**I PRIEDAS**

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

KANJINTI 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

KANJINTI 420 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

**2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

KANJINTI 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Viename flakone yra 150 mg trastuzumabo (*trastuzumabum*), humanizuotų IgG1 monokloninių antikūnų, gaminamų žinduolių (kiniško žiurkėno kiaušidžių, angl. *Chinese hamster ovary*) ląstelių suspensijos kultūroje ir išgrynintų traukos bei jonų mainų chromatografijos metodu, įskaitant specifines virusų inaktyvinimo ir pašalinimo procedūras.

KANJINTI 420 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Viename flakone yra 420 mg trastuzumabo (*trastuzumabum*), humanizuotų IgG1 monokloninių antikūnų, gaminamų žinduolių (kiniško žiurkėno kiaušidžių, angl. *Chinese hamster ovary*) ląstelių suspensijos kultūroje ir išgrynintų traukos bei jonų mainų chromatografijos metodu, įskaitant specifines virusų inaktyvinimo ir pašalinimo procedūras.

Paruošto KANJINTI tirpalo sudėtyje yra 21 mg/ml trastuzumabo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

**3. FARMACINĖ FORMA**

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

Balti ar gelsvi liofilizuoti milteliai.

**4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

**4.1 Terapinės indikacijos**

Krūties vėžys

*Metastazavęs krūties vėžys*

Metastazavusiu krūties vėžiu (MKV) sergantiems suaugusiems pacientams, kurių HER2 rodmuo yra teigiamas, KANJINTI yra skiriamas:

* pacientų, kurių, metastazavusiai ligai gydyti jau yra taikyti bent du chemoterapijos kursai, monoterapijai. Jau taikytos chemoterapijos metu pacientai privalėjo būti gydomi bent jau antraciklinu ir taksanu, nebent jiems toks gydymas netiktų. Teigiamą hormono receptorių rodmenį turintiems pacientams gydymas hormonais taip pat turėjo būti nesėkmingas, nebent jiems toks gydymas netiktų.
* kartu su paklitakseliu gydyti tokius pacientus, kurių metastazavusios ligos gydymui chemoterapija dar nebuvo taikyta, o gydymas antraciklinais netinka.
* kartu su docetakseliu gydyti tokius pacientus, kurių metastazavusios ligos gydymui chemoterapija dar nebuvo taikyta.
* kartu su aromatazės inhibitoriumi gydyti teigiamą hormono receptoriaus rodmenį turinčiu MKV sergančias pacientes pomenopauzės laikotarpiu, jeigu trastuzumabu jos dar nebuvo gydytos.

*Ankstyvasis krūties vėžys*

Ankstyvuoju krūties vėžiu (AKV) sergantiems suaugusiems pacientams, kurių HER2 rodmuo yra teigiamas, KANJINTI yra skiriamas:

* po chirurginės operacijos, chemoterapijos (neoadjuvantu ar adjuvantu) ir radioterapijos (jeigu taikoma) (žr. 5.1 skyrių).
* kartu su paklitakseliu arba docetakseliu po adjuvantinės chemoterapijos doksorubicinu ir ciklofosfamidu.
* kartu su adjuvantine chemoterapija, kurios sudėtyje yra docetakselio ir karboplatinos.
* kartu su neoadjuvantine chemoterapija, vėliau gydant tik adjuvantu KANJINTI, vietiškai išplitusia (įskaitant uždegiminę) liga sergantiems pacientams arba kurių navikų skersmuo yra didesnis kaip 2 cm (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

KANJINTI galima skirti tik metastazavusiu arba ankstyvuoju krūties vėžiu sergantiems pacientams, kuriems yra padidėjusi arba navikų HER2 raiška, arba HER2 geno amplifikacija, o tai yra nustatyta tiksliais ir validuotais tyrimais (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

*Metastazavęs skrandžio vėžys*

KANJINTI kartu su kapecitabinu arba kartu su 5-fluorouracilu ir cisplatina skiriama suaugusiems pacientams, kurie serga metastazavusia skrandžio arba gastroezofaginės jungties adenokarcinoma, kai HER2 rodmuo yra teigiamas, ir kuriems anksčiau nebuvo skirtas jų metastazavusios ligos gydymas priešvėžiniais vaistais.

KANJINTI turėtų būti skiriama tik tiems pacientams, kurie serga metastazavusiu skrandžio vėžiu (MSV) ir kai yra padidėjusi navikų HER2 raiška, kuri apibūdinama IHC2+ rodikliu ir patvirtinamuoju SISH arba FISH rezultatu arba apibūdinama IHC3+ rodikliu. Turi būti naudojami tikslūs ir įteisinti tyrimų metodai (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

**4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

Prieš pradedant skirti gydymą privalomas HER2 tyrimas (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). KANJINTI paskirti gali tik gydytojas, turintis gydymo citotoksiniais chemoterapiniais vaistiniais preparatais patirties (žr. 4.4 skyrių), o toliau gydyti turi sveikatos priežiūros specialistas.

Į veną vartojama KANJINTI farmacinė forma nėra skirta švirkštimui po oda ir turi būti infuzuojama tik į veną.

Norint išvengti gydymo vaistiniais preparatais klaidų, svarbu patikrinti flakono ženklinimą ir įsitikinti, kad vaistinis preparatas, kurį norima paruošti ir sulašinti, tikrai yra KANJINTI (trastuzumabas), o ne kitas vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra trastuzumabo (pvz. trastuzumabas emtansinas arba trastuzumabas derukstekanas).

Dozavimas

*Metastazavęs krūties vėžys*

*Gydymo režimas, vartojant vaistinio preparato kas tris savaites*

Rekomenduojama pradinė įsotinamoji dozė – 8 mg/kg kūno svorio. Rekomenduojama palaikomoji dozė, vartojant kas tris savaites, yra 6 mg/kg kūno svorio; ji lašinama praėjus trims savaitėms po pradinės dozės.

*Gydymo režimas, vartojant vaistinio preparato kartą per savaitę*

Rekomenduojama pradinė įsotinamoji KANJINTI dozė – 4 mg/kg kūno svorio. Rekomenduojama palaikomoji savaitės KANJINTI dozė yra 2 mg/kg kūno svorio; ji lašinama praėjus savaitei po pradinės dozės.

*Vartojimas derinant su paklitakseliu arba docetakseliu*

Pagrindinių tyrimų (H0648g, M77001) metu paklitakselis arba docetakselis (dėl jų dozių žr. paklitakselio arba docetakselio charakteristikų santrauką (PCS)) buvo vartojami kitą dieną po pirmosios trastuzumabo dozės ir tuoj pat po vėlesnių trastuzumabo dozių, jei ankstesnė trastuzumabo dozė buvo gerai toleruojama.

*Vartojimas derinant su aromatazės inhibitoriumi*

Pagrindinio tyrimo (BO16216) metu trastuzumabo ir anastrozolo buvo vartota nuo 1-mos dienos. Vartojant trastuzumabo ir anastrozolo, tarpusavyje susieto laiko parinkimo ribojimų nebuvo (apie dozes žiūrėkite anastrozolo ir kitų aromatazės inhibitorių PCS).

*Ankstyvasis krūties vėžys*

*Gydymo režimas, vartojant vaisto kas tris savaites arba kartą per savaitę*

Vaistinio preparato vartojant kas tris savaites rekomenduojama pradinė įsotinamoji KANJINTI dozė – 8 mg/kg kūno svorio. Rekomenduojama palaikomoji KANJINTI dozė, vartojant kas tris savaites, yra 6 mg/kg kūno svorio; ji lašinama praėjus trims savaitėms po pradinės dozės.

Vaistinio preparato vartojant kartą per savaitę (pradinė įsotinamoji dozė – 4 mg/kg kūno svorio, paskui po 2 mg/kg kūno svorio kas savaitę) skiriama kartu su paklitakseliu po chemoterapijos doksorubicinu ir ciklofosfamidu.

Dėl informacijos apie chemoterapijos derinių dozavimą žr. 5.1 skyrių.

*Metastazavęs skrandžio vėžys*

*Gydymo režimas, vartojant vaisto kas tris savaites*

Rekomenduojama pradinė įsotinamoji dozė – 8 mg/kg kūno svorio. Rekomenduojama palaikomoji dozė, vartojant kas tris savaites, yra 6 mg/kg kūno svorio; ji lašinama praėjus trims savaitėms po pradinės dozės.

*Krūties vėžys bei skrandžio vėžys*

*Gydymo trukmė*

MKV arba MSV sergančius pacientus KANJINTI reikia gydyti iki kol liga pradės progresuoti. AKV sergančius pacientus KANJINTI reikia gydyti vienerius metus arba iki ligos atkryčio (jeigu liga recidyvuoja anksčiau nei praėjus vieneriems metams), tačiau AKV sergančių ligonių gydymą tęsti ilgiau nei vienerius metus nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

*Dozės mažinimas*

Klinikinių tyrimų metu trastuzumabo dozė nebuvo mažinama. Pacientus galima toliau gydyti grįžtamosios mielosupresijos, kurią sukėlė chemoterapija, laikotarpiais, bet tuomet juos reikia nuolat atidžiai stebėti, ar neatsirado komplikacijų – neutropenijos. Dėl informacijos apie paklitakselio, docetakselio arba aromatazės inhibitoriaus dozės mažinimą, taip pat jų vartojimo atidėliojimą žiūrėkite šių vaistinių preparatų PCS.

Jeigu kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (KSIF) procentinė dalis nuo pradinės sumažėja 10 ir daugiau punktų IR iki mažiau nei 50 %, gydymą reikia laikinai nutraukti ir maždaug per 3 savaites pakartotinai įvertinti KSIF. Jeigu KSIF nepagerėjo ar toliau mažėja, arba jeigu išsivystė simptominis stazinis širdies nepakankamumas (SŠN), reikia labai gerai apgalvoti, ar nevertėtų gydymą KANJINTI galutinai nutraukti, nebent būtų manoma, kad konkrečiam pacientui gydymo nauda nusveria riziką. Visus tokius pacientus turi konsultuoti gydytojas kardiologas ir juos reikia toliau stebėti.

*Praleidus dozes*

Jeigu pacientas vėluoja pavartoti KANJINTI dozę vieną savaitę ar trumpiau, tuomet įprastą palaikomąją dozę (2 mg/kg kūno svorio, vaistinio preparato vartojant kartą per savaitę; arba 6 mg/kg kūno svorio, vaistinio preparato vartojant kas tris savaites) reikia infuzuoti kaip galima greičiau. Nereikia laukti, kol ateis kitos planuotos dozės vartojimo laikas. Po to kitaąpalaikomąją dozę reikia infuzuoti po 7 dienų, kai taikoma vaistinio preparato vartojimo vieną kartą per savaitę schema, arba po 21 dienos, kai taikoma vaistinio preparato vartojimo kas tris savaites schema.

Jeigu pacientas vėluoja pavartoti KANJINTI dozę daugiau kaip vieną savaitę, kaip įmanoma skubiau reikia vėl maždaug per 90 minučių infuzuoti įsotinamąją KANJINTI dozę (4 mg/kg kūno svorio, vaistinio preparato vartojant kartą per savaitę; arba 8 mg/kg kūno svorio, vaistinio preparato vartojant kas tris savaites). Tuomet kitą palaikomąją KANJINTI dozę reikia infuzuoti po 7 dienų, kai taikoma vaistinio preparato vartojimo vieną kartą per savaitę schema, arba po 21 dienos, kai taikoma vaistinio preparato vartojimo kas tris savaites schema (atitinkamai, 2 mg/kg kūno svorio, vaistinio preparato vartojant kartą per savaitę; arba 6 mg/kg kūno svorio, vaistinio preparato vartojant kas tris savaites).

*Ypatingos populiacijos*

Senyvų ir sergančių inkstų ar kepenų funkcijos nepakankamumu pacientų specialių farmakokinetikos tyrimų nebuvo atlikta. Populiacijos farmakokinetikos analizė rodo, kad amžius ir inkstų funkcijos nepakankamumas trastuzumabo išsiskyrimo neveikia.

*Vaikų populiacija*

Transtuzumabas nėra skirtas vaikų populiacijai.

Vartojimo metodas

KANJINTI skirtas leisti tik į veną. Įsotinamoji dozė turi būti sulašinama į veną per 90 minučių. Sušvirkšti į veną iškart (boliusu) negalima. KANJINTI intraveninę infuziją turi skirti sveikatos priežiūros specialistas, pasirengęs gydyti anafilaksiją; turi būti prieinamas skubios pagalbos priemonių rinkinys. Mažiausiai 6 valandas nuo pirmosios infuzijos pradžios ir 2 valandas nuo kitų infuzijų pradžios pacientus būtina stebėti, ar neatsirado karščiavimo, šaltkrėčio ir kitų su infuzija susijusių simptomų (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Šiuos simptomus galima kontroliuoti laikinai nutraukus infuziją ar sumažinus jos greitį. Kai simptomai susilpnėja, vaistinio preparato infuziją vėl galima atnaujinti.

Jei pradinė įsotinamoji dozė buvo gerai toleruojama, kitas dozes galima sulašinti per 30 minučių.

Vartojamos į veną KANJINTI farmacinės formos ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

**4.3 Kontraindikacijos**

* Padidėjęs jautrumas trastuzumabui, pelių baltymams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
* Sunkus dusulys ramybės būsenoje dėl progresuojančio piktybinio proceso komplikacijų arba kai reikia papildomo gydymo deguonimi.

**4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

HER2 tyrimą būtina atlikti specializuotoje laboratorijoje, kuri gali užtikrinti atitinkamą atliekamų procedūrų patikimumą (žr. 5.1 skyrių).

Šiuo metu neturima klinikinių tyrimų duomenų apie pacientų, kurie ankščiau vartojo trastuzumabą adjuvanto derinyje, pakartotinį gydymą.

Širdies funkcijos sutrikimas

*Bendrinė informacija*

KANJINTI gydomiems pacientams stazinio širdies nepakankamumo (SŠN) (II-IV klasės pagal NYHA klasifikaciją (angl. *New York Heart Association*)) arba asimptominio širdies funkcijos sutrikimo išsivystymo pavojus yra didesnis. Šie reiškiniai buvo stebėti vienu trastuzumabu arba trastuzumabo ir paklitakselio ar docetakselio deriniu, ypač vėlesne antraciklino (doksorubicino ar epirubicino) turinčia chemoterapija, gydytiems pacientams. Šie reiškiniai gali būti vidutinio sunkumo arba sunkūs, ir net mirtini (žr. 4.8 skyrių). Be to, pacientus, kuriems širdies sutrikimų pavojus yra didesnis, pvz., yra hipertenzija, dokumentuota koronarinių arterijų liga, SŠN, KSIF mažesnė nei 55 %, vyresnis amžius, gydyti reikia atsargiai.

Visiems KANJINTI vaistiniu preparatu numatytiems gydyti pacientams, ypač kuriems anksčiau skirta antraciklino ir ciklofosfamido (AC), reikėtų nuodugniai įvertinti širdies funkciją, įskaitant ir ligos istorijos, fizinio tyrimo, elektrokardiogramos (EKG), echokardiogramos ir (arba) MUGA skenavimo (angl. *Multi Gated Acquisition*) arba magnetinio rezonanso tyrimo duomenis. Identifikuoti pacientus, kuriems sutriko širdies veikla, gali padėti stebėsena. Prieš pradedant gydymą atliktus širdies funkcijos tyrimus gydymo metu reikia kartoti kas 3 mėnesius, o dar 24 mėnesius po gydymo KANJINTI pabaigos kartoti kas 6 mėnesius. Prieš nutariant skirti KANJINTI*,* reikia kruopščiai įvertinti galimos rizikos ir naudos santykį.

Remiantis visų turimų duomenų populiacijos farmakokinetikos analize (žr. 5.2 skyrių), nutraukus gydymą KANJINTI, trastuzumabas dar gali cirkuliuoti kraujyje iki 7 mėnesių. Tiems pacientams, kuriems nustojus vartoti KANJINTI skiriama antraciklinų, širdies funkcijos sutrikimo pavojus gali būti didesnis. Jei įmanoma, gydytojai turėtų vengti skirti antraciklinais pagristą gydymą iki 7 mėnesių nuo KANJINTI vartojimo pabaigos. Jei antraciklinų skiriama, pacientams būtina atidžiai stebėti širdies veiklą.

Pacientams, kurių širdies ir kraujagyslių funkcija po pradinio ištyrimo kelia susirūpinimą, turi būti atliekamas oficialus kardiologinis įvertinimas. Visiems pacientams gydymo metu (pvz., kas 12 savaičių) reikia toliau nuolat tirti širdies funkciją. Tai gali padėti išaiškinti tuos pacientus, kurių širdies funkcija sutriko. Pacientus, kuriems atsiranda besimptomių širdies sutrikimų, naudinga būtų tirti dažniau (pvz., kas 6 - 8 savaites). Jei vis silpnėja kairiojo skilvelio funkcija, bet nėra jokių simptomų, gydytojas turėtų nuspręsti, ar nesant jokios ryškios gydymo KANJINTI preparatu naudos, šį vaistinį preparatą skirti toliau.

Tęsiamo arba atnaujinto gydymo trastuzumabu saugumas pacientams, kuriems sutriko širdies veikla, nėra prospektyviai ištirtas. Jeigu KSIF procentinė dalis nuo pradinės sumažėja 10 ir daugiau punktų IR iki mažiau nei 50 %, gydymą reikia laikinai nutraukti ir maždaug per 3 savaites pakartotinai įvertinti KSIF. Jeigu KSIF nepagerėjo ar toliau mažėja, arba išsivysto simptominis SŠN, reikia labai gerai apgalvoti, ar nevertėtų gydymą KANJINTI galutinai nutraukti, nebent būtų manoma, kad konkrečiam pacientui gydymo nauda nusveria riziką. Visus tokius pacientus turi konsultuoti gydytojas kardiologas ir juos reikia toliau stebėti.

Jeigu gydymo KANJINTI metu išsivysto simptominis širdies nepakankamumas, jį reikia gydyti standartiniais šiai indikacijai skiriamais vaistiniais preparatais. Daugumos pacientų, kuriems pagrindinių tyrimų metu išsivystė SŠN, ar besimptomis širdies funkcijos sutrikimas, būklė pagerėjo paskyrus standartinį SŠN gydymą vaistiniais preparatais, įskaitant angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorių arba angiotenzino receptorių blokatorių (ARB) ir beta adrenoblokatorių. Daugumai pacientų, kuriems pasireiškė širdies sutrikimų ir kuriems gydymas trastuzumabu kliniškai buvo naudingas, šis gydymas buvo tęsiamas, ir papildomų klinikinių širdies sutrikimų nebuvo nustatyta.

*Metastazavęs krūties vėžys*

KANJINTI negalima skirti kartu su antraciklinais MKV sergantiems pacientams.

MKV sergantiems pacientams, kurie anksčiau vartojo antraciklinų, taip pat yra padidėjęs KANJINTI sukeliamo širdies funkcijos sutrikimo pavojus, tačiau mažesnis, negu KANJINTI ir antraciklinų vartojant kartu.

*Ankstyvasis krūties vėžys*

AKV sergantiems pacientams širdies funkcijos įvertinimas toks, kaip ir atliktas pradinio ištyrimo metu, turi būti kartojamas kas 3 mėnesius gydymo metu ir vėliau kas 6 mėnesius po vaistinio preparato vartojimo nutraukimo iki 24 mėnesių nuo paskutiniosios KANJINTI dozės vartojimo. Chemoterapija, kurios sudėtyje buvo antraciklinų, gydytų pacientų būklę rekomenduojama stebėti ilgiau; jiems širdies funkciją reikia įvertinti kasmet iki 5 metų nuo paskutiniosios KANJINTI dozės vartojimo arba dar ilgiau tais atvejais, kai toliau stebimas KSIF mažėjimas.

Miokardo infarktu (MI) ar krūtinės angina, kurią reikėjo gydyti vaistiniais preparatais, sirgę pacientai, SŠN (II –IV klasės pagal NYHA), KSIF < 55 %, kitokia kardiomiopatija, širdies aritmija, kurią reikėjo gydyti vaistiniais preparatais, kliniškai reikšminga širdies vožtuvų liga, blogai kontroliuojama arterine hipertenzija (išskyrus tinkamu standartiniu gydymu vaistiniais preparatais kontroliuojama hipertenzija) bei hemodinamikai poveikį darančia perikardo efuzija sirgę arba sergantys pacientai į pagrindinius AKV adjuvantinio ar neoadjuvantinio gydymo trastuzumabu tyrimus nebuvo įtraukiami, todėl tokiems pacientams gydymas negali būti rekomenduojamas.

*Adjuvantinis gydymas*

KANJINTI negalima skirti kartu su antraciklinais, kai KANJINTI vartojama kaip adjuvanto.

AKV sergantiems pacientams paskyrus trastuzumabą po chemoterapijos, kurios sudėtyje buvo antraciklinų, vartojimo dažniau pasireiškė simptominių ir simptomų nesukeliančių širdies sutrikimų nei tuomet, kai trastuzumabo buvo skiriama kartu su chemoterapija docetakseliu ir karboplatina be antraciklinų; taip pat šie sutrikimai buvo ryškesni tuomet, kai trastuzumabo buvo skiriama kartu su taksanais, nei tais atvejais, kai trastuzumabo buvo skiriama po taksanų vartojimo. Nepriklausomai nuo skirto gydymo režimo, daugelis simptominių širdies sutrikimų pasireiškė per pirmuosius 18 mėnesių. Vieno iš atliktų trijų pagrindinių tyrimų (BCIRG 006), kurio stebėjimo trukmės mediana buvo 5,5 metų, metu stebėtas ir tolesnis kumuliacinio simptominių širdies sutrikimų ar kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (KSIF) pakitimų dažnio didėjimas iki 2,37 % tiems pacientams, kuriems po gydymo antraciklinais buvo skiriama trastuzumabo kartu su taksanais, lyginant su maždaug 1 % didėjimu dviejose palyginamųjų vaistinių preparatų vartojusiųjų grupėse (kai buvo skiriama antraciklinų su ciklofosfamidu ir vėliau taksano arba taksano, karboplatinos ir trastuzumabo).

Širdies reiškinių rizikos veiksniai, nustatyti keturių didelių adjuvantinio gydymo klinikinių tyrimų metu, yra senyvas amžius (> 50 metų), prieš pradedant gydymą nustatoma mažas KSIF (< 55 %), prieš pradedant gydymą ar pradėjus gydymą paklitakseliu KSIF sumažėja 10-15 punktų, bei antihipertenzinių vaistinių preparatų buvęs vartojimas ar vartojimas kartu. Trastuzumabu gydomiems pacientams baigus adjuvantinę chemoterapiją minėtas širdies funkcijos sutrikimų pavojus buvo susijęs su didesne sukauptąja (kumuliacine) antraciklino doze, kuris buvo skirtas prieš pradedant gydymą trastuzumabu, bei didesniu, kaip 25 kg/m2 kūno masės indeksu (KMI).

*Neoadjuvantinis ir adjuvantinis gydymas*

AKV sergantiems pacientams, kuriuos galima gydyti neoadjuvantu ir adjuvantu, KANJINTI kartu su antraciklinais reikia skirti tik tiems pacientams, kuriems anksčiau nebuvo skirta chemoterapija, ir tik kartu su nedidelėmis antraciklinų dozėmis, t.y., didžiausios kumuliacinės dozės: 180 mg/m2 doksorubicino arba 360 mg/m2 epirubicino.

Jeigu neoadjuvantinio gydymo metu pacientams buvo skiriamas visas nedidelių antraciklinų dozių kursas kartu su KANJINTI, po operacijos papildomos citotoksinės chemoterapijos skirti negalima. Kitais atvejais sprendimą, ar taikyti papildomą citotoksinę chemoterapiją, reikia priimti remiantis individualiais veiksniais.

Trastuzumabo skyrimo kartu su nedidelėmis antraciklino dozėmis patirties yra nedaug, ji įgyta tik dviejų tyrimų metu (MO16432 ir BO22227).

Pagrindinio tyrimo MO16432 metu trastuzumabas buvo skiriamas kartu su neoadjuvantine chemoterapija, kurią sudarė trys doksorubicino vartojimo ciklai (sukauptoji dozė buvo 180 mg/m2).

Trastuzumabą vartojusiųjų grupėje simptominių širdies sutrikimų dažnis buvo 1,7 %.

Pagrindinio tyrimo BO22227 metu trastuzumabas buvo skiriamas kartu su neoadjuvantine chemoterapija, kurią sudarė keturi epirubicino vartojimo ciklai (sukauptoji dozė buvo 300 mg/m2), jo metu stebėsenos mediana didesnė nei 70 mėnesių, o širdies nepakankamumo ir stazinio širdies nepakankamumo dažnis gydymo į veną vartojamo trastuzumabo pogrupyje buvo 0,3 %.

Klinikinės patirties su vyresniais kaip 65 metų pacientais yra nedaug.

Infuzijos sukeltos reakcijos (ISR) ir padidėjusio jautrumo reakcijos

Yra pastebėta sunkių trastuzumabo infuzijos sukeltų ISR, tokių kaip dusulys, hipotenzija, švokštimas, hipertenzija, bronchų spazmas, supraventrikulinė tachiaritmija, kraujo įsotinimo deguonimi sumažėjimas, anafilaksija, respiracinis distresas, dilgėlinė ir angioneurozinė edema (žr. 4.8 skyrių). Norint sumažinti šių reiškinių pavojų, galima taikyti premedikaciją. Dauguma šių reakcijų kyla pirmosios infuzijos metu arba per 2,5 valandos nuo jos pradžios. Jeigu pasireikštų su infuzija susijusių reakcijų, reikėtų nutraukti infuziją arba sumažinti jos greitį ir paciento būklę stebėti tol, kol visi atsiradę simptomai išnyks (žr. 4.2 skyrių). Minėtus simptomus galima gydyti analgetikais ar antipiretikais, tokiais kaip meperidinas ar paracetamolis, arba antihistamininiais vaistiniais preparatais, tokiais kaip difenhidraminas. Daugumai pacientų simptomai išnyko, ir vėliau jiems buvo skiriamos kitos trastuzumabo infuzijos. Sunkios nepageidaujamos reakcijos sėkmingai gydytos palaikomosiomis priemonėmis, pvz., skiriant deguonies, beta adrenomimetikų ir kortikosteroidų. Retais atvejais šių reakcijų klinikinė eiga sunkėjo ir lėmė pacientų mirtį. Pacientams, kuriuos dėl progresuojančios vėžinės ligos ar kitų ligų komplikacijų ramybės būsenoje kamuoja dusulys, gali kilti didesnis mirtį lemiančios infuzijos sukeliamos nepageidaujamos reakcijos pasireiškimo pavojus. Dėl to šiems pacientams KANJINTI skirti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Gauta pranešimų apie atvejus, kai iš pradžių pagerėjusi klinikinė būklė vėliau blogėjo, taip pat apie pasireiškusias vėlyvas reakcijas ir greitai blogėjančią klinikinę būklę. Mirtys ištiko per kelias valandas ar iki vienos savaitės po infuzijos. Labai retais atvejais infuzijos sukeltų simptomų ir plaučių sutrikimų pacientams pasireiškė praėjus daugiau kaip šešioms valandoms nuo trastuzumabo infuzijos pradžios. Pacientus reikia įspėti apie tokių vėlyvųjų reakcijų pasireiškimo galimybę ir nurodyti jiems kreiptis į gydytoją, jei tokių simptomų pasireikštų.

Plaučių funkcijos sutrikimai

Vaistiniam preparatui patekus į rinką, pranešta apie su trastuzumabo vartojimu susijusius sunkius plaučių funkcijos sutrikimus (žr. 4.8 skyrių). Šie sutrikimai retkarčiais lėmė mirtį. Be to, pranešta apie intersticinės plaučių ligos atvejus, įskaitant plaučių infiltratus, ūminio respiracinio distreso sindromą, pneumonijas, pneumonitą, eksudacijas į pleuros ertmę, respiracinį distresą, ūmines plaučių edemas ir kvėpavimo nepakankamumą. Rizikos veiksniai, susiję su intersticine plaučių liga, yra ankstesnis arba kartu taikomas kitoks priešnavikinis gydymas, kuris, kaip žinoma, siejamas su taksanais, gemcitabinu, vinorelbinu ir spinduliniu gydymu. Šių reiškinių gali atsirasti kaip su infuzija susijusios reakcijos dalis arba pasireikšti vėliau. Pacientams, kuriuos dėl progresuojančios vėžinės ligos ar kitų ligų komplikacijų ramybės būsenoje kamuoja dusulys, gali kilti didesnis plaučių funkcijos sutrikimų pasireiškimo pavojus. Dėl to šiems pacientams KANJINTI skirti negalima (žr. 4.3 skyrių). Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl pneumonito išsivystymo, ypač tuos, kurie kartu gydomi taksanais.

Natris

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

**4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Formalių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų neatlikta. Kliniškai reikšmingos trastuzumabo sąveikos su kitais klinikinių tyrimų metu kartu vartotais vaistiniais preparatais nebuvo stebėta.

Trastuzumabo poveikis kitų priešvėžinių vaistinių preparatų farmakokinetikai

Klinikinių tyrimų BO15935 ir M77004, atliktų su teigiamą HER-2 rodmenį turinčiu metastazavusiu KV sirgusiomis moterimis, farmakokinetikos duomenys rodo, kad dėl trastuzumabo vartojimo (atitinkamai 8 mg/kg arba 4 mg/kg įsotinamoji dozė paskirta atitinkamai po 6 mg/kg kas tris savaites ar 2 mg/kg kas savaitę dozės į veną) ekspozicija paklitakseliu ir doksorubicinu (bei jų pagrindiniais metabolitais 6-alfa hidroksilpaklitakseliu (POH) ir doksorubicinolu (DOL)) nepakito. Vis dėlto trastuzumabas gali padidinti bendrąją ekspoziciją vienu doksorubicino metabolitu (7-dezoksi-13-dihidro-doksorubicinonu (D7D)). D7D biologinis aktyvumas ir šio metabolito kiekio padidėjimo klinikinis poveikis yra neaiškūs.

Klinikinio tyrimo JP16003 su teigiamą HER-2 turinčiu metastazavusiu KV sirgusiomis japonų moterimis, kuriame buvo viena gydymo trastuzumabo (4 mg/kg įsotinamoji dozė į veną ir 2 mg/kg į veną kas savaitę dozė) ir docetakselio (60 mg/m2 dozė į veną) deriniu grupė, duomenys rodo, kad kartu vartojamas trastuzumabas vienkartinės docetakselio dozės farmakokinetikai poveikio neturi. Tyrimas JP19959 buvo klinikinio tyrimo BO18255 (ToGA) subtyrimas, atliktas su pažengusiu skrandžio vėžiu sirgusiais japonais vyrais ir moterimis, siekiant ištirti kapecitabino ir cisplatinos farmakokinetiką, kai jie vartojami kartu su trastuzumabu arba be jo. Šio subtyrimo rezultatai rodo, kad ekspozicijos biologiškai aktyviais kapecitabino metabolitais (pvz., 5-FU) kartu vartota cisplatina arba kartu vartoti cisplatina ir trastuzumabas nepaveikė. Vis dėlto vartojant kartu su trastuzumabu, paties kapecitabino koncentracija būdavo didesnė, o pusinis eliminacijos laikas - ilgesnis. Šie duomenys taip pat rodo, kad kartu vartotas kapecitabinas arba kapecitabino ir trastuzumabo derinys cisplatinos farmakokinetikos nepaveikė.

Klinikinio tyrimo H4613g/GO01305, kuriame dalyvavo metastazavusiu ar lokaliai progresavusiu neoperuotinu HER2 teigiamą rodmenį turinčiu vėžiu sirgę pacientai, metu gauti farmakokinetikos duomenys įrodė, kad trastuzumabas karboplatinos farmakokinetikai (FK) poveikio neturi.

*Priešvėžinių vaistinių preparatų poveikis trastuzumabo farmakokinetikai*

Japonėms moterims, sirgusioms teigiamą HER-2 rodmenį turinčiu metastazavusiu MKV, klinikinio tyrimo JP16003 metu taikant monoterapiją trastuzumabu (4 mg/kg įsotinamąja ir 2 mg/kg savaitės dozėmis į veną) ir palyginus simuliuotąją trastuzumabo koncentraciją serume su stebėtąja koncentracija serume, kartu vartoto docetakselio poveikio trastuzumabo farmakokinetikai įrodymų negauta.

Dviejų II fazės klinikinių tyrimų (BO15935 ir M77004) bei vieno III fazės klinikinio tyrimo (H0648g), kurių metu pacientai buvo gydomi trastuzumabo ir paklitakselio deriniu, bei dviejų II fazės klinikinių tyrimų, kurių metu HER-2 rodmenį turinčiu metastazavusiu MKV sirgusioms moterims buvo taikyta monoterapija trastuzumabu (W016229 ir MO16982), farmakokinetikos rezultatų palyginimas rodo, kad individuali ir vidutinė mažiausia trastuzumabo koncentracija serume skyrėsi ir atskirame tyrime, ir tarp visų tyrimų, tačiau kartu vartoto paklitakselio aiškaus poveikio trastuzumabo farmakokinetikai nebuvo. Klinikinio tyrimo M77004, kuriame HER2 teigiamą rodmenį turinčiu MKV sirgusios moterys buvo gydytos trastuzumabo, paklitakselio ir doksorubicino deriniu, metu gautų trastuzumabo FK duomenų palyginimas su klinikinių tyrimų, kurių metu buvo taikoma monoterapija trastuzumabu (H0649g) arba gydymas trastuzumabu kartu su antraciklinu ir ciklofosfamidu ar paklitakseliu (H0648g), duomenimis jokio doksorubicino ir paklitakselio poveikio trastuzumabo farmakokinetikai nerodo.

Klinikinio tyrimo H4613g/GO01305 metu gauti farmakokinetikos duomenys parodė, kad karboplatina trastuzumabo FK poveikio nedarė.

Neatrodo, kad kartu vartojamas anastrozolas paveiktų trastuzumabo farmakokinetiką.

**4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

Vaisingos moterys / kontracepcija

Vaisingoms moterims reikia patarti naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo KANJINTI metu ir 7 mėnesius po gydymo pabaigos (žr. 5.2 skyrių).

Nėštumas

Poveikio reprodukcijai tyrimai, kai beždžionėms pavianams skirtos iki 25 kartų didesnės dozės negu žmogaus palaikomoji 2 mg/kg į veną vartojamos farmacinės formos dozė per savaitę, parodė, kad trastuzumabas vislumui ar vaisiui nepakenkė. Buvo nustatyta, kad ir ankstyvuoju (20-50 nėštumo dienomis), ir vėlyvuoju (120-150 nėštumo dienomis) vaisiaus raidos periodu trastuzumabas prasiskverbė pro placentą. Ar trastuzumabas gali veikti reprodukcinę funkciją, nežinoma. Kadangi žmogaus reakcija ne visuomet atitinka poveikio gyvūnų reprodukcijai duomenis, KANJINTI nėščioms moterims reikėtų neskirti, nebent laukiama nauda motinai yra didesnė nei galimas pavojus vaisiui.

Vaistiniam preparatui patekus į rinką, kai nėščios moterys vartojo trastuzumabą, gauta pranešimų apie sutrikusio vaisiaus inkstų augimo ir/arba sutrikusios jų funkcijos atvejus, susijusius su oligohidramnionu, kai kurie iš jų buvo susiję su mirtį lėmusios vaisiaus plaučių hipoplazijos išsivystymu. Pastojusias moteris reikia informuoti apie galimą žalingą poveikį vaisiui. Jeigu KANJINTI gydoma nėščioji arba jeigu pacientė pastoja gydymo KANJINTI metu ar per 7 mėnesius po paskutiniosios KANJINTI dozės pavartojimo, jos būklę turėtų atidžiai stebėti įvairių sričių gydytojai.

Žindymas

Atliktas tyrimas, kai beždžionių pavianų patelėms nuo 120-os iki 150-os vaikingo laikotarpio dienos buvo skirta 25 kartus didesnė dozė nei palaikomoji savaitinė 2 mg/kg į veną vartojamos farmacinės formos trastuzumabo dozė žmogui, parodė, kad po atsivedimo trastuzumabo patenka į patelės pieną. Su trastuzumabo ekspozicija vaisiui esant gimdoje bei su beždžionių jauniklių serume cirkuliuojančiu trastuzumabu joks nepageidaujamas poveikis jauniklių augimui ir jų raidai nuo gimimo iki 1 mėnesio amžiaus nebuvo susijęs. Ar trastuzumabo patenka į moters pieną, nežinoma. Kadangi žmogaus IgG1 išsiskiria į moters pieną ir galimas žalingas jo poveikis žindomam kūdikiui nežinomas, KANJINTI vartojimo metu ir 7 mėnesius po paskutinės jo dozės moterims kūdikio žindyti negalima.

Vaisingumas

Duomenų apie vaisingumą nėra.

**4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Trastuzumabas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai (žr. 4.8 skyrių). Gydymo KANJINTI metu gali pasireikšti svaigulys ir mieguistumas (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems atsirado su infuzija susijusių simptomų (žr. 4.4 skyrių), reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol šie simptomai išnyks.

**4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Saugumo duomenų santrauka

Vartojant trastuzumabą pasireiškusios sunkiausios ir (arba) dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra širdies funkcijos sutrikimas, su infuzija susijusios reakcijos, toksinis poveikis kraujodarai (ypatingai neutropenija), infekcijos ir nepageidaujamos plaučių reakcijos.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Šiame skyriuje naudojamos tokios nepageidaujamų reiškinių dažnio kategorijos: Labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000) ir labai retas (< 1/10 000), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos yra išvardintos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo susijusios su vien tik į veną vartojamu trastuzumabu arba jo vartojimu kartu su chemoterapija pagrindinių klinikinių tyrimų metu ir vaistiniam preparatui patekus į rinką.

Visos paminėtos reakcijos yra paremtos didžiausiu dažniu, stebėtu pagrindinių klinikinių tyrimų metu. Be to, 1 lentelėje yra pateiktos ir po vaisto pateikimo į rinką pastebėtos nepageidaujamos reakcijos.

**1 lentelė. Pagrindinių klinikinių tyrimų metu ir po registravimo pastebėtas nepageidaujamas poveikis į veną vartojant vieną trastuzumabą arba kartu su chemoterapija (N = 8 386)**

| **Organų sistemų klasė** | **Nepageidaujama reakcija** | **Dažnas** |
| --- | --- | --- |
| Infekcijos ir infestacijos | Infekcija | Labai dažnas |
|  | Nazofaringitas | Labai dažnas |
|  | Neutropeninis sepsis | Dažnas |
|  | Cistitas | Dažnas |
|  | Gripas | Dažnas |
|  | Sinusitas | Dažnas |
|  | Odos infekcija | Dažnas |
|  | Rinitas | Dažnas |
|  | Viršutinių kvėpavimo takų infekcija | Dažnas |
|  | Šlapimo takų infekcija | Dažnas |
|  | Faringitas | Dažnas |
| Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai) | Piktybinio naviko progresavimas | Dažnis nežinomas |
| Naviko progresavimas | Dažnis nežinomas |
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai | Febrili neutropenija | Labai dažnas |
| Anemija | Labai dažnas |
| Neutropenija | Labai dažnas |
| Sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius (leukopenija) | Labai dažnas |
| Trombocitopenija | Labai dažnas |
| Hipoprotrombinemija | Dažnis nežinomas |
| Imuninė trombocitopenija | Dažnis nežinomas |
| Imuninės sistemos sutrikimai | Padidėjusio jautrumo reakcija | Dažnas |
| +Anafilaksinė reakcija | Retas |
| +Anafilaksinis šokas | Retas |
| Metabolizmo ir mitybos sutrikimai | Sumažėjęs kūno svoris (kūno svorio netekimas) | Labai dažnas |
| Anoreksija | Labai dažnas |
| Naviko lizės sindromas | Dažnis nežinomas |
| Hiperkalemija | Dažnis nežinomas |
| Psichikos sutrikimai | Nemiga | Labai dažnas |
|  | Nerimo sutrikimas | Dažnas |
|  | Depresija | Dažnas |
| Nervų sistemos sutrikimai | 1Tremoras | Labai dažnas |
|  | Galvos svaigimas | Labai dažnas |
|  | Galvos skausmas | Labai dažnas |
|  | Parestezija | Labai dažnas |
|  | Sutrikęs skonio pojūtis | Labai dažnas |
|  | Periferinė neuropatija | Dažnas |
|  | Padidėjęs raumenų tonusas | Dažnas |
|  | Mieguistumas | Dažnas |
| Akių sutrikimai | Konjunktyvitas | Labai dažnas |
| Sustiprėjęs ašarojimas | Labai dažnas |
| Akies sausmė | Dažnas |
| Regos nervo disko edema | Dažnis nežinomas |
| Tinklainės kraujosruva | Dažnis nežinomas |
| Ausų ir labirintų sutrikimai | Kurtumas | Nedažnas |
| Širdies sutrikimai | 1Sumažėjęs kraujospūdis | Labai dažnas |
|  | 1Padidėjęs kraujospūdis | Labai dažnas |
|  | 1Nereguliarus širdies ritmas | Labai dažnas |
|  | 1Širdies plazdėjimas | Labai dažnas |
|  | Sumažėjusi širdies išstūmimo frakcija\* | Labai dažnas |
|  | +Širdies nepakankamumas (stazinis) | Dažnas |
|  | +1Supraventrikulinė tachiaritmija | Dažnas |
|  | Kardiomiopatija | Dažnas |
|  | 1Sustiprėjęs širdies plakimas | Dažnas |
|  | Eksudatas perikardo ertmėje | Nedažnas |
|  | Kardiogeninis šokas | Dažnis nežinomas |
|  | Širdies galopo ritmo pasireiškimas | Dažnis nežinomas |
| Kraujagyslių sutrikimai | Veido raudonis | Labai dažnas |
| +1Hipotenzija | Dažnas |
| Vazodilatacija | Dažnas |
| Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai | +Dusulys | Labai dažnas |
| Kosulys | Labai dažnas |
| Kraujavimas iš nosies | Labai dažnas |
| Rinorėja | Labai dažnas |
| +Pneumonija | Dažnas |
| Astma | Dažnas |
| Plaučių funkcijos sutrikimas | Dažnas |
| +Eksudatas pleuros ertmėje | Dažnas |
| +1Švokštimas | Nedažnas |
| Pneumonitas | Nedažnas |
| +Plaučių fibrozė | Dažnis nežinomas |
| +Respiracinis distresas | Dažnis nežinomas |
| +Kvėpavimo nepakankamumas | Dažnis nežinomas |
| +Plaučių infiltracija | Dažnis nežinomas |
| +Ūminė plaučių edema | Dažnis nežinomas |
| +Ūminis respiracinio distreso sindromas | Dažnis nežinomas |
| +Bronchų spazmas | Dažnis nežinomas |
| +Hipoksija | Dažnis nežinomas |
| +Sumažėjęs kraujo įsotinimas deguonimi | Dažnis nežinomas |
| Gerklų edema | Dažnis nežinomas |
| Ortopnėja | Dažnis nežinomas |
| Plaučių edema | Dažnis nežinomas |
| Intersticinė plaučių liga | Dažnis nežinomas |
| Virškinimo trakto sutrikimai | Viduriavimas | Labai dažnas |
| Vėmimas | Labai dažnas |
| Pykinimas | Labai dažnas |
| 1Lūpų patinimas | Labai dažnas |
| Pilvo skausmas | Labai dažnas |
| Dispepsija | Labai dažnas |
| Vidurių užkietėjimas | Labai dažnas |
| Burnos uždegimas | Labai dažnas |
| Hemorojus | Dažnas |
| Burnos sausmė | Dažnas |
| Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai | Kepenų ląstelių pažaida | Dažnas |
| Hepatitas | Dažnas |
|  | Kepenų skausmingumas | Dažnas |
|  | Gelta | Retas |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Eritema | Labai dažnas |
| Išbėrimas | Labai dažnas |
| 1Veido patinimas | Labai dažnas |
| Plikimas | Labai dažnas |
| Nagų sutrikimas | Labai dažnas |
| Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas | Labai dažnas |
| Aknė | Dažnas |
| Odos sausmė | Dažnas |
| Ekchimozė | Dažnas |
| Sustiprėjęs prakaitavimas | Dažnas |
| Makulopapulinis išbėrimas | Dažnas |
| Niežulys | Dažnas |
| Nagų skilinėjimas | Dažnas |
| Dermatitas | Dažnas |
| Dilgėlinė | Nedažnas |
| Angioneurozinė edema | Dažnis nežinomas |
| Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai | Sąnarių skausmas | Labai dažnas |
| 1Raumenų įtempimas | Labai dažnas |
| Raumenų skausmas | Labai dažnas |
| Artritas | Dažnas |
| Nugaros skausmas | Dažnas |
| Kaulų skausmas | Dažnas |
| Raumenų spazmas | Dažnas |
| Sprando skausmas | Dažnas |
| Skausmas galūnėse | Dažnas |
| Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai | Inkstų funkcijos sutrikimas | Dažnas |
| Membraninis glomerulonefritas | Dažnis nežinomas |
| Glomerulonefropatija | Dažnis nežinomas |
| Inkstų nepakankamumas | Dažnis nežinomas |
| Būklės nėštumo, pogimdyminiu ir perinataliniu laikotarpiu | Oligohidramnionas | Dažnis nežinomas |
| Inkstų hipoplazija | Dažnis nežinomas |
| Plaučių hipoplazija | Dažnis nežinomas |
| Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai | Krūties uždegimas (mastitas) | Dažnas |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Astenija | Labai dažnas |
| Krūtinės ląstos skausmas | Labai dažnas |
| Šaltkrėtis | Labai dažnas |
| Nuovargis | Labai dažnas |
| Į gripą panašūs simptomai | Labai dažnas |
| Su infuzija susijusi reakcija | Labai dažnas |
| Skausmas | Labai dažnas |
| Karščiavimas | Labai dažnas |
| Gleivinių uždegimas | Labai dažnas |
| Periferinė edema | Labai dažnas |
| Negalavimas | Dažnas |
| Edema | Dažnas |
| Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos | Sumušimas | Dažnas |

+ pažymėtos nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo susijusios su pacientų mirtimi.

1 pažymėtos nepageidaujamos reakcijos, kurios daugiausia buvo susijusios su infuzija. Jų dažnis (procentais) nežinomas.

\* stebėtos skiriant derinyje su kitais vaistiniais preparatais po gydymo antraciklinais ir skiriant su taksanais.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

*Širdies funkcijos sutrikimas*

II-IV klasės pagal NYHA klasifikaciją sunkumo stazinis širdies nepakankamumas yra dažna su trastuzumabo vartojimu susijusi nepageidaujama reakcija, kuri buvo susijusi su pacientų mirtimi (žr. 4.4 skyrių). Trastuzumabu gydytiems pacientams yra pastebėta širdies funkcijos sutrikimo požymių ir simptomų, tokių kaip dusulys, ortopnėja, sustiprėjęs kosulys, plaučių edema, S3 galopas ar skilvelio išstūmimo frakcijos sumažėjimas (žr. 4.4 skyrių).

3 pagrindinių klinikinių tyrimų duomenimis, kai kartu su chemoterapija buvo skiriama adjuvanto trastuzumabo, 3/4 sunkumo laipsnio širdies funkcijos sutrikimų (tiksliau simptominio stazinio širdies nepakankamumo) pasireiškimo dažnis buvo panašus tiek pacientams, kuriems buvo skiriama tik chemoterapija (t. y., nebuvo skiriama trastuzumabo), tiek tiems, kuriems po taksano vartojimo buvo skiriama trastuzumabo (0,3-0,4 %). Šių sutrikimų dažnis buvo didžiausias tiems pacientams, kuriems trastuzumabo buvo skiriama kartu su taksanu (2,0 %). Gydymo neoadjuvantinėmis sąlygomis skiriamo trastuzumabo ir mažų antraciklinų dozių deriniu patirties yra nedaug (žr. 4.4 skyrių).

Kai trastuzumabas buvo skiriamas užbaigus adjuvantinę chemoterapiją, po stebėsenos laikotarpio, kurio mediana buvo 12 mėnesių, III-IV klasės pagal NYHA širdies nepakankamumas buvo stebėtas 0,6 % vienerių metų trukmės gydymo grupės pacientų. Klinikinio tyrimo BO16348 metu po stebėsenos laikotarpio, kurio mediana buvo 8 metai, sunkaus (III ir IV klasės pagal NYHA) SŠN dažnis 1 metų gydymo trastuzumabu grupėje buvo 0,8 %, o lengvo simptominio ir besimptomio kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimo dažnis buvo 4,6 %.

Pasveikimas po sunkaus SŠN (apibrėžiama kaip po buvusio reiškinio nustatomi iš eilės ne mažiau kaip du KSIF rodmenys ≥ 50 %) buvo akivaizdus 71,4 % trastuzumabu gydytų pacientų. Pasveikimas po lengvo simptominio ir besimptomio kairiojo širdies skilvelio funkcijos sutrikimo buvo įrodytas 79,5 % pacientų. Maždaug 17 % širdies vertinamųjų baigčių įvyko baigus gydymą trastuzumabu.

Pagrindinių į veną vartojamo trastuzumabo tyrimų metu širdies funkcijos sutrikimų dažnis svyravo nuo 9 % iki 12 %, kai jis buvo skiriamas kartu su paklitakseliu, lyginant su 1 % - 4 % skiriant vien tik paklitakselio. Taikant monoterapiją šis dažnis buvo 6 % - 9 %. Didžiausias širdies funkcijos sutrikimų dažnis buvo pastebėtas trastuzumabą kartu su antraciklinu ir ciklofosfamidu vartojusiems pacientams (27 %) ir buvo reikšmingai didesnis nei vartojusiesiems tik antraciklino ir ciklofosfamido (7 % - 10 %). Po to vykdyto tyrimo metu taikant prospektyvią širdies funkcijos stebėseną, simptominio SŠN dažnis į veną vartojamos farmacinės formos trastuzumabo kartu su docetakseliu gydytų pacientų pogrupyje buvo 2,2 %, lyginant su 0 % vieno docetakselio pogrupio pacientų. Daugumai (79 %) pacientų, kuriems šių tyrimų metu sutriko širdies veikla, taikant įprastą SŠN gydymą būklė pagerėjo.

*Infuzijos sukeliamos reakcijos, į alergiją panašios reakcijos ir padidėjusio jautrumo reakcijos*

Apskaičiuota, kad apytiksliai 40 % trastuzumabu gydomų pacientų patirs tam tikros formos su infuzija susijusią reakciją. Tačiau dauguma su infuzija susijusių reakcijų yra nesunkios ar vidutinio sunkumo (vertinant pagal Nacionalinio vėžio instituto bendrinių toksinio poveikio kriterijų (NVI-BTK) laipsniavimo sistemą), taip pat jos linkusios pasireikšti ankstyvuoju gydymo laikotarpiu, t.y., pirmosios, antrosios ar trečiosios infuzijos metu, o vėlesnių infuzijų metu jų pasireiškimo dažnis mažėja. Šios reakcijos: šaltkrėtis, karščiavimas, dusulys, hipotenzija, gargimas, bronchų spazmas, tachikardija, sumažėjęs kraujo įsotinimas deguonimi, respiracinis distresas, išbėrimas, pykinimas, vėmimas bei galvos skausmas (žr. 4.4 skyrių). Visų laipsnių VSR dažnis įvairiuose tyrimuose skyrėsi priklausomai nuo indikacijos, duomenų rinkimo metodologijos bei nuo to, ar trastuzumabas būdavo skiriamas kartu su chemoterapija, ar vienas.

Sunkios anafilaksinės reakcijos, dėl kurių prireikia imtis neatidėliotinų papildomų intervencijų, paprastai gali pasireikšti pirmosios arba antrosios trastuzumabo infuzijos metu (žr. 4.4 skyrių) ir kai kuriais atvejais buvo susijusios su pacientų mirtimi. Yra pastebėti pavieniai anafilaktoidinių reakcijų atvejai.

*Toksinis poveikis kraujodarai*

Febrilios neutropenijos ir leukopenijos, anemijos, trombocitopenijos ir neutropenijos atvejų nustatyta labai dažnai. Hipoprotrombinemijos pasireiškimo dažnis nežinomas. Kai po gydymo antraciklinais skiriama trastuzumabo kartu su docetakseliu, gali šiek tiek padidėti neutropenijos pasireiškimo rizika.

*Plaučių funkcijos sutrikimai*

Nustatyta sunkių su trastuzumabo vartojimu susijusių nepageidaujamų plaučių funkcijos sutrikimų, kai kada jie lėmė pacientų mirtį. Šie sutrikimai gali pasireikšti kaip plaučių infiltratai, ūminis respiracinio distreso sindromas, pneumonija, pneumonitas, eksudacija į pleuros ertmę, respiracinis distresas, ūminė plaučių edema ir kvėpavimo nepakankamumas, taip pat ir kitais simptomais (žr. 4.4 skyrių).

Preparato keliamos rizikos mažinimo priemonės, suderintos su ES rizikos valdymo planu, išsamiai nurodytos 4.4 skyriuje Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės.

*Imunogeniškumas*

AKV gydymo neoadjuvantu ir adjuvantu metu klinikiniame tyrime (BO22227) stebėsenos mediana viršijo 70 mėnesių 10,1 % (30 iš 296) pacientams, kurie buvo gydomi į veną vartojamu trastuzumabu, susidarė antikūnų prieš trastuzumabą. Neutralizuojantys antikūnai gydymo pradžioje nustatyti 2 iš 30 trastuzumabu į veną gydytų pacientų grupėje.

Šių antikūnų klinikinė svarba nėra žinoma. Minėti antikūnai neigiamai nepaveikė į veną vartojamo trastuzumabo farmakokinetikos, veiksmingumo (apibrėžiamo kaip patologiniu tyrimu nustatomas visiškas atsakas (angl. *pCR*) ir laisvo išgyvenamumo (angl*. event free survival* – *EFS*)) ir saugumo (apibrėžiamo kaip su vartojimu susijusių reakcijų atsiradimas (VSRA)).

Trastuzumabo imunogeniškumo sergant skrandžio vėžiu duomenų nėra.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

**4.9 Perdozavimas**

Klinikinių tyrimų metu perdozavimo atvejų nepasitaikė. Atliekant šiuos klinikinius tyrimus, monoterapijai vartotos ne didesnės kaip 10 mg/kg vienkartinės trastuzumabo dozės. Klinikinio tyrimo su metastazavusiu skrandžio vėžiu sirgusiais pacientais metu yra tirta palaikomoji 10 mg/kg kūno masės dozė, vartojama kas tris savaites po įsotinamosios 8 mg/kg kūno masės dozės. Tokios ir mažesnės dozės buvo gerai toleruojamos.

**5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

**5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai ir imunomoduliuojantys vaistai, priešnavikiniai vaistai, monokloniniai antikūnai ir antikūnų vaistų konjugatai, ATC kodas – L01FD01.

KANJINTI yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <http://www.ema.europa.eu>.

Trastuzumabas – tai rekombinaciniai humanizuoti IgG1 monokloniniai antikūnai prieš žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptorius 2 (HER2). Padidėjusi HER2 raiška esti 20 %-30 % pacientų, sergančių pirminiu krūties vėžiu. Teigiamo HER2 rodmens dažnumo tyrimai skrandžio vėžiu sergantiems pacientams, naudojant imunohistocheminį metodą (IHC) ir fluorescuojančios *in situ* hibridizacijos (FISH) arba chromogeninės *in situ* hibridizacijos (CISH) metodus, parodė, kad teigiamas HER2 rodmuo nustatomas labai įvairiu dažniu (svyruoja nuo 6,8 % iki 34,0 % tiriant IHC metodu ir nuo 7,1 % iki 42,6 % tiriant FISH metodu). Tyrimai parodė, kad krūties vėžiu sergantys pacientai, kurių navikų HER2 raiška padidėjusi, palyginus su pacientais, kurių navikų HER2 raiška nepadidėjusi, trumpiau išgyvena iki ligos progresavimo. Ląstelių išorėje esantis receptoriaus domenas (ECD, p105) gali atitrūkti ir cirkuliuoti kraujyje, todėl jį galima nustatyti kraujo serumo pavyzdžiuose.

Veikimo mechanizmas

Trastuzumabas, pasižymėdamas dideliu afinitetu ir specifiškumu, jungiasi prie IV domeno dalies, t.y., prie greta membranos esančios HER2 ekstraląstelinio domeno srities. Trastuzumabui prisijungus prie HER2, slopinamas nuo ligando nepriklausomas HER2 signalo perdavimas ir tokiu būdu neįvyksta proteolizinis jo ekstraląstelinio domeno skilimas, t.y., slopinamas HER2 aktyvinimo mechanizmas. *In vitro* ir su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad dėl tokio poveikio trastuzumabas slopina žmogaus navikų ląstelių, kurių padidėjusi HER2 raiška, proliferaciją (vešėjimą). Be to, trastuzumabas yra stiprus nuo antikūnų priklausomo ląstelinio citotoksiškumo (ADCC) mediatorius. Tyrimais *in vitro* įrodyta, kad trastuzumabo perduodamas ADCC labiau veikia vėžio ląsteles, kurių padidėjusi HER2 raiška, nei tas, kurių HER2 raiška nepadidėjusi.

Padidėjusios HER2 raiškos ar HER2 geno ekspresijos nustatymas

*Padidėjusios HER2 raiškos ar HER2 geno ekspresijos nustatymas krūties vėžiu sergantiems pacientams*

KANJINTI vaistinį preparatą galima skirti tik tiems pacientams, kurių navikų HER2 raiška padidėjusi arba yra HER2 geno ekspresija, kaip nustatyta tiksliu ir įteisintu tyrimu. Padidėjusią HER2 raišką būtina nustatyti fiksuotų naviko blokų imunohistocheminiu tyrimu (IHC) (žr. 4.4 skyrių). Padidėjusi HER2 geno ekspresija turi būti nustatyta naudojant fluorescuojančios *in situ* hibridizacijos (FISH) arba fiksuotų naviko blokų chromogeninės *in situ* hibridizacijos (CISH) metodus. Gydyti KANJINTI vaistiniu preparatu parenkami tik tie pacientai, kurių labai padidėjusi HER2 raiška, tiriant IHC metodu apibūdinama 3+ balu, arba yra teigiamas FISH arba CISH mėginys.

Siekiant, kad rezultatai būtų tikslūs ir pasikartojantys, tyrimus būtina atlikti specializuotoje laboratorijoje, kuri gali užtikrinti procedūrų patikimumą.

Rekomenduojama IHC mėginių nusidažymo vertinimo sistema pateikiama 2 lentelėje.

**2 lentelė. Rekomenduojama balų sistema krūties vėžio mėginių IHC dažymosi pobūdžiui vertinti**

| **Balas** | **Dažymosi apibūdinimas** | **Padidėjusios HER2 raiškos vertinimas** |
| --- | --- | --- |
| 0 | Jokio nusidažymo nematyti arba membranos nusidažo < 10 % navikų ląstelių. | Neigiamas |
| 1+ | Blyškiai/vos pastebimai membranos nusidažiusios > 10 % navikų ląstelių. Nusidažiusi tik dalis ląstelių membranų. | Neigiamas |
| 2+ | Visos membranos silpnai arba vidutiniškai nusidažiusios > 10 % navikų ląstelių. | Abejotinas |
| 3+ | Visos membranos stipriai nusidažiusios > 10 % naviko ląstelių. | Teigiamas |

Apskritai, FISH mėginys laikomas teigiamu, jeigu santykis tarp HER2 geno kopijų naviko ląstelėje skaičiaus ir 17 chromosomos kopijų skaičiaus lygus 2 ar yra didesnis arba, kai 17 chromosomos kontrolė nenaudojama, jeigu naviko ląstelėje yra daugiau negu 4 HER2 geno kopijos.

Paprastai CISH mėginys laikomas teigiamu, jeigu daugiau nei 50 % naviko ląstelių branduolių randama daugiau kaip po 5 HER2 geno kopijas.

Visos instrukcijos, kaip atlikti ir interpretuoti patvirtintus FISH ir CISH tyrimus, įdėtos į pakuotę. Galima taip pat taikyti oficialias HER2 tyrimo rekomendacijas.

Taikant bet kurį kitą metodą, kuriuo galima nustatyti HER2 baltymą arba geno ekspresiją, tyrimai turi būti atliekami tik tose laboratorijose, kurios užtikrintų tinkamą šiuolaikišką tyrimų pagal įteisintus metodus atlikimą. Tokie metodai privalo neabejotinai būti labai tikslūs ir pakankamai graduoti, kad akivaizdžiai rodytų padidėjusią HER2 raišką ir įgalintų atskirti vidutiniškai (atitinkančią 2+) arba labai (atitinkančią 3+) padidėjusią HER2 raišką.

*Padidėjusios HER2 raiškos ar HER2 geno ekspresijos nustatymas skrandžio vėžiu sergantiems pacientams*

Padidėjusiai navikų HER2 raiškai arba HER2 geno ekspresijai nustatyti reikia naudoti tik tikslų ir įteisintą tyrimą. IHC tyrimas rekomenduojamas kaip pirmojo pasirinkimo tyrimo būdas; tais atvejais, kai reikia nustatyti ir HER2 geno ekspresijos lygį, būtina naudoti arba sidabru sustiprintos *in situ* hibridizacijos (SISH), arba FISH tyrimo metodą. Tačiau rekomenduojama rinktis SISH tyrimo metodiką, kad būtų galima kartu ištirti ir naviko histologiją bei morfologiją. Siekiant užtikrinti tyrimo procedūrų patikimumą ir tikslių bei atkartojamų rezultatų gavimą, HER2 tyrimus būtina atlikti laboratorijoje, kurioje dirba patyręs personalas. Reikia vadovautis kartu su HER2 tyrimų bandiniais pateikiamoje produkto informacijoje nurodytomis išsamiomis tyrimų atlikimo ir rezultatų interpretavimo instrukcijomis.

Atliekant ToGA (BO18255) tyrimą, tik tų pacientų navikai, kurių HER2 raiška buvo įvertinta arba IHC3+, arba buvo teigiamas FISH mėginys, buvo apibrėžiami kaip turintys teigiamą HER2 rodmenį, ir todėl tik šie pacientai buvo įtraukti į tyrimą. Remiantis klinikinio tyrimo rezultatais, palankus vaistinio preparato poveikis nustatytas tik tiems pacientams, kurių navikų HER2 raiška buvo labiausiai padidėjusi, t. y., tiriant IHC metodu apibūdinama 3+ balu arba IHC metodu apibūdinama 2+ balu ir kartu nustatomas teigiamas FISH rezultatas.

Metodų palyginamojo tyrimo (D008548 tyrimo) metu nustatant HER2 geno ekspresiją skrandžio vėžiu sergantiems pacientams, stebėtas didelio laipsnio atitikimas (> 95 %) tarp SISH ir FISH tyrimo metodų rezultatų.

Padidėjusią HER2 raišką būtina nustatyti fiksuotų naviko blokų imunohistocheminio tyrimo (IHC) metodu. Padidėjusi HER2 geno ekspresija turi būti nustatyta naudojant fiksuotų naviko blokų *in situ* hibridizacijos tyrimą arba SISH, arba FISH metodu.

Rekomenduojama IHC mėginių nusidažymo vertinimo sistema pateikiama 3 lentelėje.

**3 lentelė. Rekomenduojama balų sistema skrandžio vėžio mėginių IHC dažymosi pobūdžiui vertinti**

| **Balas** | **Chirurginės operacijos metu gautas mėginys - dažymosi apibūdinimas** | **Biopsijos metu gautas mėginys - dažymosi apibūdinimas** | **Padidėjusios HER2 raiškos vertinimas** |
| --- | --- | --- | --- |
| 0 | Jokio reaktyvumo nenustatoma arba stebimas membranos reaktyvumas < 10 % naviko ląstelių | Nenustatoma jokio reaktyvumo arba jokio membranos reaktyvumo nė vienoje naviko ląstelėje | Neigiamas |
| 1+ | Blyškus ar vos pastebimas membranos reaktyvumas ≥ 10 % naviko ląstelių; stebimas tik ląstelių membranos dalies reaktyvumas | Naviko ląstelių grupelės su blyškiu ar vos pastebimu membranos reaktyvumu nepriklausomai nuo nusidažiusių naviko ląstelių dalies | Neigiamas |
| 2+ | Stebimas visos membranos, bazolateralinės arba lateralinės membranos dalies silpnas ar vidutinio stiprumo reaktyvumas ≥ 10 % navikų ląstelių | Naviko ląstelių grupelės su stebimu visos membranos, bazolateralinės arba lateralinės membranos dalies silpnu ar vidutinio stiprumo reaktyvumu nepriklausomai nuo nusidažiusių naviko ląstelių dalies | Abejotinas |
| 3+ | Stebimas visos membranos, bazolateralinės arba lateralinės membranos dalies stiprus reaktyvumas ≥ 10 % navikų ląstelių | Naviko ląstelių grupelės su stebimu visos membranos, bazolateralinės arba lateralinės membranos dalies stipriu reaktyvumu nepriklausomai nuo nusidažiusių naviko ląstelių dalies | Teigiamas |

Apskritai, SISH arba FISH mėginiai laikomi teigiamais, jeigu santykis tarp HER2 geno kopijų naviko ląstelėje skaičiaus ir 17 chromosomos kopijų skaičiaus lygus 2 ar yra didesnis.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

*Metastazavęs krūties vėžys*

Klinikinių tyrimų metu trastuzumabas vartotas monoterapijai (vien trastuzumabas) MKV sergantiems pacientams, kurių navikų HER2 raiška buvo padidėjusi ir kurių metastazavusi liga kartą ar daugiau nesėkmingai gydyta chemoterapiniais vaistiniais preparatais.

Trastuzumabo taip pat buvo skirta kartu su paklitakseliu arba docetakseliu pacientams, kurių metastazavusi liga dar negydyta chemoterapiniais vaistiniais preparatais. Pacientai, kuriems prieš tai skirta antraciklino adjuvanto chemoterapija, buvo gydomi paklitakseliu (175 mg/m2 sulašinama per 3 valandas) kartu su trastuzumabu arba be jo. Pagrindinio tyrimo metu, gydant docetakselio (100 mg/m2 sulašinama per 1 valandą) ir trastuzumabo deriniu arba vien docetakseliu, 60 % pacientų prieš tai buvo skirta antraciklino adjuvanto chemoterapija. Pacientai trastuzumabo vaistiniu preparatu gydyti iki ligos progresavimo.

Trastuzumabo ir paklitakselio derinio veiksmingumas pacientams, kuriems prieš tai neskirtas pagalbinis gydymas antraciklinais, netirtas. Tačiau trastuzumabo ir docetakselio derinys pacientams buvo veiksmingas, nežiūrint to, ar jiems prieš tai buvo skirtas pagalbinis gydymas antraciklinais, ar toks gydymas neskirtas.

Siekiant išsiaiškinti, kurie pacientai galėjo būti įtraukiami į pagrindinius klinikinius trastuzumabo monoterapijos ir trastuzumabo bei paklitakselio derinio tyrimus, padidėjusiai HER2 raiškai nustatyti buvo atliekamas fiksuoto krūties navikų audinio imunohistocheminis dažymas, naudojant pelių monokloninius antikūnus CB11 ir 4D5. Audiniai buvo fiksuojami formalinu arba Bouin fiksatyvu. Šie audinių tyrimai atlikti centrinėje laboratorijoje, vertinant rezultatą 0 – 3+ balų sistema. Pacientai, kurių audinio dažymasis įvertintas 2+ arba 3+ balais, buvo įtraukti į klinikinius tyrimus, o tie, kurių audinio dažymasis įvertintas 0 arba 1+ balu, – neįtraukti. Daugiau nei 70 % pacientų, įtrauktų į klinikinius tyrimus, padidėjusi raiška įvertinta 3+ balu. Gauti duomenys rodo, kad vaisto poveikis buvo geresnis tiems pacientams, kurių HER2 raiška buvo labiau padidėjusi (3+).

Pagrindinio tyrimo metu gydant docetakselio ir trastuzumabo deriniu arba vien docetakseliu, svarbiausias metodas teigiamai HER2 raiškai nustatyti buvo imunohistocheminis tyrimas. Mažesnioji pacientų dalis tirta naudojant fluorescencijos *in situ* hibridizaciją (FISH). Nustatyta, kad 87 % į tyrimą įtrauktų pacientų HER2 raiška buvo įvertinta IHC3+, o 95 % pacientų – įvertinta IHC3+ ir (arba) teigiamu FISH mėginio rezultatu.

*Metastazavusio krūties vėžio gydymo režimas, vartojant vaistinio preparato kartą per savaitę*

Monoterapijos ir kombinuoto gydymo efektyvumo rezultatai apibendrinti 4 lentelėje.

**4 lentelė. Monoterapijos ir sudėtinio gydymo tyrimų metu gauti veiksmingumo rezultatai**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Rodmuo** | **Monoterapija** | **Kombinuotas gydymas** | | | |
|  | **Trastuzumabas1**  **N = 172** | **Trastuzumabas**  **+ paklitakselis2**  **N = 68** | **Paklitakselis2**  **N = 77** | **Trastuzumabas**  **+ docetakselis3**  **N = 92** | **Docetakselis3**  **N = 94** |
| **Atsako dažnis**  **(95 % PI)** | 18 %  (13‑25) | 49 %  (36‑61) | 17 %  (9‑27) | 61 %  (50‑71) | 34 %  (25‑45) |
| **Vidutinė atsako**  **trukmė (mėnesiais)**  **(95 % PI)** | 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) |
| **Vidutinis LIP**  **(mėnesiais)**  **(95 % PI)** | 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) |
| **Vidutinis išgyvenamumas (mėnesiais)**  **(95 % PI)** | 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) |

LIP = laikas iki progresavimo; “ne” rodo, kad buvo neįmanoma įvertinti, arba rezultatas dar nebuvo pasiektas.

1. Tyrimas HO649g: IHC3+ pacientų pogrupis

2. Tyrimas HO648g: IHC3+ pacientų pogrupis

3. Tyrimas M77001: visa tyrimo grupė (numatyta gydyti), 24 mėnesių duomenys

*Gydymas trastuzumabo ir anastrozolo deriniu*

Tirtas trastuzumabo ir anastrozolo derinio kaip pirmaeilės gydymo priemonės poveikis pomenopauzės laikotarpiu sergantiems MKV pacientams, kurių HER2 raiška padidėjusi ir hormono receptoriaus (t. y. estrogeno receptoriaus [ER] ir/arba progesterono receptoriaus [PR]) mėginys teigiamas. Trastuzumabo + anastrozolo vartojusių pacientų, palyginti su gydytų anastrozolu, išgyvenamumas iki ligos progresavimo pailgėjo du kartus (4,8 mėnesio palyginti su 2,4 mėnesio). Vartojant vaistų derinį pagerėjo kiti parametrai: bendras atsakas (16,5 %, palyginti su 6,7 %); klinikinės naudos procentas (42,7 %, palyginti su 27,9 %); laikas iki ligos progresavimo (4,8 mėnesio, palyginti su 2,4 mėnesio). Laikas iki atsako pasireiškimo ir atsako trukmė abiejų grupių pacientams nesiskyrė. Vaistų deriniu gydytų pacientų bendro išgyvenamumo mediana pailgėjo 4,6 mėnesio. Skirtumas buvo statistiškai nereikšmingas, vis dėlto daugiau negu pusė pacientų, gydytų vien anastrozolu, pradėjus ligai progresuoti perėjo į grupę, kuri gydyta trastuzumabo turinčiu režimu.

*Metastazavusio krūties vėžio gydymo režimas, vartojant vaistinio preparato kas tris savaites*

Monoterapijos ir kombinuoto gydymo efektyvumo rezultatai apibendrinti 5 lentelėje.

**5 lentelė. Monoterapijos ir sudėtinio gydymo nepalyginamųjų klinikinių tyrimų metu gauti veiksmingumo rezultatai**

| **Rodmuo** | **Monoterapija** | | **Kombinuotas gydymas** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Trastuzumabas1**  **N = 105** | **Trastuzumabas2**  **N = 72** | **Trastuzumabas**  **+ paklitakselis3**  **N = 32** | **Trastuzumabas**  **+ docetakselis4**  **N = 110** |
| **Atsako dažnis**  **(95 % PI)** | 24 %  (15‑35) | 27 %  (14‑43) | 59 %  (41‑76) | 73 %  (63‑81) |
| **Atsako trukmės mediana (mėnesiais) (intervalas)** | 10,1  (2,8‑35,6) | 7,9  (2,1‑18,8) | 10,5  (1,8‑21) | 13,4  (2,1‑55,1) |
| **LIP mediana (mėnesiais)**  **(95 % PI)** | 3,4  (2,8‑4,1) | 7,7  (4,2‑8,3) | 12,2  (6,2‑ne) | 13,6  (11‑16) |
| **Išgyvenamumo trukmės mediana (mėnesiais)**  **(95 % PI)** | ne | ne | ne | 47,3  (32‑ne) |

LIP = laikas iki progresavimo; “ne” rodo, kad buvo neįmanoma įvertinti, arba rezultatas dar nebuvo pasiektas.

1. Tyrimas WO16229: pradinė dozė 8 mg/kg, paskui kas 3 savaites po 6 mg/kg

2. Tyrimas MO16982: pradinė dozė 6 mg/kg kartą per savaitę × 3, paskui kas 3 savaites po 6 mg/kg

3. Tyrimas BO15935

4. Tyrimas MO16419

*Ligos progresavimo sritys*

Ligos išplitimo į kepenis atvejų dažnis buvo reikšmingai mažesnis pacientams, gydytiems trastuzumabo ir paklitakselio deriniu, lyginant su tais, kurie buvo gydyti vien paklitakseliu (21,8 % ir 45,7 %; p = 0,004). Didesnei daliai trastuzumabo ir paklitakselio deriniu gydytų pacientų liga išplito į centrinę nervų sistemą, lyginant su tais pacientais, kurie buvo gydyti vien paklitakseliu (12,6 % ir 6,5 %; p = 0,377).

*Ankstyvasis krūties vėžys (adjuvantinės sąlygos)*

Ankstyvasis krūties vėžys apibūdinamas kaip nemetastazavusi pirminė invazinė krūties karcinoma.

Trastuzumabo poveikis adjuvantinio gydymo metu buvo ištirtas atlikus 4 didelės apimties, daugiacentrius, atsitiktinių imčių tyrimus.

* klinikinis tyrimas BO16348 buvo skirtas palyginti trastuzumabo, vartojamo kas tris savaites vienerius ar dvejus metus, poveikį su vien pacientų stebėjimo rezultatais AKV sirgusiems pacientams, kurių HER2 mėginys buvo teigiamas, ir kuriems jau buvo atlikta operacija, taikyta nustatyta chemoterapija ir radioterapija (jei tinka). Be to, buvo palygintas vienerių metų trukmės gydymas trastuzumabu su dvejų metų trukmės gydymu trastuzumabu. Pacientams, atrinktiems vartoti trastuzumabą, pradinė įsotinamoji vaistinio preparato dozė buvo 8 mg/kg, paskesnės dozės - po 6 mg/kg kas tris savaites arba vienerius, arba dvejus metus.
* NSABP B-31 ir NCCTG N9831 tyrimų duomenys buvo analizuoti kartu; šie tyrimai buvo skirti ištirti klinikinę gydymo trastuzumabo ir paklitakselio deriniu naudą, jų skiriant po chemoterapijos doksorubicinu ir ciklofosfamidu (AC chemoterapijos); be to, NCCTG N9831 tyrimo metu taip pat buvo tiriamas trastuzumabo poveikis, jo paskyrus po chemoterapijos doksorubicinu ir ciklofosfamidu ir vėliau paklitakseliu (AC→P chemoterapijos) pacientams, kurie serga AKV ir kurių HER2 rodmuo yra teigiamas bei kuriems jau buvo atlikta operacija.
* BCIRG 006 tyrimas buvo skirtas ištirti gydymo trastuzumabo ir docetakselio deriniu poveikį, jų skiriant arba po AC chemoterapijos, arba kartu su docetakseliu ir karboplatina pacientams, kurie serga AKV ir kurių HER2 rodmuo yra teigiamas bei kuriems jau buvo atlikta operacija.

HERA tyrimo metu ankstyvasis krūties vėžys buvo apibūdinamas kaip operuojama, pirminė, invazinė krūties adenokarcinoma, kai vėžys buvo išplitęs į pažasties limfmazgius arba kai nebuvo išplitęs į pažasties limfmazgius, bet navikas buvo ne mažesnio kaip 1 cm skersmens.

Atliekant bendrąją NSABP B-31 ir NCCTG N9831 tyrimų duomenų analizę, AKV buvo apibūdinamas kaip operuojamas krūties vėžys moterims, kurioms yra padidėjusi rizika, t. y., kai buvo nustatomas teigiamas HER2 rodmuo ir vėžys buvo išplitęs į pažasties limfmazgius arba kai buvo nustatomas teigiamas HER2 rodmuo ir vėžys nebuvo išplitęs į pažasties limfmazgius, bet buvo kitų didelę riziką rodančių požymių (naviko dydis > 1 cm ir ER mėginys neigiamas arba naviko dydis > 2 cm, nepriklausomai nuo hormono receptoriaus mėginio rezultato).

BCIRG 006 tyrimo metu AKV, kai HER2 rodmuo buvo teigiamas, buvo apibūdinamas kaip į limfmazgius išplitęs vėžys arba kaip į limfmazgius neišplitęs vėžys didelės rizikos pacientams, t. y., kai vėžys nebuvo išplitęs į limfmazgius (pN0), bet buvo nustatomas bent vienas iš toliau išvardytų veiksnių: naviko dydis buvo didesnis kaip 2 cm, estrogeno receptoriaus ir progesterono receptoriaus mėginys buvo neigiamas, histologinis ir (arba) branduolių piktybiškumas buvo 2-3 laipsnio arba amžius < 35 metų.

Tyrimo BO16348 metu po stebėsenos laikotarpių, kurių mediana 12 mėnesių\* ir 8 metai\*\*, gauti veiksmingumo rezultatai yra susumuoti 6 lentelėje.

**6 lentelė. Klinikinio tyrimo BO16348 metu gauti veiksmingumo rezultatai**

|  | **Stebėsenos mediana**  **12 mėnesių\*** | | **Stebėsenos mediana**  **8 metai\*\*** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Parametras** | **Stebėjimas**  **N = 1 693** | **Trastuzumabas**  **1 metai**  **N = 1 693** | **Stebėjimas**  **N = 1 697\*\*\*** | **Trastuzumabas**  **1 metai**  **N = 1 702\*\*\*** |
| Išgyvenamumas be ligos (IBL)  - reiškinį patyrusių pacientų skaičius  - reiškinio nepatyrusių pacientų skaičius  P-vertė, lyginant su Stebėjimu  Rizikos santykis (RS), lyginant su Stebėjimu | 219 (12,9 %)  1 474 (87,1 %) | 127 (7,5 %)  1 566 (92,5 %) | 570 (33,6 %)  1 127 (66,4 %) | 471 (27,7 %)  1 231 (72,3 %) |
| < 0,0001  0,54 | | < 0,0001  0,76 | |
| Išgyvenamumas be ligos atkryčio  - reiškinį patyrusių pacientų skaičius  - reiškinio nepatyrusių pacientų skaičius  P-vertė, lyginant su Stebėjimu  Rizikos santykis, lyginant su Stebėjimu | 208 (12,3 %)  1 485 (87,7 %) | 113 (6,7 %)  1 580 (93,3 %) | 506 (29,8 %)  1 191 (70,2 %) | 399 (23,4 %)  1 303 (76,6 %) |
| < 0,0001  0,51 | | < 0,0001  0,73 | |
| Išgyvenamumas be atokios ligos  - reiškinį patyrusių pacientų skaičius  - reiškinio nepatyrusių pacientų skaičius  P-vertė, lyginant su Stebėjimu  Rizikos santykis, lyginant su Stebėjimu | 184 (10,9 %)  1 508 (89,1 %) | 99 (5,8 %)  1 594 (94,6 %) | 488 (28,8 %)  1 209 (71,2 %) | 399 (23,4 %)  1 303 (76,6 %) |
| < 0,0001  0,50 | | < 0,0001  0,76 | |
| Bendrasis išgyvenamumas (BI) (mirtis)  - reiškinį patyrusių pacientų skaičius  - reiškinio nepatyrusių pacientų skaičius  P-vertė, lyginant su Stebėjimu  Rizikos santykis, lyginant su Stebėjimu | 40 (2,4 %)  1 653 (97,6 %) | 31 (1,8 %)  1 662 (98,2 %) | 350 (20,6 %)  1 347 (79,4 %) | 278 (16,3 %)  1 424 (83,7 %) |
| 0,24  0,75 | | 0,0005  0,76 | |

\*Lyginant su Stebėjimu, pagrindinės vertinamosios baigties, IBL, vienerių metų dedamoji atitiko iš anksto numatytą statistinę ribą

\*\*Galutinė analizė (įskaitant kryžminį 52 % stebėjimo grupės pacientų perkėlimą į trastuzumabo grupę)

\*\*\*Bendrojo imties dydžio nesutapimas atsiranda dėl mažo pacientų skaičiaus, kurie buvo randomizuoti 12 mėnesių medianos stebėsenos laikotarpio analizei po duomenų atskyrimo datos

Šie veiksmingumo rezultatai, gauti tarpinės veiksmingumo analizės metu, peržengė protokolu iš anksto numatytą vienerių gydymo trastuzumabu metų statistinę ribą, lyginant su stebėjimu. Po stebėsenos laikotarpio, kurio mediana buvo 12 mėnesių, IBL RS buvo 0,54 (95 % PI: 0,44; 0,67), interpretuojamas kaip absoliučioji nauda, atsižvelgiant į išgyvenamumą iki ligos progresavimo per 2 metus, kuri yra 7,6 procentinio punkto (85,8 %, lyginant su 78,2 %) trastuzumabą vartojusiųjų grupės naudai.

Po stebėsenos laikotarpio, kurio mediana buvo 8 metai, atlikta galutinė analizė parodė, kad 1 metų trukmės gydymas trastuzumabu yra susijęs su rizikos sumažinimu 24 %, lyginant su stebėjimu (RS = 0,76; 95 % PI: 0,67; 0,86). Tai interpretuojama kaip absoliučioji nauda, kai 8 metų išgyvenamumo be ligos dažnis yra 6,4 procentinio punkto didesnis 1 metų trukmės gydymo trastuzumabu naudai.

Šioje galutinėje analizėje gydymo trastuzumabu pailginimas iki dvejų metų papildomos naudos prieš 1 metų trukmės gydymą nerodo (IBL RS ketinimo gydyti (angl. *ITT*) populiacijoje 2 metų, lyginant su 1 metų = 0,99 (95 % PI: 0,87; 1,13), p = 0,90 bei BI RS = 0,98 (0,83; 1,15); p = 0,78). Besimptomis širdies funkcijos sutrikimas 2 metų trukmės gydymo grupėje buvo dažnesnis (8,1 %, lyginant su 4,6 % vienerių metų gydymo grupėje). Dvejų metų trukmės gydymo grupėje daugiau pacientų (20,4 %) patyrė bent vieną 3-iojo arba 4-ojo laipsnio nepageidaujamą reiškinį, lyginant su 1 metų trukmės gydymo grupe (16,3 %).

NSABP B-31 ir NCCTG N9831 tyrimų metu trastuzumabo buvo skiriama kartu su paklitakseliu po AC chemoterapijos.

Doksorubicino ir ciklofosfamido buvo skiriama kartu, kaip nurodyta toliau:

* doksorubicino 60 mg/m2 švirkščiama iškart į veną kas 3 savaites 4 ciklus.
* ciklofosfamido 600 mg/m2 lašinama į veną per 30 minučių kas 3 savaites 4 ciklus.

Paklitakselio kartu su trastuzumabu buvo skiriama, kaip nurodyta toliau:

* paklitakselio – 80 mg/m2 lašinama į veną infuzijos būdu kartą per savaitę 12 savaičių.

arba

* paklitakselio – 175 mg/m2 lašinama į veną infuzijos būdu kas 3 savaites 4 ciklus (pirmąją kiekvieno ciklo dieną).

Tyrimų NSABP B-31 ir NCCTG N9831 duomenų jungtinės analizės veiksmingumo rezultatai, gauti atlikus galutinę IBL\* analizę, yra apibendrinti 7 lentelėje. Pacientų, kuriems buvo skiriama AC→P chemoterapija, stebėjimo trukmės mediana buvo 1,8 metų, o pacientų, kuriems buvo skiriama AC→PH chemoterapija, – 2,0 metų.

**7 lentelė. Tyrimų NSABP B-31 ir NCCTG N9831 duomenų jungtinės analizės veiksmingumo rezultatų, gautų atlikus galutinę IBL analizę\*, santrauka**

| **Rodmuo** | **AC→P**  **(n = 1 679)** | **AC→PH**  **(n = 1 672)** | **Rizikos santykis lyginant su AC→P**  **(95 % PI) p reikšmė** |
| --- | --- | --- | --- |
| Išgyvenamumas iki ligos progresavimo (LIP)  Pacientų, kurių liga progresavo, skaičius (%) | 261 (15,5) | 133 (8,0) | 0,48 (0,39; 0,59)  p < 0,0001 |
| Tolimasis recidyvas  Pacientų, kurių liga recidyvavo, skaičius | 193 (11,5) | 96 (5,7) | 0,47 (0,37; 0,60)  p < 0,0001 |
| Mirtys (bendrasis išgyvenamumas)  Mirusių pacientų skaičius | 92 (5,5) | 62 (3,7) | 0,67 (0,48; 0,92)  p = 0,014\*\* |

A – doksorubicinas; C – ciklofosfamidas; P – paklitakselis; H – trastuzumabas

\* Pacientų, kuriems buvo skiriama AC→P chemoterapija, stebėjimo trukmės medianai esant 1,8 metų, o pacientų, kuriems buvo skiriama AC→PH chemoterapija, – 2,0 metų.

\*\* BI palyginimo AC→PH ir AC→P grupėse p-reikšmė iš anksto numatytos statistinės ribos neviršijo.

Vertinant pirminę vertinamąją baigtį (išgyvenamumą be ligos) nustatyta, kad prie chemoterapijos paklitakseliu pridėjus trastuzumabą, ligos recidyvo rizika sumažėjo 52 %. Rizikos santykį perskaičiavus į absoliučios naudos rodiklį nustatyta, kad AC→PH (trastuzumabą) vartojusiųjų grupėje 3 metų išgyvenamumo be ligos progresavimo dažnis buvo 11,8 procentinio punkto didesnis (87,2 %, lyginant su 75,4 %).

Pakartotinai įvertinus saugumo duomenis po 3,5-3,8 metų stebėjimo laikotarpio medianos ir kartu atlikus išgyvenamumo be ligos analizę patvirtinta, kad naudos dydis išlieka, kaip ir atlikus galutinę išgyvenamumo be ligos analizę. Nepaisant to, kad persikryžiuojančių grupių būdu trastuzumabo buvo skiriama ir palyginamųjų vaistinių preparatų vartojusiųjų grupėje, prie chemoterapijos paklitakseliu pridėjus trastuzumabą, ligos recidyvo rizika sumažėjo 52 %. Nustatyta, kad prie chemoterapijos paklitakseliu pridėjus trastuzumabą, taip pat 37 % sumažėjo mirtingumo rizika.

Iš anksto suplanuota galutinė BI analizė, kuri buvo klinikinių tyrimų NSABP B-31 ir NCCTG N9831 jungtinės analizės dalis, buvo atlikta įvykus 707 mirtims (stebėsenos mediana AC→PH grupėje buvo 8,3 metų). Gydymas AC→PH statistiškai reikšmingai pagerino BI rodiklį, lyginant su AC→P (stratifikuotas RS = 0,64, 95% PI (0,55; 0,74); *log-rank* testo p-reikšmė < 0,0001). 8-aisiais metais apytikriai apskaičiuotas išgyvenamumo dažnis AC→PH grupėje buvo 86,9 %, o AC→P grupėje-79,4 %, absoliučioji nauda - 7,4 % (95 % PI: 4,9 %; 10,0 %).

Klinikinių tyrimų NSABP B-31 ir NCCTG N9831 duomenų jungtinės analizės galutiniai BI rezultatai yra apibendrinti 8 lentelėje.

**8 lentelė. Galutinė bendrojo išgyvenamumo analizė, paimta iš tyrimų NSABP B-31 ir NCCTG N9831 duomenų jungtinės analizės**

| **Rodmuo** | **AC→P**  **(N = 2 032)** | **AC→PH**  **(N = 2 031)** | **p- reikšmė, lyginant su**  **AC→P** | **Rizikos santykis, lyginant su**  **AC→P**  **(95 % PI)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Mirtis (BI įvykis)  Įvykį patyrusių pacientų skaičius (%) | 418 (20,6 %) | 289 (14,2 %) | < 0,0001 | 0,64  (0,55; 0,74) |

A - doksorubicinas; C - ciklofosfamidas; P - paklitakselis; H - trastuzumabas

Kartu su galutine BI analize taip pat buvo atliekama išgyvenamumo be ligos (IBL) rodiklio analizė, kaip klinikinių tyrimų NSABP B-31 ir NCCTG N9831 jungtinės analizės dalis. Atnaujintos IBL analizės rezultatai (stratifikuotas RS = 0,61, 95 % PI [0,54, 0,69]) parodė panašią naudą, lyginant su galutiniu pirminės IBL analizės rezultatu, nepaisant 24,8 % pacientų AC → P grupėje, kurie buvo pervesti į kitą grupę ir gavo trastuzumabą. 8-aisiais metais apytikriai apskaičiuotas išgyvenamumo dažnis AC→PH grupėje buvo 77,2 % (95 % PI: 75,4, 79,1) o absoliučioji nauda - 11.8 %, lyginant su AC→P grupe.

BCIRG 006 tyrimo metu trastuzumabo buvo skiriama arba kartu su docetakseliu po AC chemoterapijos (AC→DH), arba kartu su docetakseliu ir karboplatina (DCarbH).

Docetakselio buvo skiriama, kaip nurodyta toliau:

* docetakselio – 100 mg/m2 lašinama į veną infuzijos būdu per 1 valandą kas 3 savaites 4 ciklus (pirmojo docetakselio ciklo antrąją dieną ir vėliau pirmąją kiekvieno kito ciklo dieną)

arba

* docetakselio – 75 mg/m2 lašinama į veną infuzijos būdu per 1 valandą kas 3 savaites 6 ciklus (pirmojo ciklo antrąją dieną ir vėliau pirmąją kiekvieno kito ciklo dieną),

vėliau skiriant:

* karboplatinos – lašinama į veną infuzijos būdu per 30-60 minučių, siekiant tikslinio 6 mg/ml/min. AUC rodiklio, vėliau skiriant pakartotinai kas 3 savaites iš viso šešis ciklus.

Trastuzumabo buvo skiriama kartą per savaitę kartu su chemoterapija ir vėliau kas 3 savaites iš viso 52 savaites.

Klinikinio tyrimo BCIRG 006 metu gauti veiksmingumo rezultatai yra apibendrinti 9 ir 10 lentelėse. Pacientų, kuriems buvo skiriama AC→D chemoterapija, stebėjimo trukmės mediana buvo 2,9 metų, o pacientų, kuriems buvo skiriama arba AC→DH, arba DCarbH chemoterapija, – 3,0 metų.

**9 lentelė. Klinikinio tyrimo BCIRG 006 veiksmingumo analizės apžvalga (AC→D lyginant su AC→DH)**

| **Rodmuo** | **AC→D**  **(n = 1 073)** | **AC→DH**  **(n = 1 074)** | **Rizikos santykis lyginant su**  **AC→D**  **(95 % PI)**  **p reikšmė** |
| --- | --- | --- | --- |
| Išgyvenamumas iki ligos progresavimo  Pacientų, kurių liga progresavo, skaičius | 195 | 134 | 0,61 (0,49; 0,77)  p < 0,0001 |
| Tolimasis recidyvas  Pacientų, kurių liga recidyvavo, skaičius | 144 | 95 | 0,59 (0,46; 0,77)  p < 0,0001 |
| Mirtys (bendrasis išgyvenamumas)  Mirusių pacientų skaičius | 80 | 49 | 0,58 (0,40; 0,83)  p = 0,0024 |

AC→D = doksorubicinas ir ciklofosfamidas bei vėliau docetakselis; AC→DH = doksorubicinas ir ciklofosfamidas bei vėliau docetakselis ir trastuzumabas; PI = pasikliautinasis intervalas

**10 lentelė. Klinikinio tyrimo BCIRG 006 veiksmingumo analizės apžvalga (AC→D lyginant su DCarbH)**

| **Rodmuo** | **AC→D**  **(n = 1 073)** | **DCarbH**  **(n = 1 074)** | **Rizikos santykis lyginant su AC→D (95 % PI)** |
| --- | --- | --- | --- |
| Išgyvenamumas iki ligos progresavimo  Pacientų, kurių liga progresavo, skaičius | 195 | 145 | 0,67 (0,54; 0,83)  p = 0,0003 |
| Tolimasis recidyvas  Pacientų, kurių liga recidyvavo, skaičius | 144 | 103 | 0,65 (0,50; 0,84)  p = 0,0008 |
| Mirtys (bendrasis išgyvenamumas)  Mirusių pacientų skaičius | 80 | 56 | 0,66 (0,47; 0,93)  p = 0,0182 |

AC→D = doksorubicinas ir ciklofosfamidas bei vėliau docetakselis; DCarbH = doksorubicinas, karboplatina ir trastuzumabas; PI = pasikliautinumo intervalas

BCIRG 006 tyrimo metu vertinant pirminę vertinamąją baigtį (išgyvenamumą iki ligos progresavimo) ir rizikos santykį perskaičiavus į absoliučios naudos rodiklį nustatyta, kad 3 metų išgyvenamumo be ligos progresavimo dažnis AC→DH (trastuzumabą) vartojusiųjų grupėje buvo 5,8 procentinio punkto didesnis (86,7 %, lyginant su 80,9 %), o DCarbH (trastuzumabą) vartojusiųjų grupėje – 4,6 procentinio punkto didesnis (85,5 %, lyginant su 80,9 %), nei AC→D vartojusiems pacientams.

BCIRG 006 tyrimo duomenimis, 213 iš 1 075 pacientų DCarbH (TCH) vartojusiųjų grupėje, 221 iš 1 074 pacientų AC→DH (AC→TH) vartojusiųjų grupėje ir 217 iš 1 073 pacientų AC→D (AC→T) vartojusiųjų grupėje Karnofsky fizinės būklės rodiklis buvo ≤ 90 (t. y., arba 80, arba 90). Šių pacientų pogrupiams naudos vertinant išgyvenamumą iki ligos progresavimo nenustatyta (rizikos santykis = 1,16, 95 % PI [0,73, 1,83] DCarbH (TCH) vartojusiųjų grupėje lyginant su AC→D (AC→T) grupe; rizikos santykis 0,97, 95 % PI [0,60, 1,55] AC→DH (AC→TH) vartojusiųjų grupėje lyginant su AC→D grupe).

Be to, buvo atlikta papildoma *post-hoc* žvalgomoji analizė, naudojant jungtinės NSABP B-31/NCCTG N9831\* ir BCIRG 006 klinikinių tyrimų analizės duomenis. Analizuoti bendrai išgyvenamumo iki ligos progresavimo bei simptominių širdies sutrikimų atvejų duomenys, jų santrauka yra pateikta 11 lentelėje.

**11 lentelė. Klinikinių tyrimų NSABP B-31/NCCTG N9831\* ir BCIRG 006 *post-hoc* žvalgomosios analizės rezultatai, gauti bendrai analizuojant IBL reiškinius bei simptominius širdies reiškinius**

|  | **AC→PH**  **(lyginant su AC→P)**  **(NSABP B-31 ir**  **NCCTG N9831)\*** | **AC→DH**  **(lyginant su AC→D)**  **(BCIRG 006)** | **DCarbH**  **(lyginant su AC→D)**  **(BCIRG 006)** |
| --- | --- | --- | --- |
| Pirminė veiksmingumo analizė  IBL rizikos santykiai  (95 % PI)  p reikšmė | 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 |
| Ilgalaikė stebimoji veiksmingumo analizė\*\*  IBL rizikos santykiai  (95 % PI)  p reikšmė | 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 |
| *Post-hoc* žvalgomoji analizė su  IBL ir simptominių širdies reiškinių atvejais  Ilgalaikė stebėsena\*\*  Rizikos santykiai  (95 % PI) | 0,67  (0,60; 0,75) | 0,77  (0,66; 0,90) | 0,77  (0,66; 0,90) |

A: doksorubicinas; C: ciklofosfamidas; P: paklitakselis; D: docetakselis; Carb: karboplatina; H: trastuzumabas

PI = pasikliautinasis intervalas

\* galutinės IBL analizės atlikimo momentu. AC→P grupėje stebėsenos trukmės mediana buvo 1,8 metų, AC→PH grupėje – 2,0 metų.

\*\* Klinikinių tyrimų Jungtinės Analizės AC→PH atšakoje ilgalaikės stebėsenos trukmės mediana buvo 8,3 metų (svyravo nuo 0,1 iki 12,1), o AC→P atšakoje – 7,9 metų (svyravo nuo 0,0 iki 12,2). Klinikinio tyrimo BCIRG 006 abiejuose AC→D atšakoje ilgalaikės stebėsenos trukmės mediana buvo 10,3 metų (svyravo nuo 0,0 iki 12,6), DCarbH atšakoje (svyravo nuo 0,0 iki 13,1), ir AC→DH atšakoje – 10,4 metų (svyravo nuo 0,00 iki 12,7).

*Ankstyvasis krūties vėžys (neoadjuvantinės ir adjuvantinės sąlygos)*

Iki šiol nėra duomenų palyginančių trastuzumabo veiksmingumą jo skiriant su chemoterapija adjuvantu su neoadjuvantu-adjuvantu vartojamo trastuzumabo veiksmingumu.

Pacientų grupei tiriant gydymą neoadjuvantu ir vėliau adjuvantu, atliktas MO16432 tyrimas, t. y., daugiacentris atsitiktinių imčių tyrimas, kurio metu vertintas klinikinis veiksmingumas kartu skiriant trastuzumabą ir chemoterapiją neoadjuvantu, įskaitant tiek antracikliną, tiek taksaną, vėliau skiriant adjuvantą trastuzumabą; iš viso gydymo trukmė buvo iki 1 metų. Į tyrimą buvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo naujai diagnozuotas vietiškai išplitęs (III stadijos) arba uždegiminis AKV. Pacientai, kuriems HER2+ rodmuo buvo teigiamas, buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti į grupes ir jiems buvo skiriama arba chemoterapija neoadjuvantu kartu su kaip neoadjuvantu-adjuvantu vartojamu trastuzumabu, arba tik chemoterapija neoadjuvantu.

MO16432 tyrimo metu trastuzumabo (8 mg/kg pradinė dozė ir vėliau 6 mg/kg palaikomoji dozė kas 3 savaites) buvo skiriama kartu su 10 ciklų chemoterapijos neoadjuvantu toliau nurodytais vaistiniais preparatais:

* Doksorubicino 60 mg/m2 ir paklitakselio 150 mg/m2, jų skiriant kas 3 savaites 3 ciklus,

vėliau skiriant

* Paklitakselio 175 mg/m2 kas 3 savaites 4 ciklus,

dar vėliau skiriant

* CMF pirmąją ir aštuntąją dienomis kas 4 savaites 3 ciklus,

galiausiai po operacijos skiriant

* papildomus ciklus adjuvanto trastuzumabo (siekiant baigti 1 metų trukmės gydymą).

Klinikinio tyrimo MO16432 metu gauti veiksmingumo rezultatai yra apibendrinti 12 lentelėje. Stebėjimo trukmės mediana trastuzumabą vartojusiųjų grupėje buvo 3,8 metų.

**12 lentelė. Klinikinio tyrimo MO16432 metu gauti veiksmingumo rezultatai**

| **Rodmuo** | **Chemoterapija +**  **trastuzumabas**  **(n = 115)** | **Vien chemoterapija**  **(n = 116)** |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Išgyvenamumas be nepageidaujamų reiškinių  Pacientų, kuriems pasireiškė nepageidaujamų reiškinių, skaičius | 46 | 59 | Rizikos santykis (95 % PI)  0,65 (0,44; 0,96)  p = 0,0275 |
| Visiškas patologiniais tyrimais patvirtintas atsakas\* (95 % PI) | 40 %  (31,0; 49,6) | 20,7 %  (13,7; 29,2) | p = 0,0014 |
| Bendrasis išgyvenamumas  Mirusių pacientų skaičius | 22 | 33 | Rizikos santykis (95 % PI)  0,59 (0,35; 1,02)  p = 0,0555 |

\* Apibūdinamas, kaip jokių invazinio vėžio požymių nebuvimas tiek krūtyje, tiek pažasties limfmazgiuose.

Skaičiuojant absoliučios naudos rodiklį nustatyta, kad 3 metų trukmės išgyvenamumo be nepageidaujamų reiškinių dažnis yra 13 procentinių punktų didesnis trastuzumabą vartojusiųjų grupėje (65 %, lyginant su 52 %).

*Metastazavęs skrandžio vėžys*

Trastuzumabo poveikis buvo tirtas vieno randomizuoto, atviro, III fazės tyrimo ToGA (BO18255) metu, jo skiriant kartu su chemoterapiniais preparatais ir poveikį lyginant su vien chemoterapijos poveikiu.

Chemoterapija buvo skiriama toliau nurodytu būdu:

* geriamas kapecitabinas – 1 000 mg/m2 du kartus per parą 14 dienų kas 3 savaites 6 gydymo ciklus (pradedant kiekvieno ciklo pirmosios dienos vakare ir baigiant 15 dienos ryte)

arba

* intraveninis 5-fluorouracilas – 800 mg/m2 per parą nepertraukiamos intraveninės infuzijos būdu 5 dienas, skiriant kas 3 savaites 6 gydymo ciklus (1-5 kiekvieno ciklo dienomis)

Bet kuri iš nurodytų chemoterapijų buvo skiriama kartu su:

* cisplatina - 80 mg/m2 kas 3 savaites 6 gydymo ciklus (pirmąją kiekvieno ciklo dieną).

Klinikinio tyrimo BO18225 metu gauti veiksmingumo rezultatai yra apibendrinti 13 lentelėje:

**13 lentelė. Klinikinio tyrimo BO18225 metu gauti veiksmingumo rezultatai**

| **Rodmuo** | **FP**  **N = 290** | **FP + H N = 294** | **Rizikos santykis (95 % PI)** | **p reikšmė** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Bendrasis išgyvenamumas, mediana, mėn. | 11,1 | 13,8 | 0,74 (0,60‑0,91) | 0,0046 |
| Išgyvenamumas be ligos progresavimo, mediana, mėn. | 5,5 | 6,7 | 0,71 (0,59‑0,85) | 0,0002 |
| Laikas iki ligos progresavimo, mediana, mėn. | 5,6 | 7,1 | 0,70 (0,58‑0,85) | 0,0003 |
| Bendrasis atsako dažnis, % | 34,5 % | 47,3 % | 1,70a (1,22, 2,38) | 0,0017 |
| Atsako trukmė, mediana, mėn. | 4,8 | 6,9 | 0,54 (0,40 - 0,73) | < 0,0001 |

FP + H: Fluoropirimidino/cisplatinos + trastuzumabo grupė

FP: Fluoropirimidino/cisplatinos grupė

a šansų santykis

Į tyrimą buvo įtraukiami pacientai, kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas nuo HER2 teigiamos neoperuotinos vietiškai išplitusios arba recidyvavusios ir (arba) metastazavusios skrandžio ar gastroezofaginės jungties adenokarcinomos, nepasiduodančios veiksmingam gydymui. Pirminė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas, kuris apibūdinamas kaip laikas nuo randomizacijos datos iki mirties dėl bet kokios priežasties datos. Tyrimo duomenų analizės metu buvo mirę iš viso 349 randomizuoti pacientai: 182 kontrolinės grupės pacientai (62,8 %) ir 167 tiriamųjų preparatų vartojusiųjų grupės pacientai (56,8 %). Daugelis mirčių buvo susijusios su vėžio sukeliamais reiškiniais.

*Post-hoc* pogrupių analizės duomenys rodo, kad palankus gydomasis poveikis pasiekiamas tik tikslingai gydant pacientus, kurių navikų HER2 baltymo raiška yra ryškiau padidėjusi (gautas IHC 2+/FISH+ arba IHC 3+ rezultatas). Lyginant tik tos pacientų, kuriems nustatyta didelė HER2 ekspresija, dalies rodiklius, FP grupėje bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 11,8 mėnesio, lyginant su 16 mėnesių rodikliu FP + H grupėje, RS 0,65 (95 % PI: 0,51-0,83), o išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana FP ir FP + H grupėse buvo, atitinkamai, 5,5 mėnesio, lyginant su 7,6 mėnesio, RS 0,64 (95 % PI: 0,51-0,79). IHC 2+/FISH+ pogrupyje bendrojo išgyvenamumo rodiklių RS buvo 0,75 (95 % PI: 0,51-1,11), o IHC 3+/FISH+ pogrupyje – RS buvo 0,58 (95 % PI: 0,41-0,81).

ToGA (BO18255) tyrimo rezultatų žvalgomosios pogrupių analizės duomenys rodo, kad papildomai paskyrus gydymą tratuzumabu, akivaizdaus bendrojo išgyvenamumo pailgėjimo negauta tiems pacientams, kuriems tyrimo pradžioje būklė buvo įvertinta ECOG PS 2 balu [RS 0,96 (95 % PI: 0,51‑1,79)], kuriems nustatyta neišmatuojama [RS 1,78 (95 % PI: 0,87-3,66)] ir vietiškai išplitusi liga [RS 1,20 (95 % PI: 0,29-4,97)].

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti trastuzumabo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis krūties ir skrandžio vėžio indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

**5.2 Farmakokinetinės savybės**

Trastuzumabo farmakokinetika buvo vertinta populiacijos farmakokinetikos modelio analizės metu naudojant sukauptus duomenis apie 1 582 tiriamuosius, tarp kurių buvo teigiamą HER2 rodmenį turinčiu MKV, AKV, progresuojančiu skrandžio vėžiu (PSV) ar kitų tipų navikais sirgę pacientai ir sveiki savanoriai, kurie 18-os I, II ir III fazės tyrimų metu buvo gydyti į veną vartojamu trastuzumabu. Trastuzumabo koncentracijos ir laiko ryšį apibūdina dviejų skyrių su lygiagrečiais tiesinio ir netiesinio pobūdžio šalinimo iš centrinio skyriaus būdais modelis. Dėl netiesinio pobūdžio eliminacijos bendrasis klirensas mažėjant koncentracijai padidėjo. Dėl to trastuzumabo pusinės eliminacijos laiko pastovaus dydžio nustatyti negalima. Dozių intervale mažėjant koncentracijai t1/2 mažėjo (žr. 16 lentelę). MKV ir AKV sirgusių pacientų organizme FK parametrai (pvz., klirensas (KL), centrinio skyriaus tūris (VC)) ir populiacijai prognozuojamos pusiausvyrinės ekspozicijos (Cmin, Cmax ir AUC) buvo panašios. Tiesinio pobūdžio klirensas MKV sirgusių pacientų organizme buvo 0,136 l/per parą, AKV - 0,112 l/per parą, o PSV sirgusių pacientų – 0,176 l/per parą. MKV, AKV ar PSV sirgusių pacientų organizme netiesinio pobūdžio eliminacijos parametrų vertės: didžiausias eliminacijos greitis (Vmax) buvo 8,81 mg/per parą, o Michaelis-Menten konstanta (Km) buvo 8,92 µg/ml. MKV ar AKV sirgusių pacientų organizme centrinio skyriaus tūris buvo 2,62 litro, o PSV sirgusių pacientų - 3,63 litro. Galutiniame populiacijos farmakokinetikos modelyje statistiškai reikšmingais kintamaisiais, turinčiais įtakos ekspozicijai trastuzumabu, be pirminio naviko tipo buvo identifikuoti kūno masė, aspartataminotransferazės ir albumino kiekis serume. Vis dėlto šių kintamųjų poveikio ekspozicijai trastuzumabu dydis rodo, kad nėra tikėtina, jog šių kintamųjų poveikis trastuzumabo koncentracijai būtų kliniškai reikšmingas.

Populiacijai prognozuojamų FK ekspozicijų vertės (nuo 5-osios iki 95-osios procentilių mediana) ir FK parametrų reikšmės, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms (Cmax ir Cmin) MKV, AKV ir PSV sirgusių pacientų, gydytų taikant vaisto vartojimo vieną kartą per savaitę arba kas tris savaites schemas, organizme yra išdėstytos žemiau pateiktose 14 lentelėje (1-ojo ciklo metu), 15 lentelėje (nusistovėjus pusiausvyrai) ir 16 lentelėje (FK parametrai).

**14 lentelė. Populiacijai prognozuojamos FK ekspozicijos trastuzumabą leidžiant į veną vertės (nuo 5‑osios iki 95-osios procentilių mediana) MKV, AKV ir PSV sirgusių pacientų organizme 1-ojo ciklo metu**

| **Schema** | **Pirminio naviko tipas** | **N** | **Cmin (µg/ml)** | **Cmax (µg/ml)** | **AUC0-21 para (µg.per parą/ml)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 8 mg/kg +  6 mg/kg kas tris savaites | MKV | 805 | 28,7  (2,9‑46,3) | 182  (134‑280) | 1 376  (728‑1 998) |
| AKV | 390 | 30,9  (18,7‑45,5) | 176  (127‑227) | 1 390  (1 039‑1 895) |
| PSV | 274 | 23,1  (6,1‑50,3) | 132  (84,2‑225) | 1 109  (588‑1 938) |
| 4 mg/kg +  2 mg/kg kas savaitę | MKV | 805 | 37,4  (8,7‑58,9) | 76,5  (49,4‑114) | 1 073  (597‑1 584) |
| AKV | 390 | 38,9  (25,3‑58,8) | 76,0  (54,7‑104) | 1 074  (783‑1 502) |

**15 lentelė. Populiacijai prognozuojamos FK ekspozicijos trastuzumabą leidžiant į veną vertės (nuo 5‑osios iki 95-osios procentilių) MKV, AKV ir PSV sirgusių pacientų organizme nusistovėjus pusiausvyrai**

| **Schema** | **Pirminio naviko tipas** | **N** | **Cmin,ss\***  **(µg/ml)** | **Cmax,ss\*\***  **(µg/ml)** | **AUCss 0-21 para**  **(µg.per parą/ml)** | **Laikotarpis iki pusiausvyros\*\*\* (savaitės)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 8 mg/kg +  6 mg/kg kas tris savaites | MKV | 805 | 44,2  (1,8‑85,4) | 179  (123‑266) | 1 736  (618‑2 756) | 12 |
| AKV | 390 | 53,8  (28,7‑85,8) | 184  (134‑247) | 1 927  (1 332‑2 771) | 15 |
| PSV | 274 | 32,9  (6,1‑88,9) | 131  (72,5‑251) | 1 338  (557‑2 875) | 9 |
| 4 mg/kg +  2 mg/kg kas savaitę | MKV | 805 | 63,1  (11,7‑107) | 107  (54,2‑164) | 1 710  (581‑2 715) | 12 |
| AKV | 390 | 72,6  (46‑109) | 115  (82,6‑160) | 1 893  (1 309‑2 734) | 14 |

\*Cmin,ss – Cmin nusistovėjus pusiausvyrai

\*\*Cmax,ss = Cmax nusistovėjus pusiausvyrai

\*\*\* laikas iki 90 % nusistovėjus pusiausvyrai

**16 lentelė. Populiacijai prognozuojamos FK vertės MKV, AKV ir PSV sirgusių pacientų organizme nusistovėjus pusiausvyrai trastuzumabą leidžiant į veną**

| **Schema** | **Pirminio naviko tipas** | **N** | **Bendrojo KL ribos nuo Cmax,ss iki Cmin,ss**  **(l/per parą)** | **t1/2 ribos nuo Cmax,ss iki Cmin,ss**  **(paros)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 8 mg/kg +  6 mg/kg kas tris savaites | MKV | 805 | 0,183‑0,302 | 15,1‑23,3 |
| AKV | 390 | 0,158‑0,253 | 17,5‑26,6 |
| PSV | 274 | 0,189‑0,337 | 12,6‑20,6 |
| 4 mg/kg +  2 mg/kg kas savaitę | MKV | 805 | 0,213‑0,259 | 17,2‑20,4 |
| AKV | 390 | 0,184‑0,221 | 19,7‑23,2 |

Trastuzumabo pašalinimas (angl. washout - “išsiplovimas”)

Kas savaitę ir kas tris savaites į veną vartojamo trastuzumabo pašalinimo (“išsiplovimo”) laikotarpis buvo įvertintas pasitelkus populiacijos farmakokinetikos modelį. Šio modeliavimo rezultatai rodo, kad per 7 mėnesius ne mažiau kaip 95 % pacientų organizme bus pasiekta < 1 µg/ml koncentracija (maždaug 3 % nuo populiacijai prognozuojamos Cmin,ss arba apie 97 % “išsiplovimas”).

Cirkuliuojantys nuo ląstelių atitrūkę HER2 ECD

Kintamųjų su informacija tik apie pacientų pogrupį žvalgomosios analizės parodė, kad pacientų, kuriems buvo nustatytas didesnis cirkuliuojančio HER2 receptoriaus ekstraląstelinio domeno (nuo ląstelės paviršiaus atitrūkusio antigeno) HER2 ECD kiekis, organizme netiesinio pobūdžio klirensas buvo greitesnis (mažesnė Km) (p < 0,001). SHED antigeno ir SGOT/AST kiekiai koreliavo; dalis SHED antigeno poveikio klirensui gali būti paaiškinama SGOT/AST kiekiu.

Cirkuliuojančio HER2 ECD (nuo ląstelės paviršiaus atitrūkusio antigeno) koncentracija prieš pradedant tyrimą MSV, MKV ir AKV sirgusių pacientų kraujo serume buvo panaši, o akivaizdaus poveikio trastuzumabo klirensui nebuvo stebėta.

**5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Jokio ūminio toksiškumo ar su kartotinėmis dozėmis susijusio toksiškumo požymių iki 6 mėnesių trukusių tyrimų metu ar toksinio poveikio reprodukcijai, patelių vaisingumui, taip pat vėlyvosios vaikingų patelių intoksikacijos/prasiskverbimo pro placentos barjerą poveikio nenustatyta. Trastuzumabas nepasižymi genotoksiniu poveikiu. Trehalozės, kuri yra svarbiausia pagalbinė medžiaga, tyrimai parodė, kad ji netoksiška.

Ilgalaikių tyrimų su gyvūnais, siekant nustatyti galimą trastuzumabo kancerogeniškumą arba jo poveikius patinų vaisingumui, neatlikta.

**6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

**6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Histidinas

Histidino monohidrochloridas

Trehalozė dihidratas

Polisorbatas 20

**6.2 Nesuderinamumas**

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su arba skiesti kitais vaistiniais preparatais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

KANJINTI negalima skiesti gliukozės tirpalais, nes tai gali sukelti baltymo agregaciją.

**6.3 Tinkamumo laikas**

Neatidarytas flakonas

3 metai.

Tirpinimas ir skiedimas aseptinėmis sąlygomis

Įrodyta, kad aseptinėmis sąlygomis ištirpinus miltelius steriliame injekciniame vandenyje, paruoštas tirpalas, laikomas 2 °C – 8 °C temperatūroje, fiziškai ir chemiškai patvarus išlieka 48 valandas.

Įrodyta, kad aseptinėmis sąlygomis praskiestas KANJINTIinfuzinis tirpalas polivinilchlorido, polietileno ar polipropileno maišelyje, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, laikomas 2 °C – 8 °C temperatūroje, fiziškai ir chemiškai patvarus išlieka 30 paras ir ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje fiziškai ir chemiškai patvarus išlieka dar 24 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu koncentruotą tirpalą ir paruoštą KANJINTI infuzinį tirpalą būtina suvartoti tuoj pat. Jeigu paruoštas vaistinis preparatas tuoj pat nesuvartojamas, už tolesnę jo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas, tačiau įprastai tai neturėtų užtrukti ilgiau nei 24 valandas laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje, nebent tirpinama ir skiedžiama kontroliuojamomis ir patikrintomis aseptinėmis sąlygomis.

**6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Paruošto koncentruoto tirpalo negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 ir 6.6 skyriuose.

**6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

KANJINTI 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

20 ml skaidrus, I tipo stiklo flakonas, užkimštas butilkaučiuko kamščiu, padengtu fluorplastiko plėvele ir aliuminio plomba su nuplėšiamu dangteliu, kuriame yra 150 mg trastuzumabo.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

KANJINTI 420 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

50 ml skaidrus, I tipo stiklo flakonas, užkimštas butilkaučiuko kamščiu, padengtu fluorplastiko plėvele ir aliuminio plomba su nuplėšiamu dangteliu, kuriame yra 420 mg trastuzumabo.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

**6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Tirpinimo ir praskiedimo procedūros turi būti atliekamos aseptinėmis sąlygomis. Privalu pasirūpinti, kad būtų užtikrintas paruoštų tirpalų sterilumas. Kadangi vaistiniame preparate nėra jokių antimikrobinių konservantų arba bakteriostatikų, būtina laikytis aseptikos metodų.

Paruošimas, tvarkymas ir saugojimas aseptinėmis sąlygomis

Ruošiant infuziją būtina užtikrinti aseptines sąlygas. Ruošimas turi būti:

• atliekamas aseptinėmis sąlygomis, kuriomis dirba apmokyti darbuotojai, vadovaudamiesi geros praktikos taisyklėmis, ypač dėl aseptinio parenteralinių preparatų ruošimo;

• vykdomas laminarinėje traukos arba biologinės saugos spintoje, laikantis įprastų atsargumo priemonių, taikytinų saugiam į veną vartojamų preparatų tvarkymui;

• norint užtikrinti, kad aseptinės sąlygos bus išlaikytos, paruoštas tirpalas taip pat turi būti tinkamai laikomas.

KANJINTI būtina tirpinti atsargiai. Jei tirpinimo metu susidaro pernelyg daug putų ar tirpalas suplakamas, gali nepavykti iš flakono pritraukti reikiamą KANJINTI kiekį.

Paruošto tirpalo negalima užšaldyti.

*KANJINTI 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui*

Viename 150 mg KANJINTI flakone esantys milteliai tirpinami 7,2 ml sterilaus injekcinio vandens (pakuotėje nėra). Kiti tirpikliai neturi būti naudojami.

Šie 7,4 ml tirpalo, kuriame yra apie 21 mg/ml trastuzumabo ir pH apie 6,1, skirti vienkartiniam vartojimui. Papildomi 4 % tirpalo užtikrina, kad iš kiekvieno flakono būtų pritraukiama nurodyta 150 mg trastuzumabo dozė.

*KANJINTI 420 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui*

Viename 420 mg KANJINTI flakone esantys milteliai tirpinami 20 ml sterilaus injekcinio vandens (pakuotėje nėra). Kiti tirpikliai neturi būti naudojami.

Šie 21 ml tirpalo, kuriame yra apie 21 mg/ml trastuzumabo ir pH apie 6,1, skirti vienkartiniam vartojimui. Papildomi 5 % tirpalo užtikrina, kad iš kiekvieno flakono būtų pritraukiama nurodyta 420 mg trastuzumabo dozė.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| KANJINTI flakonas |  | Sterilaus injekcinio vandens tūris |  | Galutinė koncentracija |
| 150 mg flakonas | + | 7,2 ml | = | 21 mg/ml |
| 420 mg flakonas | + | 20 ml | = | 21 mg/ml |

Tirpinimo aseptinėmis sąlygomis instrukcijos

1) Steriliu švirkštu į flakoną, kuriame yra liofilizuoti KANJINTI milteliai, nukreipus srovę į miltelius, iš lėto sušvirkščiamas atitinkamas sterilaus injekcinio vandens tūris (kaip aukščiau nurodyta).

2) Flakonas atsargiai pasukiojamas, kol milteliai ištirpsta. NEKRATYTI.

Kartais tirpinimo metu susidaro šiek tiek putų. Tuomet flakoną reikia pastatyti ir apie 5 minutes nejudinti. Paruoštas KANJINTI tirpalas yra bespalvis ar šiek tiek gelsvas, skaidrus, jame neturi matytis plaukiojančių dalelių.

Tirpalo skiedimo aseptinėmis sąlygomis instrukcijos

Reikiamas tirpalo kiekis apskaičiuojamas taip:

• norint kad pradinė dozė būtų 4 mg trastuzumabo /kg kūno svorio arba kas savaitę paskesnės dozės – 2 mg trastuzumabo /kg kūno svorio:

**Tūris** (ml) = **Kūno svoris** (kg) × **dozė** (**4** mg/kg pradinė ar **2** mg/kg palaikomoji)

**21**(mg/ml, paruošto tirpalo koncentracija)

• norint, kad pradinė dozė būtų 8 mg trastuzumabo /kg kūno svorio arba kas 3 savaites paskesnės dozės – 6 mg trastuzumabo / kg kūno svorio:

**Tūris** (ml) **= Kūno svoris** (kg) × **dozė (8** mg/kg pradinė ar **6**mg/kg palaikomoji)

**21**(mg/ml, paruošto tirpalo koncentracija)

Naudojant sterilius adatą ir švirkštą iš flakono ištraukiamas reikiamas tirpalo kiekis ir supilamas į lašinimo sistemos maišelį, kuriame yra 250 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo. Negalima vartoti gliukozės turinčių tirpalų (žr. 6.2 skyrių). Kad maišant tirpalus nesusidarytų putų, maišelį reikia tik atsargiai pavartyti.

Parenteriniu būdu vartojamus vaistinius preparatus prieš vartojant reikia apžiūrėti ir įsitikinti, ar nėra susidariusių nuosėdų ir ar nepakitusi spalva.

Jokio nesuderinamumo tarp KANJINTI ir polivinilchlorido, polietileno ar polipropileno maišelių nepastebėta.

KANJINTI skirtas tik vienkartiniam vartojimui, kadangi jo sudėtyje nėra konservantų. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**7. REGISTRUOTOJAS**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

NL‑4817 ZK Breda

Nyderlandai

**8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/18/1281/001

EU/1/18/1281/002

**9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2018 m. gegužės 16 d.

Paskutinio perregistravimo data

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje [http://www.ema.europa.eu.](http://www.ema.europa.eu/)

**II PRIEDAS**

1. **BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
2. **TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
3. **KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
4. **SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
5. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Immunex Rhode Island Corporation

40 Technology Way

West Greenwich

Rhode Island, 02817

Jungtinės Amerikos Valstijos

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
NL-4817 ZK Breda  
Nyderlandai

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

1. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

1. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

* **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

1. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

* **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

* pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
* kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**

**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

A. ŽENKLINIMAS

|  |
| --- |
| **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**  **KARTONO DĖŽUTĖ** |

|  |
| --- |
| **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS** |

KANJINTI 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

trastuzumabum

|  |
| --- |
| **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)** |

Flakone yra 150 mg trastuzumabo.

1 ml paruošto koncentrato yra 21 mg trastuzumabo.

|  |
| --- |
| **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS** |

Pagalbinės medžiagos: histidinas, histidino monohidrochloridas, trehalozė dihidratas, polisorbatas 20.

|  |
| --- |
| **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE** |

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

1 flakonas

|  |
| --- |
| **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)** |

Ištirpinus ir praskiedus leisti į veną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

|  |
| --- |
| **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE** |

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

|  |
| --- |
| **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)** |

|  |
| --- |
| **8. TINKAMUMO LAIKAS** |

Tinka iki

|  |
| --- |
| **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS** |

Laikyti šaldytuve. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

|  |
| --- |
| **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)** |

|  |
| --- |
| **11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS** |

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

NL‑4817 ZK Breda,

Nyderlandai

|  |
| --- |
| **12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)** |

EU/1/18/1281/001

|  |
| --- |
| **13. SERIJOS NUMERIS** |

Serija

|  |
| --- |
| **14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA** |

|  |
| --- |
| **15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU** |

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

|  |
| --- |
| **17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS** |

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

|  |
| --- |
| **18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**  **FLAKONO ETIKETĖ** |

|  |
| --- |
| **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS** |

KANJINTI 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

trastuzumabum

|  |
| --- |
| **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)** |

Flakone yra 150 mg trastuzumabo.

1 ml paruošto koncentrato yra 21 mg trastuzumabo.

|  |
| --- |
| **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS** |

Histidinas, histidino monohidrochloridas, trehalozė dihidratas, polisorbatas 20.

|  |
| --- |
| **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE** |

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

|  |
| --- |
| **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)** |

i.v.

Leisti į veną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

|  |
| --- |
| **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE** |

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

|  |
| --- |
| **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)** |

|  |
| --- |
| **8. TINKAMUMO LAIKAS** |

Tinka iki

|  |
| --- |
| **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS** |

Laikyti šaldytuve. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

|  |
| --- |
| **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)** |

|  |
| --- |
| **11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS** |

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

NL‑4817 ZK Breda,

Nyderlandai

|  |
| --- |
| **12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)** |

EU/1/18/1281/001

|  |
| --- |
| **13. SERIJOS NUMERIS** |

Serija

|  |
| --- |
| **14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA** |

|  |
| --- |
| **15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU** |

|  |
| --- |
| **17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS** |

|  |
| --- |
| **18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS** |

|  |
| --- |
| **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**  **KARTONO DĖŽUTĖ** |

|  |
| --- |
| **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS** |

KANJINTI 420 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

trastuzumabum

|  |
| --- |
| **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)** |

Flakone yra 420 mg trastuzumabo.

1 ml paruošto koncentrato yra 21 mg trastuzumabo.

|  |
| --- |
| **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS** |

Pagalbinės medžiagos: histidinas, histidino monohidrochloridas, trehalozė dihidratas, polisorbatas 20.

|  |
| --- |
| **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE** |

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

1 flakonas

|  |
| --- |
| **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)** |

Ištirpinus ir praskiedus leisti į veną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

|  |
| --- |
| **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE** |

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

|  |
| --- |
| **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)** |

|  |
| --- |
| **8. TINKAMUMO LAIKAS** |

Tinka iki

|  |
| --- |
| **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS** |

Laikyti šaldytuve. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

|  |
| --- |
| **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)** |

|  |
| --- |
| **11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS** |

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

NL‑4817 ZK Breda,

Nyderlandai

|  |
| --- |
| **12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)** |

EU/1/18/1281/002

|  |
| --- |
| **13. SERIJOS NUMERIS** |

Serija

|  |
| --- |
| **14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA** |

|  |
| --- |
| **15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU** |

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

|  |
| --- |
| **17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS** |

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

|  |
| --- |
| **18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**  **FLAKONO ETIKETĖ** |

|  |
| --- |
| **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS** |

KANJINTI 420 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

trastuzumabum

|  |
| --- |
| **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)** |

Flakone yra 420 mg trastuzumabo.

1 ml paruošto koncentrato yra 21 mg trastuzumabo.

|  |
| --- |
| **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS** |

Histidinas, histidino monohidrochloridas, trehalozė dihidratas, polisorbatas 20.

|  |
| --- |
| **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE** |

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

|  |
| --- |
| **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)** |

Leisti į veną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

|  |
| --- |
| **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE** |

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

|  |
| --- |
| **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)** |

|  |
| --- |
| **8. TINKAMUMO LAIKAS** |

Tinka iki

|  |
| --- |
| **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS** |

Laikyti šaldytuve. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

|  |
| --- |
| **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)** |

|  |
| --- |
| **11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS** |

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

NL‑4817 ZK Breda,

Nyderlandai

|  |
| --- |
| **12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)** |

EU/1/18/1281/002

|  |
| --- |
| **13. SERIJOS NUMERIS** |

Serija

|  |
| --- |
| **14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA** |

|  |
| --- |
| **15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU** |

|  |
| --- |
| **17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS** |

|  |
| --- |
| **18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS** |

B. PAKUOTĖS LAPELIS

**Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

**KANJINTI 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui**

**KANJINTI 420 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui**

trastuzumabas (*trastuzumabum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

* Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
* Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
* Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra KANJINTI ir kam jis vartojamas

2. Kas žinotina prieš vartojant KANJINTI

3. Kaip vartoti KANJINTI

4. Galimas šalutinis poveikis

5. Kaip laikyti KANJINTI

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

**1. Kas yra KANJINTI ir kam jis vartojamas**

KANJINTI sudėtyje yra veikliosios medžiagos trastuzumabo, kuris yra monokloninis antikūnas. Monokloniniai antikūnai prisijungia prie specifinių baltymų arba antigenų. Trastuzumabas sukurtas taip, kad selektyviai jungtųsi prie antigeno, vadinamojo žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriumi 2 (HER2). HER2 gausiai aptinkama ant kai kurių vėžio ląstelių paviršiaus, ir jis skatina jas augti. Kai trastuzumabas prisijungia prie HER2, jis stabdo šių ląstelių augimą ir tokiu būdu sukelia ląstelių žūtį.

Jūsų gydytojas gali paskirti KANJINTI krūties ir skrandžio vėžiui gydyti tuomet, kai:

• Jums diagnozuotas ankstyvasis krūties vėžys ir nustatytas didelis HER2 vadinamo baltymo kiekis.

• Jums diagnozuotas metastazavęs krūties vėžys (į kitas sritis už pirminio auglio ribų išplitęs krūties vėžys) ir nustatytas didelis HER2 kiekis. KANJINTI gali būti skiriamas kartu su chemoterapijos vaistais paklitakseliu ar docetakseliu kaip pirminis metodas metastazavusiam krūties vėžiui gydyti arba gali būti skiriama vien tik šio vaisto tais atvejais, kai kiti gydymo būdai buvo nesėkmingi. Jis taip pat skiriamas kartu su vaistais, vadinamais aromatazės inhibitoriais, sergantiesiems metastazavusiu krūties vėžiu gydyti, kai nustatytas didelis HER2 kiekis ir teigiami hormono receptoriaus mėginiai (sergantiesiems vėžiu, kuris jautrus moteriškų lytinių hormonų buvimui).

• Jums diagnozuotas metastazavęs skrandžio vėžys ir nustatytas didelis HER2 kiekis; šiuo atveju vaisto skiriama kartu su kitais priešvėžiniais preparatais kapecitabinu arba 5-fluorouracilu ir cisplatina.

**2. Kas žinotina prieš vartojant KANJINTI**

**KANJINTI vartoti negalima, jeigu:**

• yra alergija (padidėjęs jautrumas) trastuzumabui, pelių baltymams arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

• dėl vėžio Jums sunkiai sutrikęs kvėpavimas ramybės būsenoje arba Jus reikia gydyti deguonimi.

**Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Jūsų gydytojas atidžiai stebės Jums skiriamą gydymą.

**Širdies patikra**

Gydymas vienu KANJINTI arba kartu su taksanu gali paveikti širdį, ypač jeigu Jūs jau kada nors gydėtės antraciklinu (antraciklinas ir taksanas yra du kitoms grupėms priklausantys vaistai vėžio ligai gydyti). Poveikis gali būti vidutinio sunkumo arba sunkus ir gali sukelti mirtį. Dėl to Jūsų širdies veikla bus tikrinama prieš skiriant KANJINTI (kas trys mėnesiai) ir gydymo juo metu (nuo dviejų iki penkių metų). Jeigu atsirastų bet kokių širdies veiklos nepakankamumo požymių (širdis nepakankamai pumpuotų kraują), Jūsų širdies veikla gali būti tikrinama dažniau (kas šešias – aštuonias savaites), Jums gali skirti gydymą nuo širdies veiklos nepakankamumo arba Jums gali reikėti nustoti vartojus KANJINTI.

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku, arba slaugytoju, prieš pradedant Jus gydyti KANJINTI, jeigu:

• sirgote širdies veiklos nepakankamumu, vainikinių širdies arterijų liga, širdies vožtuvų liga (buvo nustatyta širdies ūžesių), turėjote padidėjusį kraujospūdį, kada nors esate vartoję vaistų nuo padidėjusio kraujospūdžio arba šiuo metu vartojate vaistų nuo padidėjusio kraujospūdžio.

• Jus kada nors gydė arba šiuo metu esate gydomas vaistu, vadinamu doksorubicinu arba epirubicinu (vėžio ligai gydyti skirtais vaistais). Šie vaistai (arba bet kurie kiti antraciklinai) gali pažeisti širdies raumenį ir padidinti širdies veiklos sutrikimų gydantis KANJINTI riziką.

• Jus kamuoja dusulys, ypač jeigu šiuo metu vartojate taksanų. KANJINTI gali sukelti kvėpavimo sutrikimų, ypač kai jo skiriama pirmą kartą. Jeigu Jūs jau dabar dūstate, sutrikimai gali būti sunkesni. Labai retais atvejais pacientams, kuriuos prieš pradedant gydyti vargino ryškiai apsunkintas kvėpavimas, paskyrus trastuzumabą, juos ištiko mirtis.

* Jums kada nors anksčiau buvo skirtas koks nors gydymas nuo vėžio.

Jeigu Jūs vartojate KANJINTI kartu su bet kokiu kitu vaistu vėžio ligai gydyti, pavyzdžiui, paklitakseliu, docetakseliu, aromatazės inhibitoriumi, kapecitabinu, 5-fluorouracilu arba cisplatina, tai turite taip pat perskaityti šių vaistų pakuotės lapelius.

**Vaikams ir paaugliams**

Jaunesniems kaip 18 metų pacientams KANJINTI vartoti nerekomenduojama.

**Kiti vaistai ir KANJINTI**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Kol KANJINTI pasišalins iš organizmo gali praeiti iki 7 mėnesių. Todėl, jei per 7 mėnesius nuo gydymo juo pabaigos pradėsite vartoti kokį nors naują vaistą, privalote pasakyti gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, kad vartojote KANJINTI.

**Nėštumas**

• Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

• Jūs turite naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo KANJINTI metu ir paskui bent 7 mėnesius po gydymo KANJINTI pabaigos.

• Apie gydymo KANJINTI naudą ir pavojus nėštumo metu Jums papasakos gydytojas. Retkarčiais pastebėta, kad vartojančioms trastuzumabą nėščioms moterims gimdoje sumažėjo besivystantį kūdikį supančio (amniono) skysčio kiekis. Ši būklė gali būti pavojinga jūsų kūdikiui gimdoje, ji buvo susijusi su sutrikusiu plaučių vystymųsi, lemiančiu vaisiaus žūtį.

**Žindymo laikotarpis**

Vartodamos KANJINTI ir 7 mėnesius po paskutinės dozės kūdikio nežindykite, nes per Jūsų pieną KANJINTI gali patekti į Jūsų kūdikio organizmą.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju ar vaistininku.

**Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

KANJINTI gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti automobilį bei valdyti mechanizmus. Jeigu gydymo metu atsirado tokių simptomų kaip svaigulys, mieguistumas, šaltkrėtis ar karščiavimas, Jūs turėtumėte nevairuoti automobilio ir nevaldyti mechanizmų, kol šie simptomai išnyks.

**Natris**

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

**3. Kaip vartoti KANJINTI**

Prieš pradėdamas gydymą gydytojas nustatys HER2 kiekį Jūsų navike. Tik tie pacientai, kurių navikuose nustatomas didelis HER2 kiekis, bus gydomi KANJINTI. KANJINTI suleisti gali tik gydytojas arba slaugytojas. Gydytojas paskirs Jums tinkamą dozę ir gydymo režimą. KANJINTI dozė priklauso nuo Jūsų kūno svorio.

Norint įsitikinti, kad vaisto, kurį ruošiamasi sušvirkšti pacientui, farmacinė forma tikrai yra ta, kurią paskyrė gydytojas, yra svarbu patikrinti vaistinio preparato ženklinimą. Į veną vartojama KANJINTI farmacinė forma nėra skirta sušvirkšti po oda ir turi būti suleidžiama tik infuzijos į veną būdu.

Į veną vartojama KANJINTI farmacinė forma infuzijos į veną būdu („lašinama į veną“) bus suleidžiama tiesiai į Jūsų veną. Pirmoji gydymo dozė sulašinama per 90 minučių, o lašinimo metu Jus stebės medicinos specialistas dėl galimo šalutinio poveikio pasireiškimo. Jeigu pirmąją dozę toleravote gerai, vėlesnės dozės gali būti sulašinamos per 30 minučių (žr. 2 skyriaus poskyryje „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“). Kiek infuzijų Jums rekės sulašinti, priklausys nuo Jūsų atsako į gydymą. Jūsų gydytojas tai aptars su Jumis.

Norint išvengti gydymo vaistais klaidų, svarbu patikrinti flakono ženklinimą ir įsitikinti, kad vaistinis preparatas, kurį norima paruošti ir sulašinti, tikrai yra KANJINTI (trastuzumabas), o ne kitas vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra trastuzumabo (pvz. trastuzumabas emtansinas arba trastuzumabas derukstekanas).

Ankstyvajam krūties vėžiui, metastazavusiam krūties vėžiui ir metastazavusiam skrandžio vėžiui gydyti KANJINTI vartojama kas 3 savaites. Metastazavusiam krūties vėžiui gydyti KANJINTI taip pat gali būti vartojama kartą per savaitę.

**Nustojus vartoti KANJINTI**

Nenustokite vartoję šio vaisto, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju. Visos dozės turi būti sulašinamos reikiamu metu kas savaitę arba kas tris savaites (priklausomai nuo Jūsų dozavimo grafiko). Tai padės šiam vaistui veikti taip gerai, kaip jis gali.

Kol KANJINTI bus pašalintas iš Jūsų organizmo, gali praeiti iki 7 mėnesių. Dėl to gydytojas gali nuspręsti toliau stebėti Jūsų širdies veiklą, net ir baigus gydymą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

**4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kai kurie jų gali būti sunkūs ir turi būti gydomi ligoninėje.

KANJINTI infuzijos metu gali pasitaikyti šaltkrėtis, karščiavimas ir kiti panašūs į gripo simptomai. Jie pasitaiko labai dažnai (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių). Kiti su lašinimu susiję simptomai yra: bloga savijauta (pykinimas), vėmimas, skausmas, padidėjęs raumenų įtempimas ir drebulys, galvos skausmas, svaigulys, pasunkėjęs kvėpavimas, padidėjęs arba sumažėjęs kraujospūdis, sutrikęs širdies ritmas (palpitacija, t.y. stiprus bei greitas širdies plakimas, širdies virpėjimas ar nereguliarus širdies plakimas), veido ir lūpų pabrinkimas, išbėrimas ir nuovargio pojūtis. Kai kurie iš šių simptomų gali būti sunkūs, o kai kuriuos jų patyrusius pacientus ištiko mirtis (žr. 2 skyriaus poskyrį „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Dažniausiai šis poveikis pasireiškia pirmosios intraveninės infuzijos (pirmojo „lašinimo į veną“) metu ir per pirmąsias kelias valandas nuo lašinimo pradžios. Paprastai šie reiškiniai yra laikini. Medicinos specialistas stebės Jūsų būklę lašinimo metu, taip pat mažiausiai šešias valandas nuo pirmojo lašinimo pradžios ir dvi valandas nuo kitų lašinimų pradžios. Jei Jums kiltų reakcija, Jus stebintis medikas sulėtins arba išvis sustabdys lašinimą ir galbūt skirs gydymą, šalinantį nepageidaujamą poveikį. Kai simptomai susilpnėja, lašinimas gali būti tęsiamas.

Retkarčiais simptomų atsiranda vėliau nei po šešių valandų nuo lašinimo pradžios. Jeigu taip Jums atsitiktų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Kartais simptomai gali susilpnėti, o vėliau vėl sustiprėti.

**Sunkus šalutinis poveikis**

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali atsirasti bet kuriuo gydymo trastuzumabu metu, nėra tiksliai susijęs su jo lašinimu. **Pastebėję bet kurį iš žemiau išvardintų simptomų, nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui:**

• Kartais vaisto vartojimo metu ir retkarčiais nutraukus vaisto vartojimą gali sutrikti širdies veikla ir sutrikimai gali būti sunkūs. Tai širdies raumens nusilpimas, dėl kurio gali atsirasti širdies veiklos nepakankamumas, širdį dengiančios plėvės uždegimas ir širdies ritmo sutrikimai. Šie sutrikimai gali sukelti simptomus, tokius kaip dusulys (įskaitant dusulį naktį), kosulys, skysčio kaupimąsis kojose ar rankose (patinimas), palpitacijos (širdies virpėjimas ar nereguliarus širdies plakimas) (žiūrėkite 2 skyriuje Širdies patikra).

Gydymo metu ir pabaigus gydymą gydytojas reguliariai tikrins Jūsų širdies veiklą, tačiau turėtumėte nedelsdami pasakyti gydytojui, jeigu pastebėsite bet kurį iš anksčiau išvardytų simptomų.

* Naviko lizės sindromas (po vėžio ligos gydymo atsirandanti metabolizmo komplikacijų grupė, kuriai būdinga didelė kalio ir fosfato jonų bei maža kalcio jonų koncentracija kraujyje). Jo simptomai gali būti inkstų sutrikimai (silpnumas, dusulys, nuovargis ir sumišimas), širdies veiklos sutrikimai (plazdėjimas arba pagreitėjęs ar sulėtėjęs širdies plakimas), traukuliai, vėmimas ar viduriavimas bei burnos, rankų ar kojų dilgsėjimas.

Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš anksčiau išvardytų simptomų jau baigus gydymą KANJINTI, turėtumėte kreiptis į gydytoją ir jam ar jai pasakyti, kad anksčiau buvote gydomi KANJINTI.

**Kitas šalutinis poveikis**

**Labai dažnas šalutinis poveikis (**gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių):

• infekcijos,

• viduriavimas,

• vidurių užkietėjimas,

• rėmuo (dispepsija),

• nuovargis,

• odos išbėrimas,

• krūtinės skausmas,

• pilvo skausmas,

• sąnarių skausmas,

• mažas raudonųjų kraujo kūnelių ir baltųjų kraujo kūnelių (padedančių kovoti su infekcija) skaičius, kartais lydimas karščiavimo,

• raumenų skausmas,

• konjunktyvitas,

• akių ašarojimas,

• kraujavimas iš nosies,

• išskyros iš nosies,

• plikimas,

• drebulys,

• veido raudonis,

• galvos svaigimas,

• nagų pakitimai,

• kūno masės sumažėjimas,

• prastas apetitas,

• negalėjimas užmigti (nemiga),

• pakitęs skonio pojūtis,

• mažas trombocitų skaičius,

• mėlynės,

• rankų ir kojų pirštų tirpimas arba dilgsėjimas, kuris retkarčiais gali išplisti į visą galūnę,

• burnos ir (arba) gerklės paraudimas, patinimas arba skausmas,

• rankų ir (arba) pėdų skausmas, patinimas, paraudimas arba dilgsėjimas,

• dusulys,

• galvos skausmas,

• kosulys,

• vėmimas,

• pykinimas.

**Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių):

* + alerginės reakcijos,
  + gerklės infekcija,
  + šlapimo pūslės ir odos infekcijos,
  + krūties uždegimas,
  + kepenų uždegimas,
  + sutrikusi inkstų veikla,
  + padidėjęs raumenų tonusas arba įtempimas (hipertonija),
  + skausmas rankose ir (arba) kojose,
  + niežtintis išbėrimas,
  + mieguistumas (somnolencija),
  + hemorojus,
  + niežulys,
  + burnos ir odos džiūvimas,
  + akių džiūvimas,
  + prakaitavimas,
  + silpnumo ir negalavimo pojūtis,
  + nerimas,
  + depresija,
  + astma,
  + plaučių infekcija,
  + sutrikusi plaučių veikla,
  + nugaros skausmas,
  + kaklo skausmas,
  + kaulų skausmai,
  + spuogai,
  + kojų mėšlungis.

**Nedažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių):

• kurtumas,

• nelygus išbėrimas,

• švokštimas,

• plaučių uždegimas ar randėjimas.

**Retas šalutinis poveikis (**gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

• gelta,

• anafilaksinės reakcijos.

**Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

• nenormalus ar pakitęs kraujo krešėjimas,

• padidėjęs kalio kiekis,

• užpakalinės akies dalies patinimas ar kraujavimas,

• šokas,

• širdies ritmo sutrikimai,

• sutrikęs kvėpavimas,

• kvėpavimo nepakankamumas,

• ūminis skysčių kaupimasis plaučiuose,

• ūminis kvėpavimo takų susiaurėjimas,

• neįprastai žemas deguonies kiekis kraujyje,

• sunku kvėpuoti gulint,

• kepenų pažaida,

• veido, lūpų ir gerklės pabrinkimas,

• inkstų nepakankamumas,

• neįprastai mažas besivystantį kūdikį supančio skysčio kiekis gimdoje,

• nepakankamai išsivystę besivystančio kūdikio plaučiai,

• nenormalus besivystančio kūdikio inkstų vystymasis.

Kai kuris Jums pasitaikantis šalutinis poveikis gali būti dėl esančio paties vėžio. Jeigu Jūs vartojate KANJINTI ir kartu Jums taikoma chemoterapija, kai kuriuos šių poveikių taip pat gali sukelti chemoterapija.

Jeigu pasireiškė bet koks šalutinis poveikis pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

**5. Kaip laikyti KANJINTI**

KANJINTI saugoja sveikatos priežiūros specialistas ligoninėje arba klinikoje.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Paruošto tirpalo neužšaldykite. Laikyti gamintojo pakuoėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiedus infuzinius tirpalus reikia vartoti nedelsiant. Nesuvartojus tuoj pat, už tolesnį jo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas, tačiau įprastai tai neturėtų užtrukti ilgiau nei 24 valandas laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje. Prieš vaisto vartojimą pastebėjus susidariusių nuosėdų ar pakitus tirpalo spalvai, KANJINTI vartoti negalima.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

**6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

**KANJINTI sudėtis**

* Veiklioji medžiaga yra trastuzumabas. Kiekviename flakone yra:
* 150 mg trastuzumabo, kurį reikia ištirpinti 7,2 ml injekcinio vandens arba
* 420 mg trastuzumabo, kurį reikia ištirpinti 20 ml injekcinio vandens.
  + Paruoštame tirpale yra apie 21 mg/ml trastuzumabo.
  + Pagalbinė (-ės) medžiaga (-os) yra histidinas, histidino monohidrochloridas, trehalozė dihidratas, polisorbatas 20.

**KANJINTI išvaizda ir kiekis pakuotėje**

KANJINTI yra milteliai tirpalo koncentratui, tiekiami stiklo flakone, kuris užkimštas guminiu kamščiu ir kuriame yra 150 mg arba 420 mg trastuzumabo. Milteliai yra baltos ar šiek tiek gelsvos spalvos gumulėliai. Vienoje dėžutėje yra 1 flakonas su milteliais.

**Registruotojas ir gamintojas**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

NL‑4817 ZK Breda

Nyderlandai

**Registruotojas**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

NL‑4817 ZK Breda

Nyderlandai

**Gamintojas**

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  s.a. Amgen n.v.  Tel/Tél: +32 (0)2 7752711 | **Lietuva**  Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  Tel: +370 5 219 7474 |
| **България**  Амджен България ЕООД  Тел.: +359 (0)2 424 7440 | **Luxembourg/Luxemburg**  s.a. Amgen  Belgique/Belgien  Tel/Tél: +32 (0)2 7752711 |
| **Česká republika**  Amgen s.r.o.  Tel: +420 221 773 500 | **Magyarország**  Amgen Kft.  Tel.: +36 1 35 44 700 |
| **Danmark**  Amgen, filial af Amgen AB, Sverige  Tlf: +45 39617500 | **Malta**  Amgen S.r.l.  Tel: +39 02 6241121 |
| **Deutschland**  Amgen GmbH  Tel.: +49 89 1490960 | **Nederland**  Amgen B.V.  Tel: +31 (0)76 5732500 |
| **Eesti**  Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  Tel: +372 586 09553 | **Norge**  Amgen AB  Tel: +47 23308000 |
| **Ελλάδα**  Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  Τηλ.: +30 210 3447000 | **Österreich**  Amgen GmbH  Tel: +43 (0)1 50 217 |
| **España**  Amgen S.A.  Tel: +34 93 600 18 60 | **Polska**  Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 581 3000 |
| **France**  Amgen S.A.S.  Tél: +33 (0)9 69 363 363 | **Portugal**  Amgen Biofarmacêutica, Lda.  Tel: +351 21 4220606 |
| **Hrvatska**  Amgen d.o.o.  Tel: +385 (0)1 562 57 20 | **România**  Amgen România SRL  Tel: +4021 527 3000 |
| **Ireland**  Amgen Ireland Limited  Tel: +353 1 8527400 | **Slovenija**  AMGEN zdravila d.o.o.  Tel: +386 (0)1 585 1767 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Amgen Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 321 114 49 |
| **Italia**  Amgen S.r.l.  Tel: +39 02 6241121 | **Suomi/Finland**  Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland  Puh/Tel: +358 (0)9 54900500 |
| **Kύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ.: +357 22741 741 | **Sverige**  Amgen AB  Tel: +46 (0)8 6951100 |
| **Latvija**  Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  Tel: +371 257 25888 | **United Kingdom (Northern Ireland)**  Amgen Limited  Tel: +44 (0)1223 420305 |

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje [http://www.ema.europa.eu.](http://www.ema.europa.eu/)

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams**

Norint išvengti gydymo vaistais klaidų, svarbu patikrinti flakono ženklinimą ir įsitikinti, kad vaistinis preparatas, kurį norima paruošti ir sulašinti, tikrai yra KANJINTI (trastuzumabas), o ne kitas vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra trastuzumabo (pvz. trastuzumabas emtansinas arba trastuzumabas derukstekanas).

Šį vaistą visada reikia laikyti uždarytoje gamintojo pakuotėje, 2 °C – 8 °C temperatūroje, šaldytuve.

Tirpinimo ir praskiedimo procedūros turi būti atliekamos aseptinėmis sąlygomis. Privalu pasirūpinti, kad būtų užtikrintas paruoštų tirpalų sterilumas. Kadangi vaistiniame preparate nėra jokių antimikrobinių konservantų arba bakteriostatikų, būtina laikytis aseptikos metodų.

Aseptinėmis sąlygomis ištirpinus flakone esančius KANJINTI miltelius steriliame injekciniame vandenyje (pakuotėje nėra), paruoštas tirpalas 2 °C – 8 °C temperatūroje yra chemiškai ir fiziškai stabilus 48 valandas; jo negalima užšaldyti.

Įrodyta, kad aseptinėmis sąlygomis praskiestas KANJINTI infuzinis tirpalas polivinilchlorido, polietileno ar polipropileno maišelyje, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, laikomas 2 °C – 8 °C temperatūroje, fiziškai ir chemiškai patvarus išlieka 30 paras ir ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje fiziškai ir chemiškai patvarus išlieka dar 24 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu koncentruotą tirpalą ir paruoštą KANJINTI infuzinį tirpalą būtina suvartoti tuoj pat. Jeigu paruoštas vaistinis preparatas tuoj pat nesuvartojamas, už tolesnį jo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas, tačiau įprastai tai neturėtų užtrukti ilgiau nei 24 valandas laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje, nebent tirpinama ir skiedžiama kontroliuojamomis ir patikrintomis aseptinėmis sąlygomis.

Paruošimas, tvarkymas ir saugojimas aseptinėmis sąlygomis

Ruošiant infuziją būtina užtikrinti aseptines sąlygas. Ruošimas turi būti:

• atliekamas aseptinėmis sąlygomis, kuriomis dirba apmokyti darbuotojai, vadovaudamiesi geros praktikos taisyklėmis, ypač dėl aseptinio parenteralinių preparatų ruošimo;

• vykdomas laminarinėje traukos arba biologinės saugos spintoje, laikantis įprastų atsargumo priemonių, taikytinų saugiam į veną vartojamų preparatų tvarkymui;

• norint užtikrinti, kad aseptinės sąlygos bus išlaikytos, paruoštas tirpalas taip pat turi būti tinkamai laikomas.

*KANJINTI 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui*

Viename 150 mg KANJINTI flakone esantys milteliai tirpinami 7,2 ml sterilaus injekcino vandens (pakuotėje nėra). Kiti tirpikliai nevartotini. Šie 7,4 ml tirpalo, kuriame yra apie 21 mg/ml trastuzumabo, skirti vienkartiniam vartojimui. Papildomi 4 % tirpalo garantuoja, kad iš kiekvieno flakono būtų pritraukiama nurodyta 150 mg trastuzumabo dozė.

*KANJINTI 420 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui*

Viename 420 mg KANJINTI flakone esantys milteliai tirpinami 20 ml sterilaus injekcinio vandens (pakuotėje nėra). Kiti tirpikliai nevartotini. Šie 21 ml tirpalo, kuriame yra apie 21 mg/ml trastuzumabo, skirti vienkartiniam vartojimui. Papildomi 5 % tirpalo garantuoja, kad iš kiekvieno flakono būtų pritraukiama nurodyta 420 mg trastuzumabo dozė.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| KANJINTI flakonas |  | Sterilaus injekcinio vandens tūris |  | Galutinė koncentracija |
| 150 mg flakonas | + | 7,2 ml | = | 21 mg/ml |
| 420 mg flakonas | + | 20 ml | = | 21 mg/ml |

Tirpinimo aseptinėmis sąlygomis instrukcijos

KANJINTI būtina tirpinti atsargiai. Jei tirpinimo metu susidaro pernelyg daug putų ar tirpalas suplakamas, gali nepavykti iš flakono pritraukti reikiamą KANJINTI kiekį.

1) Steriliu švirkštu į flakoną, kuriame yra liofilizuoti KANJINTI milteliai, nukreipus srovę į miltelius, iš lėto sušvirkščiamas atitinkamas sterilaus injekcinio vandens tūris (kaip aukščiau nurodyta).

2) Flakonas atsargiai pasukiojamas, kol vaistas ištirpsta. NEKRATYTI.

Kartais tirpinimo metu susidaro šiek tiek putų. Tuomet flakoną reikia pastatyti ir apie 5 minutes nejudinti. Ištirpus KANJINTI milteliams, susidaro bespalvis ar šiek tiek gelsvas, skaidrus tirpalas; jame neturi matytis plaukiojančių dalelių.

Tirpalo skiedimo aseptinėmis sąlygomis instrukcijos

Reikiamas tirpalo kiekis apskaičiuojamas taip:

• norint, kad pradinė dozė būtų 4 mg trastuzumabo /kg kūno svorio arba kas savaitę paskesnės dozes – 2 mg trastuzumabo /kg kūno svorio:

**Tūris** (ml) = **Kūno svoris** (kg) × **dozė** (**4** mg/kg pradinė ar **2**mg/kg palaikomoji)

**21**(mg/ml, koncentruoto tirpalo koncentracija)

• norint, kad pradinė dozė būtų 8 mg trastuzumabo /kg kūno svorio arba kas 3 savaites paskesnės dozės – 6 mg trastuzumabo / kg kūno svorio:

**Tūris** (ml) **= Kūno svoris** (kg) × **dozė (8**mg/kg pradinė ar **6**mg/kg palaikomoji)

**21**(mg/ml, koncentruoto tirpalo koncentracija)

Naudojant sterilią adatą ir švirkštą iš flakono ištraukiamas reikiamas tirpalo kiekis ir supilamas į polivinilchlorido, polietileno ar polipropileno lašinimo sistemos maišelį, kuriame yra 250 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo. Negalima vartoti gliukozės turinčių tirpalų. Kad maišant tirpalus nesusidarytų putų, maišelį reikia tik atsargiai pavartyti. Prieš vartojimą parenteraliai skiriamus vaistus būtina apžiūrėti, kad juose nebūtų jokių dalelių ir spalvos pakitimų.