā deva/2 mg/kg vienu reizi nedēļā i.v.) un novēroto koncentrāciju serumā japāņu sievietēm ar HER2 pozitīvu MKrV (pētījums JP16003), vienlaikus lietota docetaksela FK ietekmes pazīmes uz trastuzumaba farmakokinētiku netika atklātas.

FK rezultātu salīdzinājums divos 2. fāzes pētījumos (BO15935 un M77004) un vienā 3. fāzes pētījumā (H0648g), kurā pacientus vienlaicīgi ārstēja ar Herceptin un paklitakselu, un divos 2. fāzes pētījumos, kuros Herceptin lietoja monoterapijā (W016229 un MO16982) sievietēm ar HER2 pozitīvu MKrV, rāda, ka individuālā un vidējā trastuzumaba koncentrācija serumā variēja gan pētījumos, gan atšķīrās starp pētījumiem, taču nebija skaidras vienlaikus lietotā paklitaksela ietekmes uz trastuzumaba farmakokinētiku. Salīdzinot trastuzumaba FK datus no pētījuma M77004, kurā sievietes ar HER2 pozitīvu MKV vienlaicīgi tika ārstētas ar Herceptin, paklitakselu un doksorubicīnu, ar trastuzumaba FK datiem no pētījumiem, kurā Herceptin lietoja monoterapijas veidā (H0649g) vai kombinācijā ar antraciklīnu un ciklofosfamīdu vai paklitakselu (pētījums H0648g), nekonstatēja doksorubicīna un paklitaksela ietekmi uz trastuzumaba farmakokinētiku..

Farmakokinētikas dati no pētījuma H4613g/GO01305 liecināja, ka karboplatīns neietekmē trastuzumaba FK.

Vienlaicīga anastrozola lietošana neietekmēja trastuzumaba farmakokinētiku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā / Kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka ārstēšanas laikā ar Herceptin un vēl 7 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas izmantot efektīvus kontracepcijas līdzekļus (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Grūtniecība

Reprodukcijas pētījumi tika veikti ar *Cynomolgus* sugas pērtiķiem, lietojot pat 25 reizes lielākas devas nekā Herceptin intravenozi lietotās zāļu formas nedēļas balstdeva cilvēkam 2 mg/kg, un tajos neatklāja auglības pavājināšanos vai kaitīgu ietekmi uz augli. Novēroja, ka trastuzumabs šķērso placentu agrīnā (20. – 50. grūtniecības dienā) un vēlīnā (120. – 150. grūtniecības dienā) augļa attīstības periodā. Nav zināms, vai Herceptin var ietekmēt reproduktīvo spēju. Tā kā dzīvnieku reprodukcijas pētījumu rezultāti nevar vienmēr paredzēt cilvēku atbildes reakciju, jāizvairās no Herceptin lietošanas grūtniecības laikā, ja vien gaidāmais terapijas ieguvums mātei neaizņemas iespējamo risku auglim.

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā grūtniecēm, kas saņēmušas Herceptin, ziņots par augļa nieru augšanas un/vai funkciju traucējumu gadījumiem saistībā ar oligohidramniju, un dažkārt tie bijuši saistīti ar letālu plaušu hipoplāziju auglim. Sievietēm, kurām iestājusies grūtniecība, jāpaskaidro iespējama kaitējuma auglim. Ja grūtniece tiek ārstēta ar Herceptin vai ja pacientei iestājas grūtniecība Herceptin lietošanas laikā vai 7 mēnešu laikā pēc pēdējās Herceptin devas lietošanas, vēlams stingra multidisciplināras komandas uzraudzība.

Barošana ar krūti

Pētījumā ar *Cynomolgus* sugas pērtiķiem, grūsnības periodā no 120. līdz 150. dienai lietojot 25 reizes lielākas devas nekā Herceptin intravenozi lietotās zāļu formas nedēļas balstdeva cilvēkam 2 mg/kg, konstatēja, ka trastuzumabs izdalās mātes pienā pēc atnešanās. Pakļaušana zāļu iedarbībai *in utero* un trastuzumaba klātbūtne jaundzimušu pērtiķu serumā neizraisīja kaitīgu ietekmi uz to augšanu vai attīstību no dzimšanas līdz 1 mēneša vecumam. Nav zināms, vai cilvēkam trastuzumabs izdalās mātes pienā. Tā kā cilvēka IgG1 izdalās mātes pienā, un zāļu iespējamā kaitīgā ietekme uz zīdaiņiem nav zināma, sievietes nedrīkst zīdīt bērnu Herceptin terapijas laikā un 7 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas.

Fertilitāte

Dati par fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Herceptin neredzams ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšanas laikā ar Herceptin var rasties reibonis un miegainība (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem radušies ar ievadīšanu saistītie simptomi (skatīt 4.4. apakšpunktu), līdz simptomu izzušanai ieteicams izvairīties no transportlīdzekļa vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Līdz šim nopietnākās un/vai biežāk ziņotās ar Herceptin (intravenozi un subkutāni lietojamās zāļu formas) lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības ir sirdsdarbības traucējumi, ar ievadīšanu saistītās reakcijas, hematotoksicitāte (īpaši neitropēnija), infekcijas un nevēlamas blakusparādības plaušās.

Herceptin subkutāni ievadītās zāļu formas lietošanas drošums (vērtēts 298 un 297 pacientiem, kuri tika ārstēti ar attiecīgi intravenozi un subkutāni lietojamo zāļu formu) pivotālā pētījumā AKrV gadījumā bija kopumā līdzīgs jau zināmajam intravenozi lietojamās zāļu formas lietošanas drošuma raksturojumam.

Smagas nevēlamas blakusparādības (definētas atbilstoši Nacionālā Vēža institūta vispārējiem blakusparādību terminu kritērijiem (NCI CTCAE ≥ 3 . pakāpe) versija 3.0) bija līdzvērtīgi sadalītas starp abām Herceptin zāļu formām (52,3 %, salīdzinot ar 53,5 % - attiecīgi intravenozi lietojamai zāļu formai un subkutāni lietojamai zāļu formai).

Par dažām nevēlamām blakusparādībām subkutāni lietojamās zāļu formas lietošanas gadījumā ziņoja biežāk:

- būtiskas nevēlamas blakusparādības (vairumu no tām atklāja, jo pacients tika hospitalizēts vai paldzinājās hospitalizācija): 14,1 %, salīdzinot ar 21,5 % – lietojot attiecīgi intravenozi ievadāmo zāļu formu un subkutāni lietojamo zāļu formu. Būtisku nevēlamu blakusparādību biežuma atšķirību starp zāļu formām galvenokārt noteica infekcijas ar neitropēniju vai bez tās (4,4% salīdzinot ar 8,1%) un sirds funkcijas traucējumi (0,7% salīdzinot ar 1,7%);
- pēcooperācijas brūces infekcijas (smagas un/ vai būtiskas) 1,7% salīdzinot ar 3,0% lietojot attiecīgi intravenozi ievadāmo zāļu formu un subkutāni lietojamo zāļu formu;
- reakcijas saistībā ar ievadīšanu: 37,2 %, salīdzinot ar 47,8 % – ārstēšanas fāzē lietojot attiecīgi intravenozi ievadāmo zāļu formu un subkutāni lietojamo zāļu formu;
- hipertensija: 4,7 %, salīdzinot ar 9,8 % – lietojot attiecīgi intravenozi ievadāmo zāļu formu un subkutāni lietojamo zāļu formu.

Intravenozi ievadītās zāļu formas nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Šajā apakšpunktā izmantots šāds biežuma iedalījums: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $<1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $<1/1\ 000$), ļoti reti ($<1/10\ 000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots saistībā ar Herceptin intravenozi lietojamās zāļu formas monoterapiju vai lietošanu kombinācijā ar ķīmijterapiju pivotālos klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas apstākļos.

Norādītais nevēlamo blakusparādību biežums ir balstīts uz lielāko procentuālo biežumu, par kādu ziņots pivotālos pētījumos. Pēcreģistrācijas periodā ziņotās blakusparādības ir arī iekļautas 1. tabulā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots saistībā ar Herceptin intravenozi lietojamās zāļu formas monoterapiju vai lietošanu kombinācijā ar ķīmijterapiju pivotālos klīniskos pētījumos (n = 8386) un pēc reģistrācijas

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Infekcija	Ļoti bieži
	Nazofaringīts	Ļoti bieži
	Neitropēniska sepse	Bieži
	Cistīts	Bieži
	Gripa	Bieži
	Sinusīts	Bieži
	Ādas infekcija	Bieži
	Rinīts	Bieži
	Augšējo elpceļu infekcija	Bieži
	Urīnceļu infekcija	Bieži
	Faringīts	Bieži
	Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Ļaundabīga audzēja progresēšana
Jaunveidojuma progresēšana		Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Febrilā neitropēnija	Ļoti bieži
	Anēmija	Ļoti bieži
	Neitropēnija	Ļoti bieži
	Samazināts leukocītu skaits/leikopēnija	Ļoti bieži
	Trombocitopēnija	Ļoti bieži
	Hipoprotrombinēmija	Nav zināms
Imūnā trombocitopēnija	Nav zināms	

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība	Bieži
	⁺ Anafilaktiska reakcija	Reti
	⁺ Anafilaktiskais šoks	Reti
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ķermeņa masa/novāješana	Ļoti bieži
	Anoreksija	Ļoti bieži
	Tumora līzes sindroms	Nav zināms
	Hiperkaliēmija	Nav zināms
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Ļoti bieži
	Trauksme	Bieži
	Depresija	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	¹ Trīce	Ļoti bieži
	Reibonis	Ļoti bieži
	Galvassāpes	Ļoti bieži
	Parestēzija	Ļoti bieži
	Disgeizija	Ļoti bieži
	Perifērā neiropātija	Bieži
	Hipertonija	Bieži
	Miegainība	Bieži
Acu bojājumi	Konjunktivīts	Ļoti bieži
	Pastiprināta asarošana	Ļoti bieži
	Sausas acis	Bieži
	Papillas tūska	Nav zināms
	Tīklenes asiņošana	Nav zināms
Ausu un labirinta bojājumi	Kurlums	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	¹ Pazemināts asinsspiediens	Ļoti bieži
	¹ Paaugstināts asinsspiediens	Ļoti bieži
	¹ Neregulāra sirdsdarbība	Ļoti bieži
	¹ Sirds plandīšanās	Ļoti bieži
	Samazināta sirds izviedes frakcija*	Ļoti bieži
	⁺ Sirds mazspēja (sastrēguma)	Bieži
	⁺¹ Supraventrikulāra tahiaritmija	Bieži
	Kardiomiopātija	Bieži
	¹ Sirdsklauves	Bieži
	Perikarda izsvīdums	Retāk
	Kardioģēns šoks	Nav zināms
	Galopa ritms	Nav zināms
	Asinsvadu sistēmas traucējumi	Karstuma viļņi
⁺¹ Hipotensija		Bieži
Vazodilatācija		Bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	⁺ Elpas trūkums	Ļoti bieži
	Klepus	Ļoti bieži
	Deguna asiņošana	Ļoti bieži
	Rinoreja	Ļoti bieži
	⁺ Pneimonija	Bieži
	Astma	Bieži
	Plaušu bojājumi	Bieži
	⁺ Izsvīdums pleirā	Bieži
	⁺¹ Sēkšana	Retāk
	Pneimonīts	Retāk
	⁺ Plaušu fibroze	Nav zināms
	⁺ Respirators distress	Nav zināms
	⁺ Elpošanas nepietiekamība	Nav zināms

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
	+ Plaušu infiltrāts	Nav zināms
	+ Akūta plaušu tūska	Nav zināms
	+ Akūts respiratorā distresa sindroms	Nav zināms
	+ Bronhu spazmas	Nav zināms
	+ Hipoksija	Nav zināms
	+ Samazināts skābekļa piesātinājums	Nav zināms
	Balsenes tūska	Nav zināms
	Ortopnoja	Nav zināms
	Plaušu tūska	Nav zināms
	Intersticiāla plaušu slimība	Nav zināms
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži
	Vemšana	Ļoti bieži
	Slikta dūša	Ļoti bieži
	¹ Lūpu pietūkums	Ļoti bieži
	Sāpes vēderā	Ļoti bieži
	Dispepsija	Ļoti bieži
	Aizcietējums	Ļoti bieži
	Stomatīts	Ļoti bieži
	Hemoroīdi	Bieži
	Sausa mute	Bieži
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Hepatocelulārs bojājums	Bieži
	Hepatīts	Bieži
	Aknu jutīgums	Bieži
	Dzelte	Reti
Ādas un zemādas audu bojājumi	Eritēma	Ļoti bieži
	Izsitumi	Ļoti bieži
	¹ Sejas pietūkšana	Ļoti bieži
	Alopēcija	Ļoti bieži
	Nagu bojājumi	Ļoti bieži
	Plaukstu-pēdu eritrodizestēzijas sindroms	Ļoti bieži
	Pinnes	Bieži
	Sausa āda	Bieži
	Ekhimoze	Bieži
	Hiperhidroze	Bieži
	Makulopapulozi izsitumi	Bieži
	Nieze	Bieži
	Onihoklāze	Bieži
	Dermatīts	Bieži
	Nātrene	Retāk
Angioedēma	Nav zināms	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija	Ļoti bieži
	¹ Muskuļu stīvums	Ļoti bieži
	Mialģija	Ļoti bieži
	Artrīts	Bieži
	Muguras sāpes	Bieži
	Kaulu sāpes	Bieži
	Muskuļu spazmas	Bieži
	Kakla sāpes	Bieži
	Sāpes ekstremitātēs	Bieži
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Nieru darbības traucējumi	Bieži
	Membranozs glomerulonefrīts	Nav zināms
	Glomerulonefropātija	Nav zināms
	Nieru mazspēja	Nav zināms

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā	Oligohidramnijs	Nav zināms
	Nieru hipoplāzija	Nav zināms
	Plaušu hipoplāzija	Nav zināms
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Krūšu iekaisums/mastīts	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija	Ļoti bieži
	Sāpes krūtīs	Ļoti bieži
	Drebuļi	Ļoti bieži
	Nogurums	Ļoti bieži
	Gripai līdzīgi simptomi	Ļoti bieži
	Ar infūziju saistīta reakcija	Ļoti bieži
	Sāpes	Ļoti bieži
	Drudzis	Ļoti bieži
	Ģlotādas iekaisums	Ļoti bieži
	Perifēra tūska	Ļoti bieži
	Savārgums	Bieži
	Tūska	Bieži
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Sasitums	Bieži

+ Norādītas nevēlamās blakusparādības, par ko ziņots saistībā ar letālu iznākumu.

1 Norādītas nevēlamās blakusparādības, par ko ziņots galvenokārt saistībā ar reakcijām pret ievadīšanu. Šīm nevēlamām blakusparādībām specifiskais daudzums procentos nav pieejams.

* Novērota kombinētas terapijas laikā pēc antraciklīnu lietošanas un lietojot kombinācijā ar taksāniem.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību raksturojums

Sirds darbības traucējumi

Sastrēguma sirds mazspēja (NYHA II-IV pakāpe) ir bieži sastopama Herceptin nevēlama blakusparādība. Tā bijusi saistīta ar letālu iznākumu. Pacientiem, kuri lietojuši Herceptin, novērotas sirds darbības traucējumu izpausmes un simptomi, piemēram, elpas trūkums, ortopnoja, pastiprināts klepus, plaušu tūska, S3 galopa ritms un samazināta sirds kambaru izviedes frakcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Trīs pivotālos klīniskos pētījumos par adjuvantu trastuzumaba lietošanu kombinācijā ar ķīmijterapiju 3./4. smaguma pakāpes sirds darbības traucējumu (īpaši simptomātiskas sastrēguma sirds mazspējas) gadījumu sastopamība bija līdzīga tai, kāda novērota pacientiem, kuri saņēma tikai ķīmijterapiju (t.i., nesaņēma Herceptin) un pacientiem, kuriem Herceptin bija lietots pēc taksāna (0,3–0,4 %). Pacientiem, kuri Herceptin saņēma vienlaikus ar taksānu, šī sastopamība bija vislielākā (2,0 %). Pieredze par vienlaicīgu Herceptin lietošanu ar mazu antraciklīna devu shēmu neoadjuvantas terapijas ietvaros ir ierobežota (skatīt 4.4. apakšpunktā).

Ja Herceptin ievadīja pēc adjuvantas ķīmijterapijas pabeigšanas, III–IV pakāpes sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas novēroja 0,6 % pacientu viena gada grupā pēc vidēji 12 mēnešu novērošanas. Pētījumā BO16348 pēc vidēji 8 gadu novērošanas smagas SSM (III vai IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) sastopamība Herceptin 1 gada terapijas grupā bija 0,8 %, un vieglas simptomātiskas un asimptomātiskas kreisā kambara disfunkcijas rādītājs bija 4,6 %.

Smaga SSM (ko definēja kā vismaz divas secīgi iegūtas LVEF vērtības ≥ 50 % pēc gadījuma) bija atgriezeniska 71,4 % ar Herceptin ārstēto pacientu. Viegla simptomātiska vai asimptomātiska kreisā kambara disfunkcija bija atgriezeniska 79,5 % pacientu. Aptuveni 17 % ar sirds darbības traucējumiem saistīto gadījumu konstatēja pēc Herceptin terapijas beigām.

Pivotālajos metastātiskas slimības pētījumos par intravenozi lietotu Herceptin sirdsdarbības traucējuma sastopamība variēja no 9 % līdz 12 %, lietojot to kombinācijā ar paklitakselu, salīdzinājumā ar 1 % līdz 4 %, kad paklitaksels tika lietots viens pats. Monoterapijā šis biežums bija 6 % līdz 9 %. Lielākais sirds disfunkcijas biežums tika novērots starp pacientiem, kuri Herceptin lietoja vienlaikus ar antraciklīnu/ ciklofosfamīdu (27 %), un tas bija būtiski lielāks, nekā lietojot tikai antraciklīnu/ ciklofosfamīdu (7 % – 10 %). Sekojošā pētījumā ar prospektīvu sirds funkcijas monitoringu, simptomātiskas SSM sastopamība pacientiem, kuri lietoja Herceptin un docetakselu, bija 2,2 %, salīdzinājumā ar 0 % pacientiem, kuri lietoja tikai docetakselu. Vairumam pacientu (79 %), kuriem šajos pētījumos radās sirds disfunkcija, stāvoklis uzlabojās pēc standarta terapijas saņemšanas SSM ārstēšanai.

Ar ievadīšanu saistītās reakcijas/paaugstinātas jutības reakcijas

Herceptin klīniskajos pētījumos novērotas ar zāļu ievadīšanu saistītās reakcijas (ISR)/paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, drebuļi un/vai drudzis, elpas trūkums, hipotensija, sēkšana, bronhu spazmas, tahikardija, samazināts skābekļa piesātinājums, respirators distress, izsitumi, slikta dūša, vemšana un galvassāpes (skatīt 4.4. apakšpunktu). Visu smaguma pakāpju ISR biežums dažādos pētījumos atšķīrās atkarībā no lietošanas indikācijas, datu iegūšanas metodikas un trastuzumaba lietošanas vienlaikus ar ķīmijterapiju vai monoterapijā.

Atsevišķos gadījumos novērotas anafilaktoīdas reakcijas.

Hematotoksicitāte

Ļoti bieži radās febrilā neitropēnija, leikopēnija, anēmija, trombocitopēnija un neitropēnija. Hipoprotrombinēmijas biežums nav zināms. Neitropēnijas risks var būt nedaudz lielāks, ja trastuzumabs tiek lietots kopā ar docetakselu pēc ārstēšanas ar antraciklīniem.

Plaušu reakcijas

Herceptin lietošanas laikā rodas smagas plaušu blakusparādības, un tās ir bijušas saistītas ar letālu iznākumu. Tās ir, bet ne tikai, infiltrāts plaušās, akūts respiratorā distresa sindroms, pneimonija, pneimonīts, izsvīdums pleiras telpā, respirators distress, akūta plaušu tūska un elpošanas nepietiekamība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Atsevišķu nevēlamu blakusparādību apraksts subkutāni ievadāmās zāļu formas lietošanas gadījumā

Ar ievadīšanu saistītās reakcijas (ISR)

Pivotālā pētījumā ISR biežums bija 37,2 %, lietojot Herceptin intravenozi ievadāmo zāļu formu, un 47,8 %, lietojot Herceptin subkutāni ievadāmo zāļu formu; par smagiem (3.) pakāpes traucējumiem ārstēšanas fāzē ziņoja attiecīgi 2,0 % un 1,7 % pacientu; smagus 4. vai 5. pakāpes traucējumus nenovēroja. Visas smagās ISR, lietojot Herceptin subkutāni ievadāmo zāļu formu, radās vienlaicīgas ķīmijterapijas lietošanas laikā. Biežākā smagā blakusparādība bija paaugstināta jutība pret zālēm.

Sistēmiskas reakcijas bija paaugstināta jutība, hipotensija, tahikardija, klepus un dispnoja. Vietējas reakcijas bija eritēma, nieze, tūska, izsitumi un sāpes injekcijas vietā.

Infekcijas

Smagu infekciju (NCI CTCAE ≥ 3 . pakāpe) sastopamība bija 5,0 %, salīdzinot ar 7,1 % attiecīgi Herceptin intravenozi ievadāmās zāļu formas un Herceptin subkutāni ievadāmās zāļu formas lietošanas gadījumā.

Smagu infekciju nevēlamu blakusparādību (pārsvarā tās atklāja, jo pacients tika hospitalizēts vai papildzinājās hospitalizācija) sastopamība bija 4,4 % Herceptin intravenozi ievadāmo zāļu formas lietotāju grupā un 8,1 % Herceptin subkutāni ievadāmās zāļu formas lietotāju grupā. Atšķirības starp

zāļu formām novēroja galvenokārt adjuvantās terapijas fāzē (monoterapija), un tās pārsvarā bija pēcooperācijas brūces infekcijas, bet bija arī dažādas citas infekcijas, piemēram, elpceļu infekcijas, akūts pielonefrīts un sepse. Visi traucējumi izzuda bez sekām (13 dienās Herceptin intravenozās terapijas grupā un 17 dienās Herceptin subkutānās terapijas grupā).

Hipertensija

Pivotālā pētījumā BO22227 bija vairāk nekā divreiz vairāk pacientu, kuri ziņoja par visu pakāpju hipertensiju, lietojot Herceptin subkutāni ievadāmo zāļu formu (4,7 %, salīdzinot ar 9,8 %, lietojot attiecīgi intravenozi un subkutāni ievadāmo zāļu formu), ar lielāku to pacientu daļu, kuriem bija smagi traucējumi (NCI CTCAE ≥ 3 . pakāpe) <1 % pret 2,0 %, lietojot attiecīgi intravenozi un subkutāni ievadāmo zāļu formu. Visiem, izņemot vienu pacientu, kuri bija ziņojuši par smagu hipertensiju, anamnēzē bija hipertensija jau pirms iekļaušanas pētījumā. Daži no smagajiem traucējumiem radās injekcijas dienā.

Imunogenitāte

Neoadjuvantas-adjuvantas EBC pētījumā (BO22227), mediānais novērošanas ilgums vairāk par 70 mēnešiem, 10,1 % (30/296) pacientiem, kuri saņēma intravenozi lietojamo Herceptin, un 15,9 % pacientiem (47/295), kuri saņēma subkutāni lietojamo Herceptin, izveidojās antivielas pret trastuzumabu. Pēc sākotnējā izmeklējuma ņemtajos paraugos neitralizējošas antivielas pret trastuzumabu atklāja 2 no 30 pacientiem grupā, kurā lietoja Herceptin intravenozo zāļu formu un 3 no 47 pacientiem grupā, kurā lietoja Herceptin subkutāno zāļu formu. 20,0% pacientu, kuri lietoja Herceptin subkutāni lietojamo zāļu formu, radās antivielas pret hialuronidāzi (rHuPH20).

Šo antivielu klīniskā nozīme nav zināma. Anti-trastuzumaba antivielas neietekmēja intravenozi lietojamā Herceptin un Herceptin subkutāni lietojamās zāļu formas farmakokinētiku, efektivitāti (kas noteikta pēc pierādītas patoloģijas pilnīgas atbildes reakcijas [*pathological Complete Response* - pCR]) un dzīvildzi bez notikuma [*event free survival* – EFS]) un drošumu, kas noteikts pēc reakciju, kas saistīts ar zāļu ievadīšanu (ISR), rašanās.

Riska mazināšanas pasākumi, kas atbilst ES Riska pārvaldības plānam, detalizēti norādīti 4.4. apakšpunktā.

Pāreja no ārstēšanas ar intravenozo Herceptin zāļu formu uz subkutāno Herceptin zāļu formu un otrādi

Pētījumā MO22982 tika pētīta pāreja no intravenozās Herceptin zāļu formas uz subkutāno Herceptin zāļu formu, un primārais mērķis bija novērtēt pacientu izvēli par labu intravenozam vai subkutānam trastuzumaba ievadīšanas veidam. Šajā pētījumā tika pētītas 2 grupas (vienā izmantoja subkutāno zāļu formu flakonā, bet otrā — subkutāno zāļu formu ievadīšanas sistēmā), izmantojot krustenisku 2 grupu dizainu 488 pacientiem, kuri tika randomizēti, lai saņemtu vienu no divām dažādām Herceptin terapijas secībām vienu reizi trīs nedēļās (i.v. [1.-4. cikls] → s.c. [5.-8. cikls] vai s.c. [1.-4. cikls] → i.v. [5.-8. cikls]). Pacienti vai nu nebija iepriekš saņēmuši Herceptin i.v. terapiju (20,3%), vai arī bija iepriekš saņēmuši Herceptin i.v. (79,7%). Saistībā ar i.v. → s.c. secību (apvienojot subkutānās zāļu formas flakonā un subkutānās zāļu formas ievadīšanas sistēmā grupas) aprakstītie visu smaguma pakāpju nevēlamu blakusparādību rādītāji pirms pārejas (1.-4. ciklā) un pēc pārejas (5.-8. ciklā) bija attiecīgi 53,8%, salīdzinot ar 56,4%. Saistībā ar s.c. → i.v. secību (apvienojot subkutānās zāļu formas flakonā un subkutānās zāļu formas ievadīšanas sistēmā grupas) aprakstītie visu smaguma pakāpju nevēlamu blakusparādību rādītāji pirms un pēc pārejas bija attiecīgi 65,4%, salīdzinot ar 48,7%. Būtisku blakusparādību, 3. pakāpes blakusparādību un ārstēšanas pārtraukšanas rādītājs blakusparādību dēļ pirms pārejas (1.-4. cikls) bija neliels (<5%) un līdzīgs rādītājam pēc pārejas (5.-8. cikls). Netika ziņots par 4. vai 5. pakāpes blakusparādībām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Vienreizējas Herceptin subkutāni lietojamās zāļu formas devas līdz 960 mg ievadītas bez ziņotas nevēlamas iedarbības rašanās.

5. FARMAKOLOGISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas ATKĶ kods L01XC03

Herceptin subkutāni lietojamā zāļu forma satur rekombinantu cilvēka hialuronidāzi (rHuPH20 - *recombinant human hyaluronidase*) – enzīmu, ko lieto, lai uzlabotu vienlaikus subkutāni lietoto zāļu dispersiju un uzsūkšanos.

Trastuzumabs ir rekombinanta humanizēta IgG1 monoklonāla anti viela pret cilvēka epidermālā augšanas faktora receptoru 2 (HER2). Pārmērīga HER2 ekspresija novērota 20 – 30 % primāru krūts vēzu. Pētījumi liecina, ka pacientiem, kuru krūts vēzim ir pārmērīga HER2 ekspresija, saīsinās dzīvildze bez slimības izpausmēm, salīdzinot ar pacientiem, kuru audzējiem nav pārmērīgas HER2 ekspresijas. Receptora ekstracelulārā daļa (ECD, p105) var nokļūt asinsritē, un to var noteikt seruma paraugos.

Darbības mehānisms

Trastuzumabs ar izteiktu afinitāti un specifiskumu saistās pie IV apakšdomēna, HER2 ekstracelulārā domēna jukstamembrānas apvidus. Trastuzumabs, saistoties pie HER2, nomāc no ligandiem neatkarīgu HER2 signālu pārvadi un novērš šī ekstracelulārā domēna proteolītisku šķelšanos, kas ir HER2 aktivācijas mehānisms. Tādējādi gan *in vitro* raudzēs, gan pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka trastuzumabs nomāc to cilvēka audzēju šūnu proliferāciju, kam ir pārmērīga HER2 ekspresija. Turklāt trastuzumabs ir spēcīgs antivielu atkarīgās šūnu mediētās citotoksicitātes (AAŠC) mediators. *In vitro* pierādīts, ka trastuzumaba mediēta AAŠC veiksmīgāk izpaužas pret vēža šūnām ar pārmērīgu HER2 ekspresiju, salīdzinot ar vēža šūnām, kam nav pārmērīgas HER2 ekspresijas.

HER2 pārmērīgas ekspresijas vai HER2 gēna kopiju skaita palielināšanās noteikšana

HER2 pārmērīgas ekspresijas un HER2 gēna kopiju skaita palielināšanās noteikšana krūts vēža gadījumā

Herceptin drīkst lietot tikai tiem pacientiem, kuriem ir audzēji ar pārmērīgu HER2 ekspresiju vai palielinātu HER2 gēna kopiju skaitu, kas noteikta ar precīzu un apstiprinātu pārbaudi. HER2 pārmērīga ekspresija jānosaka, lietojot fiksētu audzēju bloku imūnhistoķīmiskus (IHĶ) izmeklējumus (skatīt 4.4. apakšpunktu). HER2 gēna kopiju skaita palielināšanās jānosaka, lietojot fluorescences *in situ* hibridizācijas (FISH) vai hromogēniskās *in situ* hibridizācijas (CISH) metodi, vai fiksētu audzēju bloku izmeklējumus. Pacienti ir piemēroti ārstēšanai ar Herceptin, ja viņiem ir pārmērīga HER2 ekspresija, kas imūnhistoķīmiski novērtēta ar 3+ pakāpi, vai pozitīvs FISH vai CISH rezultāts.

Lai iegūtu precīzus un izmantojamus rezultātus, izmeklēšana jāveic specializētās laboratorijās, kas var nodrošināt ticamību izmeklēšanas procedūrām.

IHĶ krāsoto preparātu vērtēšanas sistēma ir aprakstīta 2. tabulā.

2.tabula. IHĶ krāsoto preparātu ieteicamā vērtēšanas sistēma

Rezultāts	Preparāta krāsojums	HER2 pārmērīgas ekspresijas novērtējums
0	Iekrāsošanos nenovēro vai membrānu iekrāsošanos konstatē < 10 % audzēja šūnu	Negatīva
1+	Vāju/ tikko manāmu membrānu iekrāsošanos konstatē > 10 % audzēja šūnu. Iekrāsota tikai daļa šūnas membrānas	Negatīva
2+	Vāji vai mēreni pilnībā iekrāsotu membrānu konstatē > 10 % audzēja šūnu	Apšaubāma
3+	Stipri pilnībā iekrāsotu membrānu konstatē > 10 % audzēja šūnu	Pozitīva

Parasti FISH rezultāts tiek uzskatīts par pozitīvu, ja HER2 gēna kopiju skaita uz audzēja šūnu un 17. hromosomas kopiju skaita proporcija ir lielāka vai vienāda ar 2 vai ja ir vairāk nekā četras HER2 gēna kopijas uz audzēja šūnu, ja kontrolei netiek izmantota 17. hromosoma.

Parasti CISH rezultāts tiek uzskatīts par pozitīvu, ja vairāk nekā 50 % audzēja šūnu ir vairāk nekā piecas HER2 gēna kopijas uz kodolu.

Izsmelošu informāciju par izmeklējumu veikšanu un rezultātu interpretēšanu, lūdzu, meklējiet sertificētu FISH un CISH testu lietošanas instrukcijās. Var izmantot arī oficiālos ieteikumus par HER2 testēšanu.

Izmantojot jebkuru citu metodi HER2 proteīna vai gēna ekspresijas novērtēšanai, analīzes jāveic tikai tajās laboratorijās, kas nodrošina sertificētu metožu atbilstošu un prasmīgu lietošanu. Šīm metodēm jābūt pietiekami precīzām un pareizām, lai pierādītu HER2 pārmērīgu ekspresiju un atšķirtu mērenu (atbilst 2+) un stipru (atbilst 3+) HER2 pārmērīgu ekspresiju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Metastātisks krūts vēzis

Intravenozi lietojamā zāļu forma

Klīniskos pētījumos Herceptin tika lietots monoterapijas veidā pacientiem ar MKrV, kuru audzēja šūnām konstatēja pārmērīgu HER2 ekspresiju un kuru metastātiskā slimība tika neveiksmīgi ārstēta ar vienu vai vairākiem ķīmijterapijas kursiem (Herceptin monoterapija).

Herceptin tika lietots arī kombinācijā ar paklitakselu vai docetakselu, lai ārstētu pacientus, kuri metastātiska audzēja ārstēšanai nebija saņēmuši ķīmijterapiju. Pacientus, kuri iepriekš bija saņēmuši antraciklīnu saturošu adjuvantu ķīmijterapiju, ārstēja ar paklitakselu (175 mg/m² ievadīja 3 stundu ilgas infūzijas veidā) kopā ar Herceptin vai bez tā. Pivotalā pētījumā ar docetakselu (100 mg/m² 1 stundu ilgas infūzijas veidā) kopā ar Herceptin vai bez tā 60 % pacientu iepriekš bija saņēmuši antraciklīnu saturošu adjuvantu ķīmijterapiju. Pacientus ar Herceptin ārstēja, kamēr slimība nesāka progresēt.

Herceptin efektivitāte kombinācijā ar paklitakselu pacientiem, kuri iepriekš nesaņēma adjuvantu antraciklīna terapiju, nav pētīta. Herceptin un docetaksela terapija pacientiem bija efektīva neatkarīgi no iepriekšējās adjuvantas antraciklīnu terapijas saņemšanas.

Lai noteiktu pacientu piemērotību, pivotālos Herceptin monoterapijas un Herceptin un paklitaksela kombinētas terapijas klīniskos pētījumos HER2 pārmērīgas ekspresijas noteikšanai izmantoja imūnhistoķīmiskas krāsošanas metodi krūts vēža fiksētā materiālā, lietojot peles monoklonālās

antivielas CB11 un 4D5. Audi tika fiksēti ar formalīnu vai Buēna (*Bouin*) fiksācijas šķīdumu. Šo klīnisko pētījumu izmeklēšanas daļu veica centrālā laboratorijā, izmantojot 0 līdz 3+ novērtēšanas skalu. Pacienti, kuriem krāsošanas rezultāts bija 2+ vai 3+, tika iekļauti pētījumā, bet tie, kuriem krāsošanas rezultāts bija 0 vai 1+, tika izslēgti no pētījuma. Vairāk nekā 70 % pētījumā iekļauto pacientu noteica 3+ pārmērīgu ekspresiju. Dati rāda, ka labvēlīgā iedarbība bija izteiktāka pacientiem, kuriem ir augstāks HER2 pārmērīgas ekspresijas līmenis (3+).

Galvenā metode, ko izmantoja HER2 esamības noteikšanai pivotālā docetaksela pētījumā kombinācijā ar Herceptin vai bez tā, bija imūnhistoķīmija (IHK). Mazāko pacientu daļu pārbaudīja, izmantojot *in situ* fluorescences hibridizāciju (ISFH). 87 % šai pētījumā iekļauto pacientu bija IHK3+ pozitīva slimība, un 95 % iekļauto pacientu bija IHK3+ un/vai ISFH pozitīva slimība.

Lietošana vienu reizi nedēļā metastātiska krūts vēža gadījumā

3. tabulā apkopoti monoterapijas un kombinētas terapijas pētījumos iegūtie efektivitātes rezultāti.

3. tabula. Monoterapijas un kombinētās terapijas pētījumu efektivitātes rezultāti

Raksturlielums	Monoterapija		Kombinēta terapija		
	Herceptin ¹	Herceptin + paklitaksels ²	Paklitaksels ²	Herceptin + docetaksels ³	Docetaksels ³
	N = 172	N = 68	N = 77	N = 92	N = 94
Atbildes reakcija (95 % TI)	18 % (13 – 25)	49 % (36 – 61)	17 % (9 – 27)	61 % (50 – 71)	34 % (25 – 45)
Vidējais atbildes reakcijas ilgums (mēnešos) (95 % TI)	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)
Vidējais LLP (mēnešos) (95 % TI)	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)
Vidējā dzīvildze (mēnešos) (95 % TI)	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)

LLP = laiks līdz slimības progresēšanai; “ne” norāda, ka to nevar novērtēt vai tas vēl nav sasniegts.

1. Pētījums H0649g: IHK3+ pacientu apakšgrupa.
2. Pētījums H0648g: IHK3+ pacientu apakšgrupa.
3. Pētījums M77001: pilna analīzes kopa (pēc nepieciešamā ārstēto pacientu skaita), 24 mēnešu rezultāti.

Kombinēta ārstēšana ar Herceptin un anastrozolu

Herceptin pētīts kombinācijā ar anastrozolu pirmās izvēles ārstēšanai metastātiska krūts vēža gadījumā ar HER2 pārmērīgu ekspresiju, hormonreceptoru (t.i., estrogēna receptoru (ER) un/vai progesterona receptoru (PR)) pozitīvām pacientēm pēc menopauzes. Dzīvildze bez slimības progresēšanas divkāršojās Herceptin un anastrozola grupā, salīdzinot ar anastrozolu (4,8 mēneši, salīdzinot ar 2,4 mēnešiem). Citi uzlabošanās raksturlielumi, kas novēroti pēc kombinācijas lietošanas, bija vispārēja atbildes reakcija (16,5 %, salīdzinot ar 6,7 %); klīniskas uzlabošanās biežums (42,7 %, salīdzinot ar 27,9 %); laiks līdz progresēšanai (4,8 mēneši, salīdzinot ar 2,4 mēnešiem). Atbildes reakcijas laika un atbildes reakcijas ilguma ziņā grupas neatšķīrās. Vidējā kopējā dzīvildze pagarinājās līdz 4,6 mēnešiem pacientiem kombinētas lietošanas grupā. Atšķirība nebija statistiski nozīmīga, lai gan vairāk nekā puse pacienšu, kas bija tikai anastrozola lietošanas grupā, pārgāja uz Herceptin lietošanas shēmu pēc slimības progresēšanas.

Lietošana vienu reizi trīs nedēļās metastātiska krūts vēža gadījumā

4. tabulā apkopoti nesalīdzinošos monoterapijas un kombinētas terapijas pētījumos iegūtie efektivitātes rezultāti.

4. tabula. Nesalīdzinošu monoterapijas un kombinētās terapijas pētījumu efektivitātes rezultāti

Raksturlielums	Monoterapija		Kombinēta terapija	
	Herceptin ¹ N=105	Herceptin ² N=72	Herceptin + paklitaksels ³ N=32	Herceptin + docetaksels ⁴ N=110
Atbildes reakcija (95 % TI)	24 % (15 - 35)	27 % (14 - 43)	59 % (41-76)	73 % (63-81)
Vidējais atbildes reakcijas ilgums (mēnešos) (95 % TI)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
Vidējais LLP (mēnešos) (95 % TI)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11-16)
Vidējā dzīvildze (mēnešos) (95 % TI)	ne	ne	ne	47,3 (32-ne)

LLP = laiks līdz slimības progresēšanai; “ne” norāda, ka to nevar novērtēt vai tas vēl nav sasniegts.

1. Pētījums WO16229: piesātināšā deva 8 mg/kg, pēc tam lietojot 6 mg/kg vienu reizi 3 nedēļās.
2. Pētījums MO16982: piesātināšā deva 6 mg/kg vienu reizi nedēļā x 3; pēc tam lietojot 6 mg/kg vienu reizi 3 nedēļās.
3. Pētījums BO15935.
4. Pētījums MO16419.

Progresēšanas vietas

Ar Herceptin un paklitaksela kombināciju ārstētiem pacientiem progresēšanas biežums aknās bija nozīmīgi mazāks, nekā lietojot tikai paklitakselu (21,8 %, salīdzinot ar 45,7 %; p=0,004). Vairāk ar Herceptin un paklitakselu ārstēto pacientu slimība progresēja centrālajā nervu sistēmā nekā tiem, kuri tika ārstēti tikai ar paklitakselu (12,6 %, salīdzinot ar 6,5 %; p=0,377).

Agrīns krūts vēzis (adjuvantā terapija)

Intravenozi lietojamā zāļu forma

Saskaņā ar definīciju agrīns krūts vēzis ir nemetastazējoša primāri invazīva krūts karcinoma.

Adjuvantai terapijai Herceptin tika pētīts četru plašu daudzcentru, randomizētu pētījumu laikā:

- pētījums BO16348 tika veidots, lai salīdzinātu Herceptin terapiju vienu un divus gadus ik pēc trīs nedēļām un novērošanu pacientiem ar HER2 pozitīvu agrīnu krūts vēzi pēc operācijas, ķīmijterapijas un staru terapijas (ja piemērojama). Turklāt tika salīdzināta divus gadus ilga ārstēšana ar Herceptin un vienu gadu ilga ārstēšana ar Herceptin. Pacientiem, kam tika lietots Herceptin, tika dota piesātinājuma sākumdeva pa 8 mg/kg, pēc tam ik pēc trīs nedēļām pa 6 mg/kg vienu vai divus gadus;
- pētījumi NSABP B-31 un NCCTG N9831, kuru rezultāti tika kopīgi analizēti, bija veidoti tā, lai vērtētu Herceptin un paklitaksela kombinācijas klīnisko lietderību pēc ķīmijterapijas ar AC; turklāt pētījumā NCCTG N9831 tika vērtēta arī Herceptin pievienošana pēc ķīmijterapijas ar AC→P pacientiem ar HER2 pozitīvu agrīnu krūts vēzi pēc operācijas;
- pētījums BCIRG 006 bija veidots, lai vērtētu kombinētu ārstēšanu ar Herceptin un docetakselu pēc ķīmijterapijas ar AC vai kombinācijā ar docetakselu un karboplatīnu pacientiem ar HER2 pozitīvu agrīnu krūts vēzi pēc operācijas.

Pētījumā BO16348 agrīns krūts vēzis tika ierobežots līdz operējamai, primārai, invazīvai krūts adenokarcinomai ar izmaiņām aksilāros limfmezglos vai bez izmaiņām aksilāros limfmezglos, ja audzēja diametrs ir vismaz 1 cm.

Pētījumu NSABP B-31 un NCCTG N9831 rezultātu apvienotajā analīzē AKrV tika ierobežots ar sievietēm ar augsta riska operējamu krūts vēzi, kas definēts kā HER2 pozitīvs ar izmaiņām aksilāros limfmezglos vai HER2 pozitīvs bez izmaiņām aksilāros limfmezglos un ar augsta riska faktoriem (audzēja izmērs > 1 cm, un tas ir ER negatīvs, vai audzēja izmērs > 2 cm neatkarīgi no hormonālā statusa).

Pētījumā BCIRG 006 HER2 pozitīvs AKrV bija definēts vai nu kā vēzis ar izmaiņām limfmezglos vai ar augstu risku saistīts krūts vēzis bez izmaiņām limfmezglos pacientiem ar neskartiem limfmezgliem (pN0) un vismaz vienu no turpmāk minētajiem faktoriem: audzējs lielāks par 2 cm, negatīvs attiecībā uz estrogēna un progesterona receptoriem, 2.–3. histoloģiskā un/vai kodoliņu pakāpe, vai pacienta vecums ir < 35 gadi.

BO16348 pētījuma efektivitātes rezultāti pēc vidēji 12 mēnešus* un 8 gadus** ilgas novērošanas ir apkopoti 5. tabulā:

5. tabula. Pētījuma BO16348 efektivitātes rezultāti

Raksturlielums	Vidēji 12 mēnešus ilga novērošana*		Vidēji 8 gadus ilga novērošana**	
	Novērošana N = 1693	Herceptin 1 gadu N = 1693	Novērošana N = 1697***	Herceptin 1 gadu N = 1702***
Dzīvildze bez slimības pazīmēm (<i>Disease-free survival – DFS</i>)				
- Pacientu, kuriem bijuši veselības traucējumi, skaits	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Pacientu, kuriem nav bijuši veselības traucējumi, skaits	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
p vērtība, salīdzinot ar novērošanu	< 0,0001		< 0,0001	
Riska attiecība, salīdzinot ar novērošanu	0,54		0,76	
Dzīvildze bez slimības recidīviem				
- Pacientu, kuriem bijuši veselības traucējumi, skaits	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Pacientu, kuriem nav bijuši veselības traucējumi, skaits	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
p vērtība, salīdzinot ar novērošanu	< 0,0001		< 0,0001	
Riska attiecība, salīdzinot ar novērošanu	0,51		0,73	
Dzīvildze bez attālinātas slimības pazīmēm				
- Pacientu, kuriem bijuši veselības traucējumi, skaits	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Pacientu, kuriem nav bijuši veselības traucējumi, skaits	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
p vērtība, salīdzinot ar novērošanu	< 0,0001		< 0,0001	
Riska attiecība, salīdzinot ar novērošanu	0,50		0,76	
Vispārējā dzīvildze (nāves gadījumi)				
- Pacientu, kuriem bijuši nāves gadījumi, skaits	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Pacientu, kuriem nav bijuši nāves gadījumi, skaits	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
p vērtība, salīdzinot ar novērošanu	0,24		0,0005	
Riska attiecība, salīdzinot ar novērošanu	0,75		0,76	

* Līdzvērtīgais primārais mērķa kritērijs (viena gada dzīvildze bez slimības pazīmēm) salīdzinājumā ar novērošanu atbilda definētajai statistiskajai robežvērtībai,

** Galīgās analīzes rezultāti (ņemot vērā, ka 52 % pacientu no novērošanas grupas pārgāja uz Herceptin grupu).

*** Pastāv atšķirības paraugkopas kopējā lielumā, jo bija maz pacientu, kas tika randomizēti pēc vidēji 12 mēnešus ilgās novērošanas rezultātu analīzes beigu datuma.

Efektivitātes starposma analīzes rezultāti attiecībā uz vienu gadu ilgu Herceptin lietošanu salīdzinājumā ar novērošanu pārsniedza protokolā definēto statistisko robežvērtību. Pēc vidēji 12 mēnešus ilgas novērošanas riska attiecība (RA) saistībā ar dzīvildzi bez slimības pazīmēm (DFS) bija 0,54 (95 % TI 0,44–0,67), un tas norāda uz 7,6 procentpunktu (85,8 %, salīdzinot ar 78,2 %) absolūto ieguvumu par labu Herceptin grupai saistībā ar divu gadu dzīvildzi bez slimības pazīmēm.

Galīgo analīzi veica pēc vidēji astoņus gadus ilgas novērošanas, un tās rezultāti liecināja, ka vienu gadu ilga ārstēšana ar Herceptin salīdzinājumā ar tikai novērošanu ir saistīta ar riska samazināšanos par 24 % (RA = 0,76, 95 % TI 0,67–0,86). Tas norāda, ka saistībā ar novēroto astoņu gadu dzīvildzi bez slimības pazīmēm absolūtais ieguvums ir 6,4 procentpunkti par labu vienu gadu ilgai ārstēšanai ar Herceptin.

Šajā galīgajā analīzē nekonstatēja, ka Herceptin lietošanas pagarināšana līdz diviem gadiem salīdzinājumā ar vienu gadu ilgu ārstēšanu nodrošinātu papildu ieguvumu (RA saistībā ar dzīvildzi bez slimības pazīmēm divus gadus ārstētajā (ITT) populācijā salīdzinājumā ar vienu gadu ārstēto populāciju bija 0,99 (95 % TI 0,87–1,13, $p = 0,90$; un OS RA = 0,98 (0,83–1,15), $p = 0,78$). Divus gadus ilgās terapijas grupā palielinājās asimptomātisku sirdsdarbības traucējumu sastopamība (8,1 %, salīdzinot ar 4,6 % vienu gadu ilgās terapijas grupā). Divus gadus ilgās terapijas grupā vismaz viena 3. vai 4. smaguma pakāpes nevēlamā blakusparādība bija lielākam skaitam (20,4 %) pacientu nekā vienu gadu ilgās terapijas grupā (16,3 %).

Pētījumos NSABP B-31 un NCCTG N9831 Herceptin tika lietots kombinācijā ar paklitakselu pēc ķīmijterapijas ar AC.

Doksorubicīns un ciklofosfamīds tika lietots vienlaicīgi šādā veidā:

- 60 mg/m² doksorubicīna intravenozas bolus injekcijas veidā, 4 cikli ik pēc trim nedēļām;
- 600 mg/m² ciklofosfamīda 30 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā, 4 cikli ik pēc trim nedēļām.

Paklitaksels kombinācijā ar Herceptin tika lietots šādi:

- 80 mg/m² paklitaksela ilgstošas intravenozas infūzijas veidā, 12 nedēļas vienu reizi nedēļā
- vai
- 175 mg/m² paklitaksela ilgstošas intravenozas infūzijas veidā, 4 cikli ik pēc trim nedēļām (katra cikla pirmajā dienā).

Pētījumu NSABP B-31 un NCCTG 9831 apvienotās analīzes rezultāti attiecībā uz efektivitāti galīgās DFS* analīzes laikā apkopoti turpmākajā tabulā. AC→P grupas pacienti tika novēroti vidēji 1,8 gadus, bet AC→PH grupas pacienti – vidēji 2,0 gadus.

6. tabula. NSABP B 31 un NCCTG N9831 klīnisko pētījumu apvienotās analīzes efektivitātes rezultātu galīgās DFS analīzes laikā kopsavilkums*

Raksturlielums	AC→P (n = 1 679)	AC→PH (n = 1 672)	Riska attiecība, salīdzinot ar AC→P (95 % TI) p vērtība
Dzīvildze bez slimības pazīmēm, pacientu skaits (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001
Attāls recidīvs, pacientu skaits	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p < 0,0001
Nāves (OS) gadījumi, pacientu skaits	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p = 0,014

A: doksorubicīns; C: ciklofosfamīds; P: paklitaksels; H: trastuzumabs.

* AC→P grupas pacienti tika novēroti vidēji 1,8 gadus, bet AC→PH grupas pacienti – vidēji 2,0 gadus.

** OS p vērtība nepārsniedza iepriekš noteikto AC→PH un AC→P salīdzinājuma statistisko robežu.

Attiecībā uz primāro mērķa kritēriju dzīvildzi bez slimības pazīmēm (DFS – *disease free survival*), Herceptin pievienošana ķīmijterapijai ar paklitakselu par 52 % samazināja slimības recidīva risku. Ievērojot trīs gadus ilgas dzīvildzes bez slimības pazīmēm rādītāju, kas, saskaņā ar aprēķināto, ir 11,8 procentpunkti (87,2 %, salīdzinot ar 75,4 %) par labu AC→PH (Herceptin) grupai, riska attiecība nozīmē absolūto ieguvumu.

Drošības datu aktualizēšanas laikā pēc vidēji 3,5–3,8 gadus ilgiem novērojumiem DFS analīzes vēlreiz apstiprina galīgā DFS analīzē konstatēto ieguvumu. Lai gan kontroles grupā notika pāreja uz Herceptin, tā pievienošana ķīmijterapijai ar paklitakselu par 52 % samazināja slimības recidīvu risku. Herceptin pievienošana ķīmijterapijai ar paklitakselu samazināja arī nāves risku par 37 %.

Iepriekš iekļānotā galīgā OS analīze apvienotajā pētījumā NSABP B-31 un NCCTG N9831 analīzē tika veikta pēc 707 nāves gadījumiem (vidējais novērošanas ilgums AC→PH grupā bija 8,3 gadi). Terapija ar AC→PH ļāva panākt statistiski nozīmīgu OS palielināšanos, salīdzinot ar AC→P (stratificētā RA=0,64; 95 % TI [0,55, 0,74]; *log-rank* p vērtība < 0,0001). Pēc 8 gadiem dzīvildzes biežums AC→PH grupā bija 86,9 %, bet AC→P grupā – 79,4 %, tādēļ absolūtais ieguvums ir 7,4 % (95 % TI 4,9 %, 10,0 %).

Galīgie OS rezultāti pētījumu NSABP B-31 un NCCTG N9831 apvienotajā analīzē ir apkopoti 7. tabulā.

7.tabula. Galīgā kopējās dzīvildzes analīze klīnisko pētījumu NSABP B-31 un NCCTG N9831 apvienotajā analīzē

Raksturlielums	AC→P (N=2032)	AC→PH (N=2031)	p vērtība, salīdzinot ar AC→P	Riska attiecība, salīdzinot ar AC→P (95 % TI)
Nāve (OS notikums): Pacientu daudzums, kam notikums radies (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

A: doksorubicīns; C: ciklofosfamīds; P: paklitaksels; H: trastuzumabs

Veicot apvienotu NSABP B-31 un NCCTG N9831 pētījumu analīzi, galīgās OS novērtēšanas laikā veica arī DFS analīzi. Jaunākie DFS analīzes rezultāti (stratificētā RA = 0,61; 95% TI [0,54, 0,69]) liecināja par līdzīgu DFS ieguvumu salīdzinājumā ar galīgo primāro DFS analīzi, neraugoties uz to, ka 24,8% AC→P grupas pacientu nomainīja terapiju uz Herceptin. Aprēķināts, ka pēc astoņiem gadiem dzīvildzes bez slimības rādītājs AC→PH grupā ir 77,2% (95% TI: 75,4, 79,1), absolūtais ieguvums salīdzinājumā ar AC→P grupu ir 11,8%.

Pētījumā BCIRG 006 Herceptin tika lietots vai nu kombinācijā ar docetakselu pēc ķīmijterapijas ar AC (AC→DH), vai kombinācijā ar docetakselu un karboplatīnu (DCarbH).

Docetaksels tika lietots šādi:

- 100 mg/m² docetaksela vienu stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, 4 cikli ik pēc trim nedēļām (pirmā docetaksela cikla otrajā dienā, pēc tam katra nākamā cikla pirmajā dienā)
- vai
- 75 mg/m² docetaksela vienu stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, 6 cikli ik pēc trim nedēļām (pirmā cikla otrajā dienā, pēc tam katra nākamā cikla pirmajā dienā),
- kam sekoja
- karboplatīna deva, kas nodrošina mērķa AUC = 6 mg/ml/min, 30–60 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā, ko atkārto ik pēc trim nedēļām, pavisam kopā seši cikli.

Herceptin tika ievadīts vienu reizi nedēļā kopā ar ķīmijterapiju un vēlāk vienu reizi ik pēc trim nedēļām, kopā 52 nedēļas.

Pētījuma BCIRG 006 laikā iegūtie efektivitātes rezultāti apkopoti turpmākajās tabulās. AC→D grupā vidējais novērojumu ilgums bija 2,9 gadi, bet gan AC→DH grupā, gan DCarbH grupā tas bija 3,0 gadi.

8. tabula. Pētījuma BCIRG 006 laikā iegūto efektivitātes datu analīzes pārskats, AC→D, salīdzinot ar AC→DH

Raksturlielums	AC→D (n = 1 073)	AC→DH (n = 1 074)	Riska attiecība, salīdzinot ar AC→D (95 % TI) p vērtība
Dzīvildze bez slimības pazīmēm, pacientu skaits	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001
Attāls recidīvs, pacientu skaits	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p < 0,0001
Nāves (OS) gadījumi, pacientu skaits	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p = 0,0024

AC→D = doksorubicīns + ciklofosfamīds, kam seko docetaksels;

AC→DH = doksorubicīns + ciklofosfamīds, kam seko docetaksels + trastuzumabs; TI = ticamības intervāls.

9. tabula. Pētījuma BCIRG 006 laikā iegūto efektivitātes datu analīzes pārskats, AC→D, salīdzinot ar DcarbH

Raksturlielums	AC→D (n = 1 073)	DCarbH (n = 1 074)	Riska attiecība, salīdzinot ar AC→D (95 % TI)
Dzīvildze bez slimības pazīmēm, pacientu skaits	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Attāls recidīvs, pacientu skaits	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p = 0,0008
Nāves (OS) gadījumi, pacientu skaits	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p = 0,0182

AC→D = doksorubicīns + ciklofosfamīds, kam seko docetaksels; DCarbH = docetaksels, karboplatīns un trastuzumabs; TI = ticamības intervāls.

Pētījumā BCIRG 006 attiecībā uz primāro mērķa kritēriju jeb *DFS*, ievērojot trīs gadus ilgas dzīvildzes bez slimības pazīmēm sastopamību, kas tika aprēķināta kā 5,8 procentpunkti (86,7 %, salīdzinot ar 80,9 %) par labu AC→DH (Herceptin) grupai un 4,6 procentpunkti (85,5 %, salīdzinot ar 80,9 %) par labu DCarbH (Herceptin) grupai salīdzinājumā ar AC→D grupu, riska attiecība nozīmē absolūtu ieguvumu.

Pētījuma BCIRG 006 laikā 213 no 1 075 DCarbH (TCH) grupas pacientiem, 221 no 1 074 AC→DH (AC→TH) grupas pacientiem un 217 no 1 073 AC→D (AC→T) grupas pacientiem veiktspējas statuss pēc Karnovska skalas bija ≤ 90 (80 vai 90). Šajā pacientu apakšgrupā ieguvums attiecībā uz dzīvildzi bez slimības pazīmēm (*DFS*) netika konstatēts (riska attiecība = 1,16, 95 % TI [0,73, 1,83] DCarbH (TCH), salīdzinot ar AC→D (AC→T); riska attiecība 0,97, 95 % TI [0,60, 1,55] AC→DH (AC→TH), salīdzinot ar AC→D).

Turklāt tika veikta pētnieciska *post hoc* analīze datu kopās no apvienotās klīnisko pētījumu NSABP B-31/NCCTG N9831 un BCIRG006 datu analīzes (*joint analysis* (JA)), apvienojot *DFS* un simptomātisku sirds patoloģiju gadījumu informāciju un apkopojot to 10. tabulā.

10. tabula. Klīnisko pētījumu NSABP B-31/NCCTG N9831* un BCIRG006 apvienoto rezultātu pētnieciska *post hoc* analīze, apvienojot DFS un simptomātiskus sirdsdarbības traucējumus

	AC→PH (salīdzinot ar AC→P) (pētījumi NSABP B- 31 un NCCTG N9831)*	AC→DH (salīdzinot ar AC→D) (pētījums BCIRG 006)	DCarbH (salīdzinot ar AC→D) (pētījums BCIRG 006)
Primārā efektivitātes analīze <i>DFS (disease free survival;</i> dzīvildze bez slimības pazīmēm) riska attiecība (95 % TI) p vērtība	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Ilgtermiņa novērošanas efektivitātes analīze** <i>DFS</i> riska attiecība (95 % TI) p vērtība	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
<i>Post hoc</i> veiktās pētnieciskās analīzes rezultāti attiecībā uz <i>DFS (disease free survival;</i> dzīvildze bez slimības pazīmēm) un simptomātisku sirds patoloģiju sastopamību Ilgtermiņa novērošana** Riska attiecība (95 % TI)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

A: doksorubicīns; C: ciklofosfamīds; P: paklitaksels; D: docetaksels; Carb: karboplatīns; H: trastuzumabs.

TI = ticamības intervāls

* Galīgās *DFS* analīzes laikā. AC→P grupas pacienti tika novēroti vidēji 1,8 gadus, bet AC→PH grupas pacienti – vidēji 2,0 gadus.

** Ilgtermiņa novērošanas ilguma mediāna kopējā analīzē iekļautajos klīniskajos pētījumos AC→PH grupā bija 8,3 gadi (diapazons: no 0,1 līdz 12,1), bet AC→P grupā — 7,9 gadi (diapazons: no 0,0 līdz 12,2); ilgtermiņa novērošanas ilguma mediāna pētījumā BCIRG 006 gan AC→D grupā (diapazons: no 0,0 līdz 12,6), gan DCarbH grupā (diapazons: no 0,0 līdz 13,1) bija 10,3 gadi, bet AC→DH grupā tas bija 10,4 gadi (diapazons: no 0,0 līdz 12,7).

Agrīns krūts vēzis (neoadjuvanta-adjuvanta terapija)

Intravenozi lietojamā zāļu forma

Līdz šim nav pieejami rezultāti, kas salīdzinātu Herceptin efektivitāti, lietojot to ķīmijterapijai adjuvantas terapijas ietvaros, ar lietošanu neoadjuvantas/adjuvantas terapijas apstākļos.

Neoadjuvantas-adjuvantas terapijas apstākļos tika plānots randomizēts, daudzcentru pētījums MO16432, lai izpētītu Herceptin un neoadjuvantas ķīmijterapijas, kas ietvēra gan antraciklīnu, gan taksānu, vienlaicīgas lietošanas, kurai sekoja adjuvanta Herceptin terapija ar kopējo ārstēšanas ilgumu līdz 1 gadam, klīnisko efektivitāti. Pētījumā tika iesaistīti pacienti ar jaundiagnosticētu lokāli izplatītu (III stadijas) vai iekaisīgu agrīnu krūts vēzi. Pacienti ar HER2+ audzēju tika randomizēti, lai saņemtu vai nu neoadjuvantu ķīmijterapiju vienlaicīgi ar neoadjuvantu-adjuvantu Herceptin, vai tikai neoadjuvantu ķīmijterapiju.

Pētījumā MO16432 Herceptin (8 mg/kg piesātinošā deva, kurai sekoja 6 mg/kg balstdevas lietošana ik pēc 3 nedēļām) tika lietots vienlaicīgi ar 10 neoadjuvantas ķīmijterapijas cikliem,

izmantojot šādu shēmu:

- doksorubicīns 60 mg/m² un paklitaksels 150 mg/m², lietojot ik pēc 3 nedēļām 3 ciklu garumā,

kam sekoja

- paklitaksels 175 mg/m², lietojot ik pēc 3 nedēļām 4 ciklu garumā,

kam sekoja

- CMF 1. un 8. dienā ik pēc 4 nedēļām 3 ciklu garumā,

kam pēc operācijas sekoja

- adjuvanta Herceptin papildu cikli (lai noslēgtu 1 gadu ilgu ārstēšanas periodu).

MO16432 pētījuma efektivitātes rezultātu kopsavilkums ir sniegts tālāk esošajā tabulā. Vidējais novērošanas ilgums Herceptin grupā bija 3,8 gadi.

11. tabula. MO16432 pētījuma efektivitātes rezultāti

Raksturlielums	Ķīmijterapija + Herceptin (n=115)	Tikai ķīmijterapija (n=116)	
Dzīvildze bez sarežģījumiem			Riska attiecība (95 % TI)
Pacientu skaits ar sarežģījumu	46	59	0,65 (0,44, 0,96) p=0,0275
Pilnīga patoloģijas atbildes reakcija kopumā* (95 % TI)	40 % (31,0, 49,6)	20,7 % (13,7, 29,2)	P=0,0014
Kopējā dzīvildze			Riska attiecība (95 % TI)
Pacientu skaits ar sarežģījumu	22	33	0,59 (0,35, 1,02) p=0,0555

* definēta kā jebkāda invazīva vēža neesamība krūtīs un padušu limfmezglos.

Aplēstais absolūtais ieguvums par labu Herceptin grupai bija 13 procentpunkti, vērtējot 3 gadu dzīvildzi bez gadījumiem (65 %, salīdzinot ar 52 %).

Subkutāni lietojama zāļu forma

BO2227 pētījums bija plānots tā, lai pierādītu Herceptin subkutāni lietojamās zāļu formas līdzvērtīgumu intravenozi lietotam Herceptin, vērtējot pēc apvienotajiem primārajiem FK un efektivitātes mērķa kritērijiem (attiecīgi trastuzumaba C_{trough} pirms zāļu devas lietošanas 8. ciklā un pCR līmenis plānveida operācijā). Kopā 595 pacienti ar HER2 pozitīvu, operējamu vai lokāli progresējošu krūts vēzi (LPK_{rV}), tai skaitā iekaisīgu krūts vēzi, saņēma vai nu intravenozi lietota Herceptin, vai arī subkutāni lietota Herceptin astoņus ciklus vienlaikus ar ķīmijterapiju (4 cikli docetaksela 75 mg/m² intravenozas infūzijas veidā, kam sekoja 4 cikli FEC ([5-fluoruracils, 500 mg/m²; epirubicīns, 75 mg/m²; ciklofosfamīds, 500 mg/m² – katru intravenozas bolus injekcijas vai infūzijas veidā]), pēc ķīmijterapijas tika veikta ķirurģiska operācija un vēl turpinājās terapija ar 10 cikliem intravenozi lietota Herceptin vai subkutāni lietota Herceptin atbilstoši sākotnējam nejaušinātajam sadalījumam grupās kopā 1 gadu ilgi.

Analizējot efektivitātes primāro mērķa kritēriju pPR, kas tika definēts kā invazīvu neoplastisku šūnu neesamība krūts dziedzerī, tā biežums intravenozi lietojamā Herceptin grupā bija 40,7 % (95 % TI: 34,7, 46,9), bet subkutāni lietojamā Herceptin grupā 45,4 % (95 % TI: 39,2, 51,7), tātad starpība bija 4,7 procentpunkti par labu subkutāni lietojama fiksētas devas Herceptin grupai. Vienpusējā 97,5 %

ticamības intervāla apakšējā robeža pPR biežuma starpībai bija -4,0, kas apstiprina subkutāni lietojama Herceptin līdzvērtību attiecībā uz apvienotajiem primārajiem mērķa kritērijiem.

12. tabula. Patoloģijas pilnīgas atbildes reakcijas (pCR) kopsavilkums

	Herceptin IV (N = 263)	Herceptin SC (N=260)
pCR (nav invazīvu jaunveidojumu šūnu krūtī)	107 (40,7%)	118 (45,4%)
Bez atbildes reakcijas	156 (59,3%)	142 (54,6%)
Tieši 95% TI pCR biežumam*	(34,7; 46,9)	(39,2; 51,7)
pCR atšķirība (SC mīnus IV grupā)	4,70	
Zemākās robežas vienpusējs 97,5% TI pCR atšķirībai**	-4,0	

*Ticamības intervāls vienam parauga binomam, izmantojot Pīrsona-Klopera metodi

**Šim aprēķinam izmantota Andersona un Houka nepārtrauktības korekcija (1986)

Ilgstošākas novērošanas analīzes ar mediāno ilgumu, kas pārsniedza 40 mēnešus, apstiprināja Herceptin subkutānās zāļu formas efektivitātes līdzvērtību Herceptin intravenozajai zāļu formai: bija līdzīgi gan EFS, gan OS rezultāti (3 gadu EFS rādītājs 73% Herceptin intravenozās zāļu formas lietotāju grupā un 76% Herceptin subkutānās zāļu formas lietotāju grupā un 3 gadu OS biežums 90% Herceptin intravenozās zāļu formas lietotāju grupā un 92% Herceptin subkutānās zāļu formas lietotāju grupā).

Informāciju par apvienotā FK primārā mērķa kritērija, proti, trastuzumaba Ctrough līdzsvara fāzē 7. ārstēšanas cikla beigās, skatiet 5.2. apakšpunktā "Farmakokinētiskās īpašības". Salīdzinošo lietošanas drošuma raksturojumu skatīt 4.8. apakšpunktā.

Galīgā analīze, ar novērošanas ilguma mediānu vairāk par 70 mēnešiem, liecināja par līdzīgiem EFS un OS rezultātiem pacientiem, kuri saņēma Herceptin i.v. un tiem, kuri saņēma Herceptin s.c. 6 gadu EFS rādītājs abās grupās bija 65% (ITT populācija: RA=0,98 [95% TI: 0,74;1,29]) un OS rādītājs abās grupās bija 84% (ITT populācija: RA=0,94 [95% TI: 0,61;1,45]).

MO28048 pētījumā par Herceptin subkutānās zāļu formas drošumu un panesamību adjuvantā terapijā HER2 pozitīviem pacientiem ar agrīnu krūts vēzi, kas tika iesaistīti vai nu kohortā Herceptin subkutānai ievadīšanai no flakona (N=1868 pacienti, ieskaitot 20 pacientus, kas saņēma neoadjuvantu terapiju), vai kohortā Herceptin subkutānai ievadīšanai caur sistēmu (N=710) pacienti, ieskaitot 21 pacientu, kas saņēma neoadjuvantu terapiju), netika saņemti jauni drošuma signāli. Rezultāti atbilda zināmajam Herceptin intravenozās un Herceptin subkutānās zāļu formas drošuma profiliem. Turklāt Herceptin subkutānas fiksētas devas lietošana agrīna krūts vēža adjuvantā terapijā pacientiem ar mazāku ķermeņa masu nebija saistīta ar lielāku drošuma risku vai biežāku blakusparādību un būtisku blakusparādību rašanos nekā pacientiem ar lielāku ķermeņa masu. BO22227 pētījuma galīgie rezultāti, ar novērošanas ilguma mediānu vairāk par 70 mēnešiem, atbilda jau zināmajam Herceptin i.v. un Herceptin s.c. drošuma profilam, un jauni drošuma signāli netika novēroti.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Herceptin pētījumu rezultātus visās pediatriskās populācijas apakšgrupās krūts vēža gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

III fāzes pētījumā BO 22227 trastuzumaba farmakokinētika, ievadot fiksētu tā devu 600 mg subkutāni vienu reizi trijās nedēļās, tika salīdzināta ar tā farmakokinētiku pēc intravenozas ievadīšanas (8 mg/kg piesātinājuma deva, 6 mg/kg balstdeva vienu reizi trijās nedēļās). Viena primārā farmakokinētiskā mērķa kritērija C_{trough} rezultāti pirms devas 8.ciklā liecināja par subkutāni lietojama Herceptin līdzvērtību, salīdzinot ar intravenozi lietojamu Herceptin (korigēts pēc ķermeņa masas).

Vidējā C_{trough} neoadjuvantā terapijas fāzē brīdī pirms 8.cikla devas ievadīšanas pētījuma subkutāni lietojama Herceptin grupā (78,7 µg/ml) bija lielāka nekā intravenozi lietojama Herceptin grupā (57,8 µg/ml). Terapijas adjuvantā posmā brīdī pirms 13.cikla devas ievadīšanas vidējās C_{trough} vērtības bija attiecīgi 90,4 µg/ml un 62,1 µg/ml. Pamatojoties uz pētījumā BO22227 novērotajiem datiem, līdzsvara stāvoklis, lietojot intravenozo zāļu formu, tika sasniegts 8. ciklā. Herceptin subkutāni ievadāmās zāļu formas lietošanas gadījumā aptuvenā līdzsvara stāvokļa koncentrācija tika sasniegta pēc 7. cikla zāļu devas lietošanas (pirms 8. cikla zāļu devas lietošanas), un līdz 13. ciklam koncentrācija vēl nedaudz paaugstinājās (par <15 %). Subkutānas lietošanas gadījumā vidējā C_{trough} pirms 18. cikla devas bija 90,7 µg/ml, kas līdzinājās koncentrācijai 13. ciklā, neliecinot par turpmāku palielināšanos pēc 13. cikla.

Vidējais T_{max} pēc subkutānas lietošanas bija aptuveni 3 dienas ar lielu atšķirību starp indivīdiem (1 – 14 dienu robežās). Herceptin subkutāni ievadāmās zāļu formas lietošanas gadījumā vidējā C_{max} bija paredzami zemāka (149 µg/ml) nekā intravenozās lietošanas grupā (līmenis infūzijas beigās: 221 µg/ml).

Lietojojot subkutāni ievadāmo Herceptin zāļu formu, vidējais $AUC_{0-21.\text{diēna}}$ pēc 7. cikla devas bija par aptuveni 10 % lielāks nekā intravenozi ievadāmās Herceptin zāļu formas lietošanas gadījumā, un vidējā AUC vērtība bija attiecīgi 2268 µg/ml•diēna un 2056 µg/ml•diēna. $AUC_{0-21.\text{diēna}}$ pēc 12. cikla devas subkutāni ievadāmas Herceptin zāļu formas lietošanas gadījumā bija par aptuveni 20 % lielāks nekā intravenozi ievadāmas Herceptin zāļu formas lietošanas gadījumā, un vidējās AUC vērtības bija attiecīgi 2610 µg/ml•diēna un 2179 µg/ml•diēna. Nozīmīgās ķermeņa masas ietekmes dēļ uz trastuzumaba klirensu un fiksētās devas subkutānai ievadīšanai dēļ kopējās iedarbības atšķirība starp subkutānu un intravenozu ievadīšanu bija atkarīga no ķermeņa masas – pacientiem, kuru ķermeņa masa bija < 51 kg, trastuzumaba vidējais līdzsvara stāvokļa AUC pēc subkutānas ievadīšanas bija par aptuveni 80 % lielāks nekā pēc intravenozas ievadīšanas, bet lielākās ķermeņa masas grupā (> 90 kg) AUC pēc subkutānas ievadīšanas bija par 20 % mazāks nekā pēc intravenozas terapijas.

Lai aprakstītu novēroto FK koncentrāciju pēc Herceptin i.v. un Herceptin s.c. lietošanas pacientiem ar EBC, tika izveidots populācijas FK modelis ar paralēlu lineāru un nelineāru elimināciju no centrālā nodalījuma, izmantojot apkopotus datus par FK pēc Herceptin s.c. un Herceptin i.v. lietošanas III fāzes pētījumā BO22227. Subkutānās trastuzumaba zāļu formas aprēķinātā biopieejamība bija 77,1 %, un pirmās kārtas uzsūkšanās ātruma konstante 1. dienā bija 0,4. Lineārais klirens bija 0,111 l dienā, un tilpums centrālajā nodalījumā (V_c) bija 2,91 l. Mihaelisa-Menten's V_{max} un K_m raksturlieluma vērtības bija attiecīgi 11,9 mg dienā un 33,9 µg/ml. Ķermeņa masai un alanīna aminotransferāzes koncentrācijai serumā (SGPT/AlAT) bija statistiski nozīmīga ietekme uz FK, tomēr simulācijas liecināja, ka pacientiem ar EBC deva nav jāpielāgo. 13. tabulā ir parādītas populācijā prognozējamās FK iedarbības raksturlielumu vērtības (mediāna ar 5.–95. procentīli), lietojot Herceptin s.c. pacientiem ar EBC.

13. tabula. Populācijā prognozējamās FK kopējās iedarbības vērtības (mediāna ar 5.–95. procentīli), lietojot Herceptin s.c. 600 mg lietošanas shēmu vienu reizi 3 nedēļās pacientiem ar EBC

Primārā audzēja veids un shēma	Cikls	N	C _{min} (µg/ml)	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-21. diena} (µg dienā/ml)
EBC 600 mg Herceptin SC vienu reizi 3 nedēļās	1. cikls	297	28,2 (14,8–40,9)	79,3 (56,1–109)	1065 (718–1504)
	7. cikls (līdzsvara fāze)	297	75,0 (35,1–123)	149 (86,1–214)	2337 (1258–3478)

Trastuzumaba izvadīšanas no organisma

Trastuzumaba izvadīšanas no organisma periodu vērtēja pēc subkutānas lietošanas vienu reizi nedēļā vai vienu reizi 3 nedēļās, izmantojot populācijas FK modeli. Šo simulāciju rezultāti liecina, ka vismaz 95 % pacientu tiks sasniegta <1 µg/ml koncentrācija (aptuveni 3 % no populācijai prognozējamās C_{min,lv} vērtības jeb aptuveni 97 % no izvadīšanas) pēc 7 mēnešiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Herceptin intravenozi lietojama zāļu forma

Līdz 6 mēnešus ilgos standartpētījumos, teratoloģijas reproduktīvās toksicitātes standartpētījumos, mātišu auglības vai vēlīnās grūtniecības toksicitātes/placentas šķērsošanas pētījumos nekonstatēja akūtas vai atkārtotu devu izraisītas toksicitātes pazīmes. Herceptin nav genotoksisks. Pētījumā ar trehalozi, galveno palīgvielu, toksicitāti nenovēroja.

Nav veikti ilgstoši pētījumi ar dzīvniekiem, lai pierādītu Herceptin kancerogenitāti vai noteiktu ietekmi uz tēviņu auglību.

Herceptin subkutāni lietojama zāļu forma

Tika veikts vienas devas pētījums ar trušiem un 13 nedēļas ilgs atkārtotu devu toksicitātes pētījums ar *Cynomolgus* sugas pērtiņiem. Pētījums ar trušiem tika veikts, lai īpaši pētītu vietējas panesamības aspektus. 13 nedēļu ilgais pētījums tika veikts, lai pierādītu, ka ievadīšanas veida izmaiņas un jaunas palīgvielas rekombinantās cilvēka hialuronidādes (rHuPH20) lietošana neietekmē Herceptin drošuma īpašības. Subkutāni lietojamas Herceptin zāļu formas panesība gan vietēji, gan sistēmiski bija laba.

Hialuronidāze ir vairumā cilvēka ķermeņa audu. Neklīniskie dati par rekombinanto cilvēka hialuronidāzi neatklāj īpašu bīstamību cilvēkam, ņemot vērā standarta atkārtotas devas toksicitātes pētījumu rezultātus, arī lietošanas drošuma farmakoloģiskos mērķa kritērijus. Reprodukīvās toksikoloģijas pētījumos ar rHuPH20 atklāja embriofetotoksicitāti pelēm, ja bija liela sistēmiskā iedarbība, bet teratogēnas ietekmes nebija.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Rekombinantā cilvēka hialuronidāze (rHuPH20)
L-histidīns
L-histidīna hidrochlorīda monohidrāts
α,α-trehalozes dihidrāts
L-metionīns
Polisorbāts 20
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Herceptin subkutāni lietojamā zāļu forma ir lietošanai sagatavots šķīdums, ko nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai atšķaidīt ar citiem produktiem.

Nesaderība starp Herceptin subkutāno zāļu formu un polipropilēna vai polikarbonāta šļircu materiālu vai tēraudu nesaturošām pārneses un injekcijas adatām, kā arī polietilēna *Luer* konusveida aizgriežņiem nav novērota.

6.3. Uzglabāšanas laiks

21 mēneši.

Pēc pārneses no flakona šļircē šīs zāles ir fizikāli un ķīmiski stabilas 28 dienas 2°C – 8°C temperatūrā un 6 stundas (kopējais laiks flakonā un šļircē) istabas temperatūrā (nepārsniedzot temperatūru 30°C) izkliedētā dienasgaismā.

Tā kā Herceptin nesatur nekādus antibakteriālus konservantus, no mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt kartona kārbīnā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc izņemšanas no ledusskapja Herceptin subkutāni lietojamā zāļu forma jāizlieto 6 stundu laikā un to nedrīkst uzglabāt par 30°C augstākā temperatūrā.

Informāciju par uzglabāšanas apstākļiem pēc zāļu iepakojuma atvēršanas skatīt 6.3. un 6.6 apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Vienā 6 ml caurspīdīga I hidrolītiskās klases stikla flakonā ar butilgumijas aizbāzni, kas laminēts ar fluorsveķu plēvi, ir 5 ml šķīduma (600 mg trastuzumaba).

Katrā kārbīnā ir viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms ievadīšanas Herceptin jāpārbauda vizuāli, lai pārlicinātos, ka šķīdumā nav daļiņu un tā krāsa nav mainījusies.

Herceptin paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Tā kā Herceptin nesatur nekādus antibakteriālus konservantus, no mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja netiek izlietots nekavējoši, zāles jāuzglabā kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos. Pēc šķīduma pārneses šļircē ieteicams šķīduma pārņemšanai izmantoto adatu aizstāt ar šļirci uzgali, lai izvairītos no šķīduma izžūšanas adatā un zāļu kvalitātes mazināšanās. Tieši pirms zāļu ievadīšanas šļircei jāpievieno hipodermiska injekciju adata un kopējais šķīduma tilpums jāpielāgo līdz 5 ml.

Neizlietotās zāles un izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/145/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 28. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 28. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

Roche Diagnostics GmbH,
Pharma Biotech Penzberg
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Vācija

Genentech Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
ASV

Roche Singapore Technical Operations Pte. Ltd.
10 Tuas Bay Link
637394 Singapore
Singapūra

Lonza Biologics Tuas Pte Ltd
35 Tuas South Ave. 6
637377 Singapore
Singapūra

Lonza Portsmouth
101 International Dr.
Portsmouth, NH 03801
ASV

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (Skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Herceptin 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

trastuzumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Flakons satur 150 mg trastuzumaba. Pēc šķīdināšanas 1 ml koncentrāta satur 21 mg trastuzumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

L-histidīna hidrochlorīda monohidrāts, L-histidīns, polisorbāts 20, α,α -trehalozes dihidrāts.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai tikai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8 °C)

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/145/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

<Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.>

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Herceptin 150 mg pulveris koncentrātam
trastuzumab
Tikai intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Herceptin 600 mg šķīdums injekcijām flakonā
trastuzumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Vienā flakonā ir 600 mg/5 ml trastuzumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Rekombinantā cilvēka hialuronidāze (rHuPH20)
L-histidīns
L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts
 α,α -trehalozes dihidrāts
L-metionīns
Polisorbāts 20
Ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8 °C)
Uzglabāt kartona kārbīnā, lai pasargātu no gaismas
Nesasaldēt

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/145/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Herceptin 600 mg šķīdums injekcijām
trastuzumab
Tikai subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

600 mg/5 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA LIETOTĀJAM

Herceptin 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai trastuzumab

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Herceptin un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Jums tiek ievadīts Herceptin
3. Kā Herceptin tiek ievadīts
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Herceptin
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Herceptin un kādam nolūkam to lieto

Herceptin sastāvā ir aktīvā viela trastuzumabs, kas ir monoklonāla antivielas. Monoklonālās antivielas piesaistās pie specifiskām olbaltumvielām jeb antigēniem. Trastuzumabs ir izveidots tā, lai selektīvi piesaistītos pie antigēna, ko sauc par cilvēka epidermas augšanas faktora 2. tipa receptoru (HER2). HER2 lielā daudzumā atrodams uz dažu audzēju šūnu virsmas, kur tas veicina to augšanu. Kad Herceptin saistās ar HER2, tas apstādina šādu šūnu augšanu un izraisa to bojāeju.

Jūsu ārsts var parakstīt Herceptin krūts un kuņģa vēža ārstēšanai šādos gadījumos:

- ja Jums ir agrīns krūts vēzis un augsts proteīna, ko sauc par HER2, līmenis;
- ja Jums ir metastātisks krūts vēzis (krūts vēzis, kas organismā izplatījies ārpus sākotnējā audzēja) un augsts HER2 līmenis. Herceptin kombinācijā ar ķīmijterapijas zālēm paklitakselu vai docetakselu var parakstīt kā pirmo terapiju metastātiska krūts vēža ārstēšanai, kā arī vienu pašu, ja visi citi ārstēšanas veidi nav bijuši veiksmīgi. Pacienti ar augstu HER2 līmeni un hormonreceptoru pozitīvu metastātisku krūts vēzi (vēzi, kas jutīgs pret sievišķajiem dzimumhormoniem) to lieto arī kombinācijā ar aromatāzes inhibitoriem;
- ja Jums ir metastātisks kuņģa vēzis un augsts HER2 līmenis, to lieto kombinācijā ar citiem pretvēža līdzekļiem kapecitabīnu vai 5-fluoruracilu un cisplatīnu.

2. Kas Jums jāzina pirms Jums tiek ievadīts Herceptin

Nelietojiet Herceptin šādos gadījumos, ja:

- Jums ir alerģija pret trastuzumabu, peles olbaltumvielām vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- Jums ir smagi vēža izraisīti elpošanas traucējumi miera stāvoklī vai Jums nepieciešama ārstēšana ar skābekli.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jūsu ārsts rūpīgi uzraudzīs Jūsu ārstēšanu.

Sirdsdarbības pārbaudes

Ārstēšana ar Herceptin kā vienīgo līdzekli vai Herceptin lietošana kopā ar taksāna grupas līdzekli var ietekmēt sirdi, jo īpaši, ja esat jebkad lietojusi antraciklīna grupas līdzekli (taksāni un antraciklīni ir citas divu veidu zāles, ko izmanto vēža ārstēšanā). Šie iedarbība var būt vidēji smaga vai smaga un pat izraisīt nāvi. Tādēļ pirms Herceptin terapijas, tās laikā (ik pēc trim mēnešiem) un pēc terapijas pārtraukšanas (no 2 līdz 5 gadu laikā) tiks pārbaudīta Jūsu sirdsdarbība. Ja Jums rodas jebkādas sirds

mazspējas pazīmes (kad sirds pienācīgi nesūknē asinis), Jūsu sirdsdarbība var tikt pārbaudīta biežāk (ik pēc sešām līdz astoņām nedēļām), iespējams, Jums tiks sākta sirds mazspējas ārstēšana vai Jums būs jāpārtrauc Herceptin lietošanu.

Pirms Jums tiek ievadīts Herceptin konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja:

- Jums bijusi sirds mazspēja, koronāro artēriju slimība, sirds vārstuļu slimība (sirds trokšņi), paaugstināts asinsspiediens, esat lietojis vai pašlaik lietojat jebkuras zāles pret paaugstinātu asinsspiedienu;
- Jums kādreiz ir ievadītas vai pašlaik tiek ievadītas tādas zāles kā doksorubicīns vai epirubicīns (zāles vēža ārstēšanai). Šīs zāles (vai jebkuri citi antraciklīni) var bojāt sirds muskuli un Herceptin lietošanas laikā paaugstināt sirdsdarbības traucējumu risku;
- Jums ir elpas trūkums, īpaši tad, ja lietojat taksānus. Herceptin var izraisīt elpošanas traucējumus, īpaši pēc pirmās devas. Tie var būt nopietnāki, ja Jums jau ir elpas trūkums. Ļoti retos gadījumos pacienti ar smagiem elpošanas traucējumiem pēc Herceptin lietošanas ir miruši;
- Jums jebkad ir ārstēts jebkāds vēzis.

Ja Jūs saņemat Herceptin kopā ar citām vēža ārstēšanai paredzētām zālēm, piemēram, ar paklitakselu, docetakselu, aromatāzes inhibitoru, kapecitabīnu, 5-fluoruracilu vai cisplatīnu, Jums jāizlasa arī šo zāļu lietošanas instrukcijas.

Bērni un pusaudži

Herceptin nav ieteicams nevienam, kas jaunāks par 18 gadiem.

Citas zāles un Herceptin

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Līdz Herceptin pilnīgai izvadišanai no organisma var paiet pat 7 mēneši. Tāpēc, ja Jūs sākat lietot kādas jaunas zāles 7 mēnešu laikā pēc terapijas pārtraukšanas, Jums jāpasaka ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ka Jūs esat lietojis Herceptin.

Grūtniecība

- Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.
- Herceptin lietošanas laikā un vēl vismaz 7 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas Jums jālieto efektīvs pretapaugļošanās līdzeklis.
- Ārsts Jums izstāstīs par risku un guvumu, kāds iespējams, lietojot Herceptin grūtniecības laikā. Retos gadījumos grūtniecēm, kas saņem Herceptin, novērota (amnija) šķidruma, kas aptver augli dzemdē, tilpuma samazināšanās. Šāds stāvoklis var kaitēt dzemdē esošajam auglim, un tas ir ticis saistīts ar plaušu nepilnīgu attīstīšanos, kuras dēļ iestājusies augļa nāve.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti Herceptin terapijas laikā un 7 mēnešus pēc Herceptin pēdējās devas lietošanas, jo Herceptin ar Jūsu pienu var nonākt bērna organismā.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Herceptin var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja ārstēšanas laikā Jums rodas tādi simptomi kā reibonis, miegainība, drebuļi vai drudzis, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, kamēr šie simptomi nav izzuduši.

3. Kā Herceptin tiek ievadīts

Pirms terapijas uzsākšanas ārsts noteikts HER2 daudzumu audzējā. Tikai pacientiem ar augstu HER2 līmeni būs jālieto Herceptin. Herceptin drīkst ievadīt tikai ārsts vai medmāsa. Ārsts noteiks devu un ārstēšanas shēmu, kas ir **Jums** piemērota. Herceptin deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas.

Herceptin ir divi zāļu veidi (formas):

- viens tiek ievadīts, kā infūzija vēnā (intravenozā infūzija);
- otru ievada zem ādas injekcijas veidā (subkutānā injekcija).

Svarīgi pārbaudīt zāļu marķējumu, lai nodrošinātu, ka tiek ievadīta pareiza nozīmētā zāļu forma.

Herceptin intravenozi ievadāmā forma nav paredzēta ievadīšana zem ādas un tā jāievada tikai intravenozas infūzijas veidā.

Jūsu ārsts var apsvērt pāreju no terapijas ar Herceptin intravenozo zāļu formu uz terapiju ar Herceptin subkutāno zāļu formu (vai otrādi), ja uzskata to par **Jums** piemērotu.

Herceptin intravenozo formu ievada tieši vēnā ar intravenozu ("pilienu") infūziju. Jūsu zāļu pirmā deva tiks ievadīta 90 minūšu laikā, un zāļu ievadīšanas laikā veselības aprūpes speciālists novēros, vai nerodas kādas blakusparādības. Ja sākumdevu panesīsiet labi, nākamās devas tiks ievadītas 30 minūšu laikā (skatīt 2. punktā "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā"). **Jums** ievadīto infūziju skaits būs atkarīgs no tā, kāda būs atbildes reakcija uz ārstēšanu. Ārsts to ar **Jums** pārrunās.

Lai nepieļautu kļūdas zāļu lietošanā, ir svarīgi pārbaudīt flakonu marķējumu, lai pārlicinātos, ka pagatavojamās un ievadāmās zāles ir Herceptin (trastuzumabs) nevis citas trastuzumabu saturošas zāles (piemēram, trastuzumaba emtansīns vai trastuzumaba derukstekāns).

Agrīna krūts vēža, metastātiska krūts vēža un metastātiska kuņģa vēža terapijā Herceptin lieto ik pēc 3 nedēļām. Ārstējot metastātisku krūts vēzi, Herceptin var ievadīt arī vienu reizi nedēļā.

Ja pārtraucat lietot Herceptin

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, vispirms nekonsultējoties ar savu ārstu. Visas devas (atkarībā no izmantotās shēmas) katru nedēļu vai ik pēc trīs nedēļām jāievada pareizā laikā. Tas ļauj panākt labāko iespējamo zāļu iedarbību.

Herceptin pilnīgai izvadišanai no Jūsu organisma var būt nepieciešami pat 7 mēneši. Tādēļ ārsts var pieņemt lēmumu turpināt pārbaudīt Jūsu sirdsdarbību arī pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Ja **Jums** ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, Herceptin var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas no šīm blakusparādībām var būt nopietnas, un to dēļ var būt nepieciešama ārstēšana slimnīcā.

Herceptin infūzijas laikā var rasties drebuļi, drudzis un citi gripai līdzīgi simptomi. Šīs reakcijas rodas ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem). Citi infūzijas izraisīti simptomi ir nelabuma sajūta (slikta dūša), vemšana, sāpes, palielināts muskuļu tonuss un trīce, galvassāpes, reibonis, elpošanas traucējumi, paaugstināts vai pazemināts asinsspiediens, sirdsdarbības ritma traucējumi (sirdsklauves, sirds vibrēšana vai neregulāra sirdsdarbība), sejas un lūpu pietūkums, izsitumi un nogurums. Daži no šiem simptomiem var būt nopietni un daži pacienti ir miruši (skatīt 2. punkta apakšpunktā „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Šīs parādības galvenokārt rodas pirmās intravenozās infūzijas (intravenozas pilienu injekcijas) laikā un dažās pirmajās stundās pēc infūzijas sākuma. Parasti tās ir īslaicīgas. Infūzijas laikā un vismaz sešas stundas pēc pirmās infūzijas sākuma, kā arī divas stundas pēc pārējo infūziju sākuma **Jūs** novēros veselības aprūpes speciālists. Ja **Jums** attīstīsies kāda reakcija, speciālists samazinās infūzijas ātrumu

vai pārtrauks to, kā arī, iespējams, Jums ievadīs zāles pret šīm blakusparādībām. Pēc šo simptomu mazināšanās infūzija var tikt turpināta.

Dažkārt simptomi parādās vēlāk nekā pēc sešām stundām kopš infūzijas sākuma. Ja tas notiek ar Jums, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Dažkārt simptomi var mazināties un pēc tam atkal pastiprināties.

Nopietnas blakusparādības

Citas blakusparādības var rasties jebkurā brīdī Herceptin terapijas laikā, ne tikai saistībā ar infūziju.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam vai medmāsai, ja pamanāt kādu no šādām blakusparādībām:

- Reizēm ārstēšanas laikā un atsevišķos gadījumos arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas iespējami sirdsdarbības traucējumi, kas var būt nopietni. Tie ir sirds muskuļa vājums, kas var izraisīt sirds mazspēju, sirds apvalka iekaisums un sirds ritma traucējumi. Tādēļ var rasties tādi simptomi kā elpas trūkums (arī naktī), klepus, šķidrums aizture (pietūkums) kājās vai rokās, sirdsklauves (sirds vibrēšana vai neregulāra sirdsdarbība) (skatīt 2. sadaļā Sirdsdarbības pārbaudes).

Ārstēšanas laikā un pēc tās, Jūsu ārsts regulāri kontrolēs Jūsu sirdi, tomēr gadījumā, ja ievērosiet kādu no iepriekš minētajiem simptomiem, Jums par tiem nekavējoties jāpastāsta savam ārstam.

- Tumora līzes sindroms (vielmaiņas traucējumu kopums, kas parādās pēc vēža terapijas un ko raksturo paaugstināts kālija un fosfora līmenis asinīs, un zems kalcija līmenis asinīs). Simptomi var būt nieru darbības traucējumi (vājums, elpas trūkums, nogurums un apjukums), sirds darbības traucējumi (sirds vibrēšana vai paātrināta, vai palēnināta sirdsdarbība), krampji, vemšana vai caureja, un tirpšanas sajūta mutē, plaukstās vai pēdās.

Ja pēc tam, kad Jūsu ārstēšana ar Herceptin ir pilnībā pārtraukta, Jums parādīsies kāds no iepriekš minētajiem simptomiem, Jums jākonsultējas ar savu ārstu un viņam jāpasaka, ka iepriekš esat ārstēts ar Herceptin.

Ļoti biežas Herceptin blakusparādības: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- infekcijas;
- caureja;
- aizcietējums;
- grēmas (dispepsija);
- nogurums;
- izsitumi uz ādas;
- sāpes krūtīs;
- sāpes vēderā;
- locītavu sāpes;
- mazs sarkano un balto asins šūnu (kas palīdz cīnīties ar infekciju) skaits, dažkārt izpaužas ar drudzi;
- sāpes muskuļos;
- konjunktivīts;
- acu asarošana;
- asiņošana no deguna;
- tekošs deguns;
- matu izkrišana;
- trīce;
- karstuma viļņi;
- reibonis;
- nagu bojājumi;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- ēstgribas zudums;

- nespēja gulēt (bezmiegs);
- garšas sajūtas izmaiņas;
- mazs trombocītu skaits;
- zilumi;
- roku un kāju pirkstu nejutība vai tirpšana, kas dažkārt var skart arī pārējo ekstremitāti;
- apsārtums, pietūkums vai čūlas mutes dobumā un/vai rīklē;
- plaukstu un/vai pēdu sāpes, pietūkums, apsārtums vai tirpšana;
- elpas trūkums;
- galvassāpes;
- klepus;
- vemšana;
- slikta dūša.

Biežas Herceptin blakusparādības: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

- | | |
|--|-------------------------------|
| • alerģiskas reakcijas; | • sausa mute un āda; |
| • rīkles infekcijas | • sausas acis; |
| • urīnpūšļa un ādas infekcijas; | • svīšana; |
| • krūts dziedzera iekaisums; | • vājuma un savārguma sajūta; |
| • aknu iekaisums; | • trauksme; |
| • nieru darbības traucējumi; | • depresija; |
| • pastiprināts muskuļu tonuss vai
sasprindzinājums (hipertoniya); | • astma; |
| • sāpes rokās un/vai kājās; | • plaušu infekcija; |
| • niezoši izsitumi; | • plaušu slimības; |
| • miegainība; | • muguras sāpes; |
| • hemoroīdi; | • kakla sāpes; |
| • nieze; | • kaulu sāpes; |
| | • pinnes; |
| | • kāju krampji. |

Retākas Herceptin blakusparādības: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem

- kurlums;
- nelīdzeni izsitumi;
- sēkšana;
- plaušu iekaisums vai rētaudi.

Retas Herceptin blakusparādības: var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem

- dzelte;
- anafilaktiskas reakcijas.

Citas blakusparādības, par kurām ziņots lietojot Herceptin: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- patoloģiska vai traucēta asinsrece;
- augsts kālija līmenis;
- acu mugurējās daļas pietūkums vai asiņošana;
- šoks;
- patoloģisks sirds darbības ritms;
- elpošanas traucējumi;
- elpošanas mazspēja;
- akūta šķidrums uzkrāšanās plaušās;

- akūta elpceļu sašaurināšanās;
- patoloģiski zems skābekļa līmenis asinīs;
- apgrūtināta elpošana guļus stāvoklī;
- aknu bojājums;
- sejas, lūpu un rīkles pietūkums;
- nieru mazspēja;
- patoloģiski maz šķidruma ap bērnu dzemdē;
- vēl nedzimuša augļa plaušu attīstības traucējumi dzemdē;
- vēl nedzimuša augļa nieru patoloģiska attīstība dzemdē.

Dažas blakusparādības, kas Jums var rasties, var izraisīt pats vēzis. Ja Herceptin saņemtat kopā ar ķīmijterapiju, dažas blakusparādības var izraisīt arī ķīmijterapija.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Herceptin

Herceptin uzglabās veselības aprūpes speciālisti slimnīcā vai klīnikā.

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc Derīgs līdz un flakona etiķetes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Neatvērts flakons jāuzglabā ledusskapī (2°C – 8°C).
- Sagatavoto šķīdumu nedrīkst sasaldēt.
- Infūzijas šķīdumi jāizlieto uzreiz pēc atšķaidīšanas. Ja šķīdums netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbild lietotājs, un parasti nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā.
- Nelietojiet Herceptin, ja pirms ievadīšanas ieraugāt tajā daļiņas vai krāsas maiņu.
- Zāles nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Herceptin satur

- Aktīvā viela ir trastuzumabs. Vienā flakonā ir 150 mg trastuzumaba, kas jāizšķīdina 7,2 ml ūdens injekcijām. Iegūtais šķīdums satur aptuveni 21 mg/ml trastuzumaba.
- Citas sastāvdaļas ir L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, L-histidīns, α,α -trehalozes dihidrāts, polisorbāts 20.

Herceptin ārējais izskats un iepakojums

Herceptin ir pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai, kas pieejams stikla flakonā ar gumijas aizbāzni, kurā ir 150 mg trastuzumaba. Pulveris ir liofilizēts, balts vai gaiši dzeltens. Vienā kastītē ir 1 flakons ar pulveri.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Vācija

Ražotājs

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 67 039831

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Herceptin IV tiek piegādāts sterilos, konservantus nesaturošos, apirogēnos, vienreizējās lietošanas flakonos.

Lai nepieļautu kļūdas zāļu lietošanā, ir svarīgi pārbaudīt flakonu marķējumu, lai pārlicinātos, ka pagatavojamās un ievadāmās zāles ir Herceptin (trastuzumabs) nevis citas trastuzumabu saturošas zāles (piemēram, trastuzumaba emtansīns vai trastuzumaba derukstekāns).

Šīs zāles vienmēr uzglabājiet slēgtā oriģinālā iepakojumā ledusskapī temperatūrā 2 °C-8 °C.

Veicot šķīdināšanu un atšķaidīšanu, jāievēro atbilstoši aseptikas noteikumi. Jāievēro piesardzība, lai nodrošinātu sagatavotā šķīduma sterilitāti. Tā kā zāles nesatur pretmikrobu konservantus vai bakteriostatiskus līdzekļus, jāievēro aseptikas noteikumi.

Pēc aseptiskas šķīdināšanas ar sterilu ūdeni injekcijām (nav pievienots iepakojumam), pierādīts, ka Herceptin ir ķīmiski un fizikāli stabils 48 stundas temperatūrā 2 °C-8 °C un to nedrīkst sasaldēt.

Pēc aseptiskas atšķaidīšanas polivinilhlorīda, polietilēna vai polipropilēna maisīnos, kuros ir 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām, pierādīts, ka Herceptin ir fizikāli un ķīmiski stabils līdz pat 30 dienām 2 °C – 8°C temperatūrā, un 24 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 30 °C.

No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais šķīdums un Herceptin šķīdums infūzijām būtu jāizlieto nekavējoties. Ja šķīdums netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbild lietotājs, un parasti nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā, ja vien šķīdināšana un atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un drošos aseptiskos apstākļos.

Aseptiskas pagatavošanas, rīkošanās un uzglabāšanas noteikumi:

Pagatavojot infūziju jāievēro atbilstoši aseptikas noteikumi. Pagatavošana:

- jāveic apmācītam personālam aseptiskos apstākļos, saskaņā ar labas prakses prasībām, īpaši attiecībā uz parenterālo zāļu aseptisku pagatavošanu.
- jāveic laminārās plūsmas skapī vai bioloģiskās drošības kabinetā, ievērojot standarta piesardzības pasākumus drošai rīcībai ar intravenozām zālēm.
- kam seko sagatavotā šķīduma intravenozai infūzijai atbilstoša uzglabāšana, lai nodrošinātu aseptisku apstākļu uzturēšanu.

Katra Herceptin flakona saturu šķīdina 7,2 ml ūdens injekcijām (nav pievienots iepakojumam). Jāizvairās no citu šķīdinātāju lietošanas. Šādi iegūst 7,4 ml šķīduma vienai reizes devai, kas satur apmēram 21 mg/ml trastuzumaba. Par 4 % lielāks tilpums nodrošina, ka no katra flakona var iegūt norādīto devu (150 mg).

Šķīdinot Herceptin, jārikojas uzmanīgi. Preparātu pārmērīgi saputojot šķīdināšanas laikā vai kratot izšķīdināto Herceptin, var rasties grūtības ievilkt precīzu Herceptin daudzumu no flakona.

Norādījumi par aseptisku šķīdināšanu

- 1) Lietojot sterilu šļirci, lēnām ievadiet 7,2 ml ūdeni injekcijām flakonā ar liofilizētu Herceptin, vēršot strūklu pret liofilizēto gabalu.
- 2) Lai izšķīdinātu preparātu, flakonu viegli virpiniet pirkstos. NEKRATIET!

Šķīdinot preparātu, tas var nedaudz saputoties. Ļaujiet flakonam netraucēti pastāvēt apmēram 5 minūtes. Izšķīdināts Herceptin ir bezkrāsains vai gaiši dzeltens caurspīdīgs šķīdums, un tajā noteikti nav jābūt redzamām daļiņām.

Norādījumi pagatavotā šķīduma aseptiskai atšķaidīšanai

Nosakiet nepieciešamo šķīduma tilpumu:

- ņemot vērā, ka trastuzumaba piesātinošā deva ir 4 mg/kg ķermeņa masas, un turpmākā deva ir 2 mg trastuzumaba/kg ķermeņa masas vienu reizi nedēļā:

$$\text{Tilpums (ml)} = \frac{\text{Ķermeņa masa (kg)} \times \text{deva (4 mg/kg piesātināšanai vai 2 mg/kg balstdevai)}}{21 \text{ (atšķaidītā šķīduma koncentrācija, mg/ml)}}$$

- ņemot vērā, ka trastuzumaba piesātinošā deva ir 8 mg/kg ķermeņa masas, un turpmākā deva ir 6 mg trastuzumaba/kg ķermeņa masas ik pēc 3 nedēļām:

$$\text{Tilpums (ml)} = \frac{\text{Ķermeņa masa (kg)} \times \text{deva (8 mg/kg piesātināšanai vai 6 mg/kg balstdevai)}}{21 \text{ (atšķaidītā šķīduma koncentrācija, mg/ml)}}$$

Atbilstošais šķīduma daudzums jāatvelk no flakona, izmantojot sterilu adatu un šļirci, un jāpievieno polivinilhlorīda, polietilēna vai polipropilēna infūziju maisīnam, kurā ir 250 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma. Nelietojiet ar glikozi saturošiem šķīdumiem. Lai izvairītos no saputošanas, šķīduma sajaukšanai maisiņu uzmanīgi jāapgriež otrādi. Pirms lietošanas parenterālie šķīdumi vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamas daļiņas un krāsas pārmaiņas.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Herceptin 600 mg šķīdums injekcijām flakonā trastuzumab

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Herceptin un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Jums tiek ievadīts Herceptin
3. Kā Herceptin tiek ievadīts
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Herceptin
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Herceptin un kādam nolūkam to lieto

Herceptin sastāvā ir aktīvā viela trastuzumabs, kas ir monoklonāla antivielas. Monoklonālās antivielas piesaistās pie specifiskām olbaltumvielām jeb antigēniem. Trastuzumabs ir izveidots tā, lai selektīvi piesaistītos pie antigēna, ko sauc par cilvēka epidermas augšanas faktora 2. tipa receptoru (HER2). HER2 lielā daudzumā atrodams uz dažu audzēju šūnu virsmas, kur tas veicina to augšanu. Kad Herceptin saistās ar HER2, tas apstādina šādu šūnu augšanu un izraisa to bojāeju.

Jūsu ārsts var parakstīt Herceptin krūts vēža ārstēšanai šādos gadījumos:

- ja Jums ir agrīns krūts vēzis un augsts proteīna, ko sauc par HER2, līmenis;
- ja Jums ir metastātisks krūts vēzis (krūts vēzis, kas organismā izplatījies ārpus sākotnējā audzēja) un augsts HER2 līmenis. Herceptin kombinācijā ar ķīmijterapijas līdzekļiem paklitakselu vai docetakselu var parakstīt kā pirmo terapiju metastātiska krūts vēža ārstēšanai, kā arī vienu pašu, ja visi citi ārstēšanas veidi nav bijuši veiksmīgi. Pacienti ar augstu HER2 līmeni un hormonreceptoru pozitīvu metastātisku krūts vēzi (vēzi, kas jutīgs pret sievišķajiem dzimumhormoniem) to lieto arī kombinācijā ar aromatāzes inhibitoriem.

2. Kas Jums jāzina pirms Jums tiek ievadīts Herceptin

Nelietojiet Herceptin šādos gadījumos, ja:

- Jums ir alerģija pret trastuzumabu (Herceptin aktīvo vielu), peles olbaltumvielām vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- Jums ir smagi vēža izraisīti elpošanas traucējumi miera stāvoklī vai Jums nepieciešama ārstēšana ar skābekli.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jūsu ārsts rūpīgi uzraudzīs Jūsu ārstēšanu.

Sirdsdarbības pārbaudes

Ārstēšana ar Herceptin kā vienīgo līdzekli vai Herceptin lietošana kopā ar taksāna grupas līdzekli var ietekmēt sirdi, īpaši tad, ja esat jebkad lietojusi kādu antraciklīna grupas līdzekli (taksāni un antraciklīni ir citas divu veidu zāles vēža ārstēšanai). Šī iedarbība var būt vidēji smaga vai smaga un pat izraisīt nāvi. Tādēļ pirms Herceptin terapijas, tās laikā (ik pēc trīs mēnešiem) un pēc tā terapijas pabeigšanas (divus līdz piecus gadus ilgi) tiks pārbaudīta Jūsu sirdsdarbība. Ja Jums radīsies sirds mazspējas pazīmes (t. i., sirds pienācīgi nepārsūknē asinis), sirdsdarbība tiks pārbaudīta biežāk (ik pēc

sešām līdz astoņām nedēļām), iespējams, Jums tiks sākta sirds mazspējas ārstēšana vai būs jāpārtrauc Herceptin lietošana.

Pirms Jums tiek ievadīts Herceptin konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja:

- Jums ir bijusi sirds mazspēja, koronāro artēriju slimība, sirds vārstuļu slimība (sirds trokšņi) vai paaugstināts asinsspiediens, esat lietojusi vai pašlaik lietojat zāles pret paaugstinātu asinsspiedienu;
- Jūs jebkad esat lietojusi vai pašlaik lietojat zāles, ko sauc par doksorubicīnu vai epirubicīnu (zāles vēža ārstēšanai). Šīs zāles (un visi citi antraciklīna grupas līdzekļi) var bojāt sirds muskuli un paaugstināt sirdsdarbības traucējumu risku, kad tiks lietots Herceptin;
- Jums ir elpas trūkums, īpaši tad, ja pašlaik lietojat taksāna grupas līdzekli. Herceptin var izraisīt elpošanas traucējumus, īpaši pēc pirmās devas. Tie var būt nopietnāki, ja Jums jau ir elpas trūkums. Ļoti retos gadījumos pacienti ar smagiem elpošanas traucējumiem pēc Herceptin lietošanas ir miruši;
- Jums jebkad ir ārstēts jebkāds vēzis.

Ja Jūs saņemat Herceptin kopā ar citām zālēm vēža ārstēšanai, piemēram, paklitakselu, docetakselu, aromatāzes inhibitoru, karboplatīnu vai cisplatīnu, Jums jāizlasa arī šo zāļu lietošanas instrukcijas.

Bērni un pusaudži

Herceptin nav ieteicams nevienam, kas jaunāks par 18 gadiem.

Citas zāles un Herceptin

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Līdz Herceptin pilnīgai izvadīšanai no organisma var paiet pat 7 mēneši. Tāpēc tad, ja Jūs sākat lietot kādas jaunas zāles 7 mēnešu laikā pēc terapijas pārtraukšanas, Jums jāpasaka ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ka esat lietojusi Herceptin.

Grūtniecība

- Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.
- Herceptin lietošanas laikā un vēl vismaz 7 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas Jums jālieto efektīvs pretapaugļošanās līdzeklis.

Ārsts Jums izstāstīs par risku un guvumu, kāds iespējams, lietojot Herceptin grūtniecības laikā. Retos gadījumos grūtniecēm, kas saņem Herceptin, novērota (amnija) šķidruma, kas aptver augli dzemdē, tilpuma samazināšanās. Šāds stāvoklis var kaitēt dzemdē esošajam auglim, un tas ir ticis saistīts ar plaušu nepilnīgu attīstīšanos, kuras dēļ iestājusies augļa nāve.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti Herceptin terapijas laikā un 7 mēnešus pēc Herceptin pēdējās devas lietošanas, jo Herceptin ar Jūsu pienu var nonākt bērna organismā.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Herceptin var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Jums ārstēšanas laikā rodas tādi simptomi kā reibonis, miegainība, drebuļi vai drudzis, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, kamēr šie simptomi nav izzuduši.

Nātrijs

Herceptin satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā Herceptin tiek ievadīts

Pirms terapijas uzsākšanas ārsts noteiks HER2 daudzumu Jūsu audzējā. Tikai pacientiem ar augstu HER2 līmeni būs jālieto Herceptin. Herceptin drīkst ievadīt tikai ārsts vai medmāsa.

Herceptin ir divi zāļu veidi (formas):

- viens tiek ievadīts, kā infūzija vēnā (intravenozā infūzija);
- otru ievada zem ādas injekcijas veidā (subkutānā injekcija).

Svarīgi pārbaudīt zāļu marķējumu, lai nodrošinātu, ka tiek ievadīta pareiza nozīmētā zāļu forma. Herceptin subkutāni lietojamā fiksētās devas zāļu forma nav paredzēta intravenozai lietošanai un jāievada tikai zemādas injekcijas veidā.

Jūsu ārsts var apsvērt pāreju no terapijas ar Herceptin intravenozo zāļu formu uz terapiju ar Herceptin subkutāno zāļu formu (vai otrādi), ja uzskata to par Jums piemērotu.

Lai nepieļautu kļūdas zāļu lietošanā, ir svarīgi pārbaudīt flakonu marķējumu, lai pārlicinātos, ka pagatavojamās un ievadāmās zāles ir Herceptin (trastuzumabs) nevis citas trastuzumabu saturošas zāles (piemēram, trastuzumaba emtansīns vai trastuzumaba derukstekāns).

Ieteicamā deva ir 600 mg. Herceptin tiek ievadīts ik pēc trīs nedēļām ar subkutānu injekciju (zem ādas) 2 – 5 minūšu laikā.

Injekcijas vieta katru reizi jāmaina no viena augšstilba uz otru. Jauna injekcija jāveic vismaz 2,5 cm attālumā no iepriekš veikto injekciju vietas. Injekciju nedrīkst veikt zonā, kurā āda ir sarkana, ar asinsizplūdumu, jutīga vai cieta.

Ja Herceptin lietošanas laikā tiek lietotas citas zem ādas ievadāmas zāles, jāizmanto cita injekcijas vieta.

Herceptin nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai atšķaidīt ar citām zālēm.

Ja pārtraucat lietot Herceptin

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, pirms tam nekonsultējoties ar savu ārstu. Visas devas jālieto pareizā laikā ik pēc trīs nedēļām. Tas ļauj panākt labāko iespējamo zāļu iedarbību.

Herceptin pilnīgai izvadīšanai no Jūsu organisma var būt nepieciešami pat 7 mēneši. Tādēļ ārsts var pieņemt lēmumu turpināt pārbaudīt Jūsu sirdsdarbību arī pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas blakusparādības var būt nopietnas, un to dēļ var būt nepieciešama ārstēšana slimnīcā.

Herceptin lietošanas laikā var rasties drebuļi, drudzis un citi gripai līdzīgi simptomi. Šīs reakcijas rodas ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem). Citi simptomi ir nelabuma sajūta (slikta dūša), vemšana, sāpes, palielināts muskuļu tonuss un trīce, galvassāpes, reibonis, elpošanas traucējumi, paaugstināts vai pazemināts asinsspiediens, sirdsdarbības ritma traucējumi (sirdsklauves, sirds vibrēšana vai neregulāra sirdsdarbība), sejas un lūpu pietūkums, izsitumi un nogurums. Daži no šiem simptomiem var būt nopietni, un daži pacienti ir miruši (skatīt 2. punkta apakšpunktā „Bridinājumi un piesardzība lietošanā”).

Zāļu ievadīšanas laikā, 30 minūtes pēc pirmās zāļu ievadīšanas reizes un 15 minūtes pēc katras nākamās ievadīšanas reizes, ārsts vai medmāsa Jūs novēros vai nerodas zāļu blakusparādības.

Nopietnas blakusparādības

Citas blakusparādības var rasties jebkurā brīdī Herceptin terapijas laikā. **Nekavējoties pastāstiet savam ārstam vai medmāsai, ja pamanāt kādu no šādām blakusparādībām:**

- Reizēm ārstēšanas laikā un atsevišķos gadījumos arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas iespējami sirdsdarbības traucējumi, kas var būt nopietni. Tie ir sirds muskuļa vājums, kas var izraisīt sirds mazspēju, sirds apvalka iekaisums un sirds ritma traucējumi. Tādēļ var rasties tādi simptomi kā elpas trūkums (arī naktī), klepus, šķidrums aiztūris (pietūkums) kājās vai rokās, sirdsklauves (sirds vibrēšana vai neregulāra sirdsdarbība) (skatīt 2. sadaļā Sirdsdarbības pārbaudes).

Ārstēšanas laikā un pēc tās, Jūsu ārsts regulāri kontrolēs Jūsu sirdi, tomēr gadījumā, ja ievērosiet kādu no iepriekš minētajiem simptomiem, Jums par tiem nekavējoties jāpastāsta savam ārstam.

- Tumora līzes sindroms (vielmaiņas traucējumu kopums, kas parādās pēc vēža terapijas un ko raksturo paaugstināts kālija un fosfora līmenis asinīs, un zems kalcija līmenis asinīs). Simptomi var būt nieru darbības traucējumi (vājums, elpas trūkums, nogurums un apjukums), sirds darbības traucējumi (sirds vibrēšana vai paātrināta, vai palēnināta sirdsdarbība), krampji, vemšana vai caureja, un tirpšanas sajūta mutē, plaukstās vai pēdās.

Ja pēc tam, kad Jūsu ārstēšana ar Herceptin ir pilnībā pārtraukta, Jums parādīsies kāds no iepriekš minētajiem simptomiem, Jums jākonsultējas ar savu ārstu un viņam jāpasaka, ka iepriekš esat ārstēts ar Herceptin.

Herceptin ir divi dažādi zāļu veidi (formas):

- vienu ievada 30 līdz 90 minūšu ilgas intravenozas infūzijas veidā;
- otru ievada zemādas injekcijas veidā 2 – 5 minūšu laikā.

Klīniskajos pētījumos, salīdzinot šīs abas zāļu formas, pacientiem, kuri saņēma zemādā ievadāmo zāļu formu, biežāk bija infekcijas un blakusparādības, kas skar sirdi un kas bija jāārstē slimnīcā. Biežāk novēroja asinsspiediena paaugstināšanos un injekcijas vietā biežāk novēroja arī vietējas reakcijas. Citas blakusparādības bija līdzīgas.

Ļoti biežas Herceptin blakusparādības: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- infekcijas;
- caureja;
- aizcietējums;
- dedzināšana aiz krūšu kaula (dispepsija);
- nogurums;
- izsitumi uz ādas;
- sāpes krūtīs;
- sāpes vēderā;
- locītavu sāpes;
- mazs eritrocītu un leikocītu (infekciju apkarozošo šūnu) skaits, kas dažkārt izpaužas ar drudzi;
- sāpes muskuļos;
- konjunktivīts;
- acu asarošana;
- asiņošana no deguna;
- tekošs deguns;
- matu izkrišana;
- trīce;
- karstuma viļņi;
- reibonis;

- nagu bojājumi;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- ēstgribas zudums;
- nespēja gulēt (bezmiegs);
- garšas sajūtas izmaiņas;
- mazs trombocītu skaits;
- zilumi;
- roku un kāju pirkstu nejutība vai tirpšana, kas dažkārt var skart arī pārējo ekstremitāti;
- apsārtums, pietūkums vai čūlas mutes dobumā un/vai rīklē;
- plauktu un/vai pēdu sāpes, pietūkums, apsārtums vai tirpšana;
- elpas trūkums;
- galvassāpes;
- klepus;
- vemšana;
- slikta dūša.

Biežas Herceptin blakusparādības: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

- | | |
|---|-------------------------------|
| • alergiskas reakcijas; | • sausa mute un āda; |
| • rīkles infekcijas; | • sausas acis; |
| • urīnpūšļa un ādas infekcija; | • svīšana; |
| • krūts dziedzera iekaisums; | • vājuma un savārguma sajūta; |
| • aknu iekaisums; | • trauksme; |
| • nieru darbības traucējumi; | • depresija; |
| • pastiprināts muskuļu tonuss vai sasprindzinājums (hipertoniya); | • astma; |
| • sāpes rokās un/vai kājās; | • plaušu infekcija; |
| • niezoši izsitumi; | • plaušu slimības; |
| • miegainība; | • muguras sāpes; |
| • hemoroīdi; | • kakla sāpes; |
| • nieze; | • kaulu sāpes; |
| | • pinnes; |
| | • kāju krampji. |

Retākas Herceptin blakusparādības: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem

- kurlums;
- nelīdzeni izsitumi;
- sēkšana;
- plaušu iekaisums vai rētaudi.

Retas Herceptin blakusparādības: var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem

- dzelte;
- anafilaktiskas reakcijas.

Citas blakusparādības, par kurām ziņots Herceptin lietotājiem: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- patoloģiska vai traucēta asinsrece;
- augsts kālija līmenis;
- acu mugurējās daļas pietūkums vai asiņošana;
- šoks;
- patoloģisks sirds darbības ritms;

- elpošanas traucējumi;
- elpošanas mazspēja;
- akūta šķidrums uzkrāšanās plaušās;
- akūta elpceļu sašaurināšanās;
- patoloģiski zems skābekļa līmenis asinīs;
- apgrūtināta elpošana guļus stāvoklī;
- aknu bojājums;
- sejas; lūpu un rīkles pietūkums;
- nieru mazspēja;
- patoloģiski maz šķidrums ap bērnu dzemdē;
- vēl nedzimuša augļa plaušu attīstības traucējumi dzemdē;
- vēl nedzimuša augļa nieru patoloģiska attīstība dzemdē.

Dažas blakusparādības, kas Jums var rasties, var izraisīt pats krūts vēzis. Ja Herceptin saņemat kopā ar ķīmijterapiju, dažas blakusparādības var izraisīt arī ķīmijterapija.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Herceptin

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kārbīņas un flakona etiķetes pēc attiecīgi „Derīgs līdz” un „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Uzglabāt flakonu kartona kārbīnā, lai pasargātu no gaismas.

Nesasaldēt.

Pēc flakona atvēršanas, šķidrums jāizlieto nekavējoties.

Nelietojiet šīs zāles, ja pirms ievadīšanas ieraugāt tajās daļiņas vai krāsas maiņu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Herceptin satur

- Aktīvā viela ir trastuzumabs. Vienā 5 ml flakonā ir 600 mg trastuzumaba
- Citas sastāvdaļas ir rekombinantā cilvēka hialuronidāze (rHuPH20), L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, α,α-trehalozes dihidrāts, L-metionīns, polisorbāts 20, ūdens injekcijām.

Herceptin ārējais izskats un iepakojums

Herceptin ir šķīdums injekcijām stikla flakonā ar butilgumijas aizbāzni, kurā ir 5 ml (600 mg) trastuzumaba. Šķīdums ir dzidrs vai opalescējošs un bezkrāsains vai dzeltenīgs.

Vienā kartona kārbīnā ir viens flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Vācija

Ražotājs

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 -1 279 4500

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 67 039831

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.