

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dazublys 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Po miltelių ištirpinimo paruoštame Dazublys tirpale yra 21 mg/ml trastuzumabo. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).

Balti ar gelsvi liofilizuoti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Krūties vėžys

Metastazavęs krūties vėžys

Dazublys yra skirtas metastazavusiu krūties vėžiu (MKV) sergantiems suaugusiems pacientams, kurių HER2 žymuo yra teigiamas, gydyti:

- pacientams, 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 žymenį 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 žymenį turinčiu MKV sergančias pacientes pomenopauzės laikotarpiu, jeigu trastuzumabu jos dar nebuvo gydytos.

Ankstyvasis krūties vėžys

Ankstyvuojų krūties vėžiu (AKV) sergantiems suaugusiems pacientams, kurių HER2 žymuo yra teigiamas, Dazublys 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 ciklofosfamidų;
- kartu su adjuvantine chemoterapija, kurios sudėtyje yra docetakselio ir karboplatinės;
- kartu su neoadjuvantine chemoterapija, vėliau gydant tik adjuvantu Dazublys, vietiškai išplitusia (įskaitant uždegiminę) liga sergantiems pacientams arba kurių navikų skersmuo yra didesnis kaip 2 cm (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Dazublys galima skirti tik metastazavusiu arba ankstyvuojų 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

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

Dazublys 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 validuoti tyrimų metodai (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

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

Jei reikalingas alternatyvus vartojimo būdas, turėtų būti naudojami kiti trastuzumabo vaistiniai preparatai, siūlantys tokią galimybę.

Norint išvengti gydymo klaidų, svarbu patikrinti flakono ženklimą ir įsitikinti, kad vaistinis preparatas, kurį norima paruošti ir sulašinti, tikrai yra Dazublys (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 trimis savaitėms po pradinės dozės.

Gydymo režimas, vartojant vaistinio preparato kartą per savaitę

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

Vartojimas derinant su paklitakseliu arba docetakseliu

Pagrindinių klinikinių tyrimų (H0648g, M77001) metu paklitakselis arba docetakselis (dėl jų dozių žr. paklitakselio arba docetakselio preparato 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 klinikinio tyrimo (BO16216) metu trastuzumabo ir anastrozolo buvo vartota nuo 1-os 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 vaistinio preparato kas tris savaites arba kartą per savaitę

Vaistinio preparato vartojant kas tris savaites rekomenduojama pradinė įsotinamoji trastuzumabo dozė – 8 mg/kg kūno svorio. Rekomenduojama palaikomoji trastuzumabo dozė, vartojant kas tris savaites, yra 6 mg/kg kūno svorio; ji lašinama praėjus trimis 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 ciklofosfamidų.

Dėl informacijos apie chemoterapijos derinių dozavimą žr. 5.1 skyrių.

Metastazavęs skrandžio 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 trimis savaitėms po pradinės dozės.

Krūties vėžys bei skrandžio vėžys

Gydymo trukmė

MKV arba MSV sergančius pacientus trastuzumabu reikia gydyti iki kol liga pradės progresuoti. AKV sergančius pacientus trastuzumabu 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 trastuzumabu 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 trastuzumabo 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 kitą palaikomąją 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 trastuzumabo dozę daugiau kaip vieną savaitę, kaip įmanoma skubiau reikia vėl maždaug per 90 minučių infuzuoti įsotinamąją trastuzumabo dozę (4 mg/kg kūno svorio, vartojant kartą per savaitę; arba 8 mg/kg kūno svorio, vartojant kas tris savaites). Tuomet kitą palaikomąją trastuzumabo dozę reikia infuzuoti po 7 dienų, kai taikoma vieną kartą per savaitę schema, arba po 21 dienos, kai taikoma vartojimo kas tris savaites schema (atitinkamai, 2 mg/kg kūno svorio, vartojant kartą per savaitę; arba 6 mg/kg kūno svorio, 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

Trastuzumabas nėra skirtas vaikams.

Vartojimo metodas

Trastuzumabo įsotinamoji dozė turi būti sulašinama į veną per 90 minučių. Suleisti į veną iškart (boliusu) negalima. Trastuzumabo 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 yra gerai toleruojama, kitas dozes galima sulašinti per 30 minučių.

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

Trastuzumabo galutiniam produktui leisti naudojami infuziniai maišeliai turi būti be DEHP.

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 anksčiau vartojo trastuzumabo adjuvanto derinyje, pakartotinį gydymą.

Širdies funkcijos sutrikimas

Bendrinė informacija

Trastuzumabu 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 trastuzumabu 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 stebėseną. Prieš pradedant gydymą trastuzumabu, atliktus širdies funkcijos tyrimus gydymo metu reikia kartoti kas 3 mėnesius, o dar 24 mėnesius po gydymo pabaigos kartoti kas 6 mėnesius. Prieš nutariant skirti trastuzumabo, reikia kruopščiai įvertinti galimos rizikos ir naudos santykį.

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

Pacientams, kurių širdies ir kraujagyslių funkcija po pradinio tyrimo 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 besimptomų 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 ženklios gydymo trastuzumabu naudos, šį vaistinį preparatą skirti toliau.

Tęsiamo arba atnaujinto gydymo trastuzumabo saugumas pacientams, kuriems sutriko širdies veikla, nėra perspektyviai 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 trastuzumabu 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 trastuzumabu metu išsivysto simptominis širdies nepakankamumas, jį reikia gydyti standartiniais šiai indikacijai skiriamais vaistiniais preparatais. Daugumos pacientų, kuriems pagrindinių klinikinių 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

Trastuzumabo negalima skirti kartu su antraciklinais MKV sergantiems pacientams.

MKV sergantiems pacientams, kurie anksčiau vartojo antraciklinų, taip pat yra padidėjęs trastuzumabo sukeliama širdies funkcijos sutrikimo pavojus, tačiau mažesnis, negu trastuzumabo 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 trastuzumabo dozės vartojimo. Chemoterapija, kurios sudėtyje buvo antraciklinų, gydytų pacientų būklę rekomenduojama stebėti ilgiau; jiems širdies funkciją reikia įvertinti kasmet iki 5 metų nuo paskutiniosios trastuzumabo 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 arterinė hipertenzija (išskyrus tinkamu standartiniu gydymu vaistiniais preparatais kontroliuojama hipertenzija) bei hemodinamai poveikį darančia perikardo efuzija sirgę arba sergantys pacientai į pagrindinius AKV adjuvantinio ar neoadjuvantinio gydymo trastuzumabu klinikinius tyrimus nebuvo įtraukiami, todėl tokiems pacientams gydymas negali būti rekomenduojamas.

Adjuvantinis gydymas

Trastuzumabo ir antraciklinų neturėtų būti skiriama vienu metu kartu taikant adjuvantinį gydymą.

AKV sergantiems pacientams paskyrus trastuzumabo 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 (BCIRG006), 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 nustatomas 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 sukaupąja (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, trastuzumabo 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 trastuzumabu, po operacijos papildomos citotoksinės chemoterapijos skirti negalima. Kitais atvejais sprendimą, ar taikyti papildomą citotoksinę chemoterapiją, reikia priimti remiantis individualiais veiksniais.

Patirtis, kaip skirti trastuzumabą kartu su mažų dozių antraciklinų gydymo schemomis, šiuo metu apsiriboja tyrimu MO16432.

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

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

Klinikinės patirties su vyresniais kaip 65 metų pacientais yra nedaug.

Infuzijos sukeltos reakcijos (ISR) ir padidėjusio jautrumo reakcijos

Yra pastebėta sunkių ISR į trastuzumabo infuziją, 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 pasireiškėtų su infuzija susijusių reakcijų, reikėtų nutraukti trastuzumabo 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 sukeltos nepageidaujamos reakcijos pasireiškimo pavojus. Dėl to šiems pacientams trastuzumabo 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 trastuzumabo skirti negalima (žr. 4.3 skyrių). Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl pneumonito išsivystymo, ypač tuos, kurie kartu gydomi taksanais.

Natrio

Vienoje Dazublys dozėje yra mažiau nei 1 mmol natrio (23 mg), ty beveik be natrio.

Polisorbato 20

Kiekviename šio vaistinio preparato 150 mg /flakonas (21 mg /ml) yra 0,6 mg polisorbato 20, tai atitinka 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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 HER2 žymenį 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 kliniškinis poveikis yra neaiškūs.

Klinikinio tyrimo JP16003 su teigiamą HER2 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 trastuzumabo 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 žymenį 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 HER2 žymenį 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 HER2 žymenį 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 žymenį turinčiu MKV sirgusios moterys buvo gydytos trastuzumabu, 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.

Neatrodė, kad kartu vartojamas anastrozolas paveiktų trastuzumabo farmakokinetiką.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingoms moterims reikia patarti naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo trastuzumabu 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 ankstyvuojų (20 - 50 nėštumo dienomis), ir vėlyvuojų (120 - 150 nėštumo dienomis) vaisiaus raidos periodu trastuzumabas prasiskverbė per placentą. Ar trastuzumabas gali veikti reprodukcinę funkciją, nežinoma. Kadangi žmogaus reakcija ne visuomet atitinka poveikio gyvūnų reprodukcijai duomenis, trastuzumabo nėščioms moterims reikėtų neskirti, nebent laukiama nauda motinai yra didesnė nei galimas pavojus vaisiui.

Vaistinių preparatą pateikus į rinką, kai nėščios moterys vartojo trastuzumabo, 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 trastuzumabu gydoma nėščioji arba jeigu pacientė pastoja gydymo trastuzumabu metu ar per 7 mėnesius po paskutiniosios trastuzumabo dozės pavartojimo, jos būklę turėtų atidžiai stebėti įvairių sričių gydytojai.

Žindymas

Atliktas tyrimas, kai beždžionėms pavianams 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 jauniklių atsivedimo trastuzumabo patenka į patelės pieną. Su trastuzumabo ekspozicija vaisiui esant gimdoje bei su cirkuliuojančiu trastuzumabu beždžionių jauniklių serume, 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 kūdikiui nežinomas, trastuzumabovartojimo metu ir 6 mėnesius po paskutinės jo dozės moterims kūdikio žindyti negalima.

Vaisingumas

Duomenų apie vaisingumą nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dazublys daro nedidelę įtaką gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių). Gydomo trastuzumabu 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 į veną 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 dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$) ir labai reti ($< 1/10\,000$), 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 vaistinių preparatų pateikus į rinką.

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

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

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija	Labai dažni
	Nazofaringitas	Labai dažni
	Neutropeninis sepsis	Dažni
	Cistitas	Dažni
	Gripas	Dažni
	Sinusitas	Dažni
	Odos infekcija	Dažni
	Rinitas	Dažni
	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Dažni
	Šlapimo takų infekcija	Dažni
	Faringitas	Dažni
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 dažni
	Anemija	Labai dažni
	Neutropenija	Labai dažni
	Sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius	Labai dažni

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
	(leukopenija)	
	Trombocitopenija	Labai dažni
	Hipoprotrombinemija	Dažnis nežinomas
	Imuninė trombocitopenija	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjusio jautrumo reakcija	Dažni
	+Anafilaksinė reakcija	Reti
	+Anafilaksinis šokas	Reti
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Sumažėjęs kūno svoris (kūno svorio netekimas)	Labai dažni
	Anoreksija	Labai dažni
	Naviko lizės sindromas	Dažnis nežinomas
	Hiperkalemija	Dažnis nežinomas
Psichikos sutrikimai	Nemiga	Labai dažni
	Nerimo sutrikimas	Dažni
	Depresija	Dažni
Nervų sistemos sutrikimai	¹ Tremoras	Labai dažni
	Galvos svaigimas	Labai dažni
	Galvos skausmas	Labai dažni
	Parestezija	Labai dažni
	Sutrikęs skonio pojūtis	Labai dažni
	Periferinė neuropatija	Dažni
	Padidėjęs raumenų tonusas	Dažni
	Mieguistumas	Dažni
Akių sutrikimai	Konjunktyvitas	Labai dažni
	Sustiprėjęs ašarojimas	Labai dažni
	Akies sausmė	Dažni
	Regos nervo disko edema	Dažnis nežinomas
	Tinklainės kraujosruva	Dažnis nežinomas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Kurtumas	Nedažni
Širdies sutrikimai	¹ Sumažėjęs kraujospūdis	Labai dažni
	¹ Padidėjęs kraujospūdis	Labai dažni
	¹ Nereguliarus širdies ritmas	Labai dažni
	¹ Širdies plazdėjimas	Labai dažni
	Sumažėjusi širdies išstūmimo frakcija*	Labai dažni
	+Širdies nepakankamumas (stazinis)	Dažni
	+ ¹ Supraventrikulinė tachiaritmija	Dažni
	Kardiomiopatija	Dažni
	¹ Sustiprėjęs širdies plakimas	Dažni
	Eksudatas perikardo ertmėje	Nedažni
	Kardiogeninis šokas	Dažnis nežinomas
	Širdies galopo ritmo pasireiškimas	Dažnis nežinomas
Kraujagyslių sutrikimai	Veido raudonis	Labai dažni
	+ ¹ Hipotenzija	Dažni
	Vazodilatacija	Dažni
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	+*Dusulys	Labai dažni
	Kosulys	Labai dažni
	Kraujavimas iš nosies	Labai dažni
	Rinorėja	Labai dažni
	+Pneumonija	Dažni
	Astma	Dažni
	Plaučių funkcijos sutrikimas	Dažni
	+Eksudatas pleuros ertmėje	Dažni
	+ ¹ Švokštimas	Nedažni
	Pneumonitas	Nedažni
	+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

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
	⁺ 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 dažni
	Vėmimas	Labai dažni
	Pykinimas	Labai dažni
	¹ Lūpų patinimas	Labai dažni
	Pilvo skausmas	Labai dažni
	Dispepsija	Labai dažni
	Vidurių užkietėjimas	Labai dažni
	Burnos uždegimas	Labai dažni
	Hemorojus	Dažni
	Burnos sausmė	Dažni
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Kepenų ląstelių pažeida	Dažni
	Hepatitis	Dažni
	Kepenų skausmingumas	Dažni
	Gelta	Reti
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Eritema	Labai dažni
	Bėrimas	Labai dažni
	¹ Veido patinimas	Labai dažni
	Plikimas	Labai dažni
	Nagų sutrikimas	Labai dažni
	Delnų ir padų eritrodizesteizijos sindromas	Labai dažni
	Aknė	Dažni
	Odos sausmė	Dažni
	Ekchimozė	Dažni
	Sustiprėjęs prakaitavimas	Dažni
	Makulopapulinis bėrimas	Dažni
	Niežulys	Dažni
	Nagų skilinėjimas	Dažni
	Dermatitas	Dažni
	Dilgėlinė	Nedažni
	Angioneurozinė edema	Dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Šonarių skausmas	Labai dažni
	¹ Raumenų įtempimas	Labai dažni
	Raumenų skausmas	Labai dažni
	Artritas	Dažni
	Nugaros skausmas	Dažni
	Kaulų skausmas	Dažni
	Raumenų spazmas	Dažni
	Sprando skausmas	Dažni
	Skausmas galūnėse	Dažni
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Inkstų funkcijos sutrikimas	Dažni
	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)	Dažni
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija	Labai dažni
	Krūtinės ląstos skausmas	Labai dažni
	Šaltkrėtis	Labai dažni
	Nuovargis	Labai dažni
	Į gripą panašūs simptomai	Labai dažni

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
	Su infuzija susijusi reakcija	Labai dažni
	Skausmas	Labai dažni
	Karščiavimas	Labai dažni
	Gleivinių uždegimas	Labai dažni
	Periferinė edema	Labai dažni
	Negalavimas	Dažni
	Edema	Dažni
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Sumušimas	Dažni

⁺ 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

Kai kurių 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-jų 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 trastuzumabo 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 trastuzumabo 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 $\geq 50\%$) 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 klinikinių 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 trastuzumabo kartu su antraciklinu ir ciklofosfamidu vartojusiems pacientams (27%) ir buvo reikšmingai didesnis nei vartojusiems tik antraciklino ir ciklofosfamido (7% - 10%). Po to vykdyto klinikinio 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 klinikinių tyrimų metu sutriko širdies veikla, taikant įprastą SŠN gydymą būklė pagerėjo.

Infuzijos sukeltos 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 išotininimas 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).

Vaistinio 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 vartojamo trastuzumabo, susidarė antikūnų prieš trastuzumabą (nepriklausomai nuo antikūnų buvimo prieš pradedant gydymą). 2 iš 30 trastuzumabu į veną gydytų pacientų bandiniuose, paimtuose po gydymo pradžios, buvo aptikti neutralizuojantieji prieš trastuzumabą nukreipti antikūnai.

Šių antikūnų klinikinė svarba nėra žinoma. Minėti antikūnai neigiamai nepaveikė į veną vartojamo trastuzumabo farmakokinetikos, veiksmingumo (apibrėžiamo kaip pataloginiu 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](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu perdozavimo atvejų nepasitaikė. Atliekant šiuos tyrimus, monoterapijai vartotos ne didesnės kaip 10 mg/kg vienkartinės trastuzumabo dozės. Klinikinių tyrimų 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 vaistiniai preparatai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L01FD01

Trastuzumabas – tai rekombinaciniai humanizuoti IgG monokloniniai antikūnai prieš žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptorių 2 (HER2). Padidėjusi HER2 raiška esti 20-30% pacientų, sergančių pirminiu krūties vėžiu. Teigiamo HER2 žymens 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 žymuo 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, iki ligos progresavimo išgyvena trumpiau. 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 specifiskumu, 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

Trastuzumabo galima skirti tik tiems pacientams, kurių navikų HER2 raiška padidėjusi arba yra HER2 genoekspresija, kaip nustatyta tiksliai 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 trastuzumabuparengiami 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 HER2raiškos vertinimas
0	Jokio nusidažymo nematyti arba membranos nusidažo < 10% navikų ląstelių	Neigiamas
1+	Blyškiai/vos pastebimai membranos nusidažiusios > 10% navikų ląstelių. Nusidažiusi tik dalis ląsteliųmembranų	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 branduoliųrandama 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 tikslų 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 apibūdinami kaip turintys teigiamą HER2 žymenį, ir todėl tik šie pacientai buvo įtraukti į tyrimą. Remiantis klinikinio tyrimo rezultatais, palankus 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.

Klinikinio veiksmingumo ir saugumo duomenys

Metastazavęs skrandžio 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. Pagrindinių klinikinių tyrimų 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 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 vaistinio preparato poveikis buvo geresnis tiems pacientams, kurių HER2 raiška buvo labiau padidėjusi (3+).

Pagrindinių klinikinių tyrimų 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 klinikinius tyrimus 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			
	Trastuzumabas ¹ N = 172	Trastuzumabas + paklitakselis ² N = 68	Paklitakselis ² N = 77	Trastuzumabas + docetakselis ³ N = 92	Docetakselis ³ N = 94
Atsako dažnis (95% PI)	18% (13 - 25)	49% (36 - 61)	17% (9 - 27)	61% (50 - 71)	34% (25 - 45)
Vidutinė atsakotrukė (mėnesiai) (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(mėnesiai) (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 (mėnesiai) (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 vaistinių preparatų 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. Vaistinių preparatų 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	
	Trastuzumabas ¹ N = 105	Trastuzumabas ² N = 72	Trastuzumabas + paklitakselis ³ N = 32	Trastuzumabas + docetakselis ⁴ N = 110
Atsako dažnis	24 % (15 - 35)	27 % (14 - 43)	59 % (41 - 76)	73 % (63 - 81)

Rodmuo	Monoterapija		Kombinuotas gydymas	
	Trastuzumaba s ¹ N = 105	Trastuzumaba s ² N = 72	Trastuzumabas + paklitakse lis ³ N = 32	Trastuzumabas + docetaks elis ⁴ N = 110
(95% PI)				
Atsako trukmės mediana (mėnesiai) (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 (mėnesiai) (95% PI)	3,4 (2,8 - 4,1)	7,7 (4,2 - 8,3)	12,2 (6,2 - ne)	13,6 (11 - 16)
Išgyvenamu motrukės mediana (mėnesiai) (95% PI)	ne	ne	ne	47,3 (32 - ne)

LIP = laikas iki progresavimo; "ne" rodo, kad buvo neįmanoma įvertinti, arba rezultatas dar nebuvopasiektas.

^{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 x 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 klinikinius 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 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 ciklofosfamidų (AC chemoterapijos); be to, NCCTG N9831 tyrimo metu taip pat buvo tiriamas trastuzumabo poveikis, jo paskyrus po chemoterapijos doksorubicinu ir ciklofosfamidų ir vėliau paklitakseliu (AC→P chemoterapijos) pacientams, kurie serga AKV ir kurių HER2 žymuo 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 žymuo 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 žymuo ir vėžys buvo išplitęs į pažasties limfmazgius arba kai buvo nustatomas teigiamas HER2 žymuo 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 žymuo 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.

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

6 lentelė. Klinikinio tyrimo BO16348 metu gauti veiksmingumo rezultatai

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

* Lyginant su stebėjimu, pagrindinės vertinamosios baigties, IBL, vienerių metų dedamoji atitiko išanksto numatytą statistinę ribą

** Galutinė analizė (įskaitant kryžminį 52% stebėjimo grupės pacientų perkėlimą į trastuzumabogrupę)

*** 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 protokolą iš anksto numatytą vienerių gydymo trastuzumabu metų statistinę ribą, lyginant su stebėjimu. Po

stebėsenos laikotarpio, kurio mediana buvo 12 mėnesių, išgyvenamumo be ligos (IBL) rizikos santykis (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%) trastuzumabo 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 beligos dažnis yra 6,4 procentinio punkto didesnis 1 metų trukmės gydymo trastuzumabo naudai.

Šioje galutinėje analizėje gydymo trastuzumabo 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 poAC chemoterapijos.

Doksorubicino ir ciklofosfamido buvo skiriama kartu, kaip nurodyta toliau:

- doksorubicino 60 mg/ m² leidžiama 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 savaitių arba
- paklitakselio 175 mg/m² lašinama į veną infuzijos būdu kas 3 savaites 4 ciklus (pirmąją kiekvieno ciklo dieną).

Klinikinių tyrimų NSABP B31 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. Klinikinių tyrimų NSABP B31 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 ligosprogresavimo (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 (bendras 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 ribosneviršijo.

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

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 preparatų vartojusiųjų grupėje, prie chemoterapijos paklitakseliu pridėjus trastuzumabo, ligos recidyvo rizika sumažėjo 52%. Nustatyta, kad prie chemoterapijos paklitakseliu pridėjus trastuzumabo, 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). Gydytas 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 B31 ir NCCTG N9831 duomenų jungtinės analizės galutiniai BI rezultatai yra apibendrinti 8 lentelėje.

8 lentelė. Galutinė bendrojo išgyvenamumo analizė, paimta iš klinikinių tyrimų NSABP B31 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)	418	289		0,64
Įvykių patyrusių pacientų skaičius (%)	(20,6%)	(14,2%)	< 0,0001	(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 trastuzumabo. 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:

- karboplatiną – lašinama į veną infuzijos būdu per 30-60 minučių, siekiant tikslingo 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 (bendras išgyvenamumas) Mirusių pacientų skaičius	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p = 0,0024

AC→D = doksorubicinas ir ciklofosfamidai bei vėliau docetakselis; AC→DH = doksorubicinas ir ciklofosfamidai bei vėliau docetakselis ir trastuzumabas; PI = pasikliautinis 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 (bendras išgyvenamumas) Mirusių pacientų skaičius	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p = 0,0182

AC→D = doksorubicinas ir ciklofosfamidai 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 (trastuzumabo) vartojusiųjų grupėje buvo 5,8 procentinio punkto didesnis (86,7%, lyginant su 80,9%), o DCarbH (trastuzumabo) 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 BCIRG006 klinikinių tyrimų analizės duomenis. Analizuoti bendrai išgyvenamumo iki ligos progresavimo bei simptominių širdies sutrikimų atvejų duomenys, jų santrauka pateikta 11 lentelėje.

11 lentelė. Klinikinių tyrimų NSABP B-31/NCCTG N9831* ir BCIRG006 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 (9 % 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 stebėseną** 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: ciklofosfamid; P: paklitakselis; D: docetakselis; Carb: karboplatina;

H: trastuzumabas PI = pasikliautinis 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 trastuzumabo 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+ žymuo 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 adjuvantu trastuzumabo (siekiama baigti 1 metų trukmės gydymą).

Klinikinio tyrimo MO16432 metu gauti veiksmingumo rezultatai yra apibendrinti 12 lentelėje. Stebėjimo trukmės mediana trastuzumabo 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	46	59	Rizikos santykis (95% PI)
Pacientų, kuriems pasireiškė nepageidaujamų reiškinių, skaičius			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	22	33	Rizikos santykis (95% PI)
Mirusių pacientų skaičius			0,59 (0,35; 1,02) p = 0,0555

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

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

Metastazavęs skrandžio vėžys

Trastuzumabo poveikis buvo tirtas vieno randomizuoto, atviro, III fazės klinikinio 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 – 1000 mg/m² du kartus per parą 14 dienų kas 3 savaites 6 gydymociklus (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%	1,70 ^a (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

Į klinikinį tyrimą buvo įtraukiami pacientai, kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas nuo HER2 teigiamos neoperuotinos vietinės 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) klinikinio tyrimo rezultatų žvalgomosios pogrupių analizės duomenys rodo, kad papildomai paskyrus gydymą trastuzumabu, akivaizdus 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 vietškai išplitusi liga [RS 1,20 (95% PI 0,29 - 4,97)].

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra nereikalauja įsipareigoti pateikti rezultatų tyrimų, atliktų su trastuzumabu, kuris yra referencinis vaistinis preparatas, visuose vaikų, sergančių krūties ir skrandžio vėžiu, pogrupiuose (žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą vaikams).

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 žymenį turinčiu MKV, AKV, progresuojančiu skrandžio vėžiu (PSV) ar kitų tipų navikais sirgę pacientai ir sveiki savanoriai, kurie 18-os I, II ir III fazės klinikinių 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 $t_{1/2}$ mažėjo (žr. 16 lentelę). MKV ir AKV sirgusių pacientų organizme FK parametrai (pvz., klirensas (KL), centrinio skyriaus tūris (V_c)) ir populiacijai prognozuojamos pusiausvyrinės ekspozicijos (C_{min} , C_{max} 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 (V_{max}) buvo 8,81 mg/per parą, o Michaelis-Menten konstanta (K_m) 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 koncentracija 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 ($C_{\max}$ ir $C_{\min}$) MKV, AKV ir PSV sirgusių pacientų, gydytų taikant vaistinio preparato 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	$C_{\min}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	AUC ₀₋₂₁ para ($\mu\text{g per para}/\text{ml}$)
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 kassavaite	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 trastuzumabo 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	$C_{\min,ss}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$C_{\max,ss}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	AUC _{ss 0-21} para ($\mu\text{g per para}/\text{ml}$)	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 – 2756)	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 (1309–2 734)	14

* $C_{\min,ss} - C_{\min}$ nusistovėjus pusiausvyrai

** $C_{\max,ss} = C_{\max}$ nusistovėjus pusiausvyrai

*** laikas iki 90% nusistovėjus pusiausvyrai

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

Schema	Pirminio naviko tipas	N	Bendrojo KL ribos nuo $C_{\max,ss}$ iki $C_{\min,ss}$ (l/per para)	$t_{1/2}$ ribos nuo $C_{\max,ss}$ iki $C_{\min,ss}$ (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 kassavaite	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 septynis mėnesius ne mažiau kaip 95% pacientų organizme bus pasiekta $< 1 \mu\text{g} / \text{ml}$ koncentracija (maždaug 3% nuo populiacijai prognozuojamos $C_{\text{min,SS}}$ arba apie 97% „išsiplovimas“).

Cirkuliuojantys nuo ląstelių atitrūkę HER2 ECD

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

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 vaikų 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, siekiant nustatyti galimą trastuzumabo kancerogeniškumą arba jo poveikius patinų vaisingumui, neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-histidinas
L-histidino hidrochloridas monohidratas
 α, α -trehalozė dihidratas
Polisorbatas 20 (E 432)**

**Kiekviename šio vaistinio preparato 150 mg /flakone (21 mg /ml) yra 0,6 mg polisorbato 20, tai atitinka 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

6.2 Nesuderinamumas

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

Vaistinio preparato negalima skiesti gliukozės tirpalu, nes tuomet įvyksta baltymo agregacija.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

3 metų

Tirpinimas ir skiedimas aseptinėmis sąlygomis

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

Įrodyta, kad aseptinėmis sąlygomis praskiestas trastuzumabo polivinilchlorido, polietileno arba polipropileno maišeliai, kuriuose yra 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekcinio tirpalo, fiziškai ir chemiškai stabilus išlieka iki 48 valandų 5 °C ± 3 °C ir 30 °C ± 2 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu po miltelių ištirpinimo paruoštą tirpalą ir paruoštą trastuzumabo infuzinį tirpalą būtina suvartoti nedelsiant. Jeigu paruoštas vaistinis preparatas nesuvartojamas nedelsiant, už tolesnę jo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas, ir paprastai tai neturėtų būti ilgesnis laiko tarpas kaip 24 valandos 2 °C – 8 °C temperatūroje, nebent tirpinama ir skiedžiama kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Paruošto koncentruoto tirpalo negalima užšaldyti.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 ir 6.6 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Vienas 15 ml skaidraus, I tipo stiklo flakonas, užkimštas butilkaučiuko kamščiu, padengtu fluoro dervos plėvele, kuriame yra 150 mg trastuzumabo.

Kiekvienoje dėžutėje yra po vieną flakoną.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Intraveninis Dazublys yra sterilus, be konservantų, nepirogeninis, tiekiamas vienkartinio vartojimo flakonuose.

Tirpinimo ir praskiedimo procedūros turi būti atliekamos laikantis tinkamų aseptinių sąlygų. Privalu pasirūpinti, kad būtų užtikrintas paruoštų tirpalų sterilumas. Kadangi vaistinio preparato sudėtyje nėra antimikrobinių konservantų ar bakteriostatinių medžiagų, būtina laikytis aseptinės technikos.

Aseptinis paruošimas, tvarkymas ir saugojimas aseptinėmis sąlygomis

Ruošiant infuzinį preparatą turi būti užtikrintas aseptinis apdorojimas. Ruošimas turi būti:

- atliekamas aseptinėmis sąlygomis apmokytų darbuotojų, kurie vadovaujasi geros praktikos taisyklėmis, ypač dėl aseptinio parenteralinių vaistinių preparatų ruošimo;
- vykdomas laminarinėje traukos arba biologinės saugos spintoje, laikantis įprastų atsargumo priemonių, taikytinų saugiam į veną vartojamų vaistinių preparatų tvarkymui;
- norint užtikrinti, kad aseptinės sąlygos bus išlaikytos, paruoštas tirpalas taip pat turi būti tinkamai laikomas.

Viename Dazublys flakone esantys milteliai ištirpinami 7,2 ml sterilaus injekcinio vandens (pakuotėje nėra). Kiti tirpikliai nevartotini.

Taip gaunama 7,4 ml tirpalo vienkartinei dozei, kurioje yra maždaug 21 mg/ml trastuzumabo, kurio pH yra maždaug 6,0. Papildomi 4% tirpalo garantuoja, kad iš kiekvieno flakono būtų pritraukiama nurodyta 150 mg trastuzumabo dozė.

Dazublys būtina ruošti atsargiai. Jei ruošimo metu susidaro pernelyg daug putų ar tirpalas suplakamas, gali nepavykti iš flakono pritraukti reikiamo trastuzumabo kiekio.

Paruošto tirpalo negalima užšaldyti.

Tirpinimo aseptinėmis sąlygomis instrukcijos

- 1) Steriliu švirkštu į flakoną, kuriame yra liofilizuotas trastuzumabas, nukreipus srovę į miltelius, iš lėto suleidžiama 7,2 ml sterilaus injekcinio vandens.
- 2) Flakonas atsargiai pasukiojamas, kol milteliai ištirpsta. **NEGALIMA PLAKTI!**

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

Tirpalo skiedimo aseptinėmis sąlygomis instrukcijos

Reikiamas tirpalo kiekis apskaičiuojamas taip:

- norint kad pradinė dozė būtų 4 mg trastuzumabo /kg kūno svorio arba vėlesnė savaitinė dozė – 2 mg trastuzumabo /kg kūno svorio:

$$\text{Tūris (ml)} = \frac{\text{Kūno svoris (kg)} \times \text{dozė (4 mg/kg pradinė ar 2 mg/kg palaikomoji)}}{21 \text{ (mg/ml, po miltelių ištirpinimo paruošto tirpalo koncentracija)}}$$

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

$$\text{Tūris (ml)} = \frac{\text{Kūno svoris (kg)} \times \text{dozė (8 mg/kg pradinė ar 6 mg/kg palaikomoji)}}{21 \text{ (mg/ml, po miltelių ištirpinimo paruošto tirpalo koncentracija)}}$$

Iš flakono ištraukiamas reikiamas tirpalo kiekis naudojant sterilią adatą bei švirkštą ir suleidžiamas į infuzinės sistemos maišelį, kuriame yra 250 ml natrio chlorido tirpalo. Negalima naudoti gliukozės turinčių tirpalų (žr. 6.2 skyrių). Kad maišant tirpalus nesusidarytų putų, maišelį reikia tik atsargiai pavartyti.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Jokio nesuderinamumo tarp trastuzumabo ir polivinilchlorido, polietileno arba polipropileno maišeliai. trastuzumabo galutiniam produktui leisti naudojami infuziniai maišeliai turi būti be DEHP.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/25/1949/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

CuraTeQ Biologics Private Limited,
Apklauso No. 77/78, Indrakaran kaimas,
Kandi Mandal, SangaReddy rajonas
Hyderabad - 502329,
Indija

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

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

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

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

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

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

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą, 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

Dazublys 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
trastuzumabas

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

Kiekviename flakone yra 150 mg trastuzumabo. Po miltelių ištirpinimo 1 ml paruošto koncentrato yra 21 mg trastuzumabo. Reikia ištirpinti 7,2 ml sterilaus injekcinio vandens.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra L-histidino hidrochloridas monohidratas, L-histidinas, polisorbato 20 (E 432), α,α -trehalozė dihidratas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

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.
Paruošto tirpalo negalima užšaldyti.
Talpyklę laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

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

Nesuvartotą dalį išmesti.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/25/1949/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Po paruošimo nesukratykite.
Tik vienkartiniam vartojimui.

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Patvirtintas Brailio rašto neįtraukimas.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Dazublys 150 mg milteliai koncentratui
trastuzumabas
Leisti tik į veną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Dazublys 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui trastuzumabas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

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 Dazublys ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Dazublys
3. Kaip vartoti Dazublys
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Dazublys
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Dazublys ir kam jis vartojamas

Dazublys 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 receptorių 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.

Gydytojas gali paskirti Dazublys 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. Trastuzumabas 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. Trastuzumabas 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 Dazublys

Dazublys vartoti draudžiama, 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

Gydytojas atidžiai stebės Jums skiriamą gydymą.

Širdies patikra

Gydymas vienu Dazublys 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 Dazublys (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 prireikti nustoti vartoti Dazublys.

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku, arba slaugytoju, prieš pradėdant Jus gydyti Dazublys, jeigu:

- sirgote širdies veiklos nepakankamumu, vainikinių širdies arterijų liga, širdies vožtuvų liga (buvo nustatyta širdies užesė, 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 Dazublys riziką.
- Jus kamuoja dusulys, ypač jeigu šiuo metu vartojate taksanų. Dazublys 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 pradėdant gydyti vargino ryškiai apsunkintas kvėpavimas, paskyrus Dazublys, juos ištiko mirtis.
- Jums kada nors anksčiau buvo skirtas koks nors gydymas nuo vėžio.

Jeigu Jūs vartojate Dazublys kartu su bet koku 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 Dazublys vartoti nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir Dazublys

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

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

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 Dazublys metu ir paskui bent 7 mėnesius po gydymo pabaigos.
- Apie gydymo Dazublys naudą ir pavojus nėštumo metu Jums papasakos gydytojas. Retkarčiais pastebėta, kad vartojančioms trastuzumabo nėščių moterims gimdoje sumažėjo besivystanti kūdikį supančio (amniono) skysčio kiekis. Ši būklė gali būti pavojinga jūsų kūdikiui gimdoje, kuri buvo susieta su sutrikusiu plaučių vystymusi, lemiančiu vaisiaus žūtį.

Žindymo laikotarpis

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

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

Natrio

Vienoje Dazublys dozėje yra mažiau nei 1 mmol natrio (23 mg), ty beveik be natrio.

Polisorbato 20

Kiekviename šio vaisto 150 mg /flakonas (21 mg /ml) yra 0,6 mg polisorbato 20, tai atitinka 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Dazublys

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

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 „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“). Kiek infuzijų Jums reikės sulašinti, priklausys nuo Jūsų atsako į gydymą. Gydytojastai aptars su Jumis.

Dazublys vartojamas kaip infuzija į veną (lašinama į veną, lašelinė); šis intraveninis preparatas nėra skirtas vartoti po oda ir turi būti suleidžiamas tiesiai į Jūsų veną.

Norint išvengti gydymo vaistais klaidų, svarbu patikrinti flakono ženklinį ir įsitikinti, kad vaistas, kurį norima paruošti ir sulašinti, tikrai yra Dazublys (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 Dazublys vartojama kas tris savaites. Metastazavusiam krūties vėžiui gydyti Dazublys taip pat gali būti vartojama kartą per savaitę.

Nustojus vartoti Dazublys

Nenustokite vartoję šio vaisto, prieš tai nepasitarę su 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 Dazublys 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

Kaip ir visi kiti vaistai, trastuzumabas gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kai kurie jų gali būti sunkūs ir turi būti gydomi ligoninėje.

Lašinant Dazublys gali pasitaikyti šaltkrėtis, karščiavimas ir kiti panašūs gripo simptomai. Jie pasitaiko labai dažnai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų). Kiti su lašiniu 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, bėrimas 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 Dazublys metu, nėra tiksliai susijęs su jo lašiniu.

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 kaupimasis 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 Dazublys, turėtumėte kreiptis į gydytoją ir jam ar jai pasakyti, kad anksčiau buvote gydomi Dazublys.

Labai dažnas trastuzumabo šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- infekcijos,
- viduriavimas,
- vidurių užkietėjimas,
- rėmuo (dispepsija),

- nuovargis,
- odos bėrimas,
- 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 trastuzumabo šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- 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 (somnia),
- 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,
- spuogai,
- kojų mėšlungis.

Nedažnas trastuzumabo šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- kurtumas,
- nelygus išbėrimas,
- švokštimas,
- plaučių uždegimas ar randėjimas.

Retas trastuzumabo šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų):

- gelta,
- anafilaksinės reakcijos.

Kitas šalutinis poveikis, apie kurį pranešta vartojant trastuzumabą: dažnis 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 pažeidimas,
- 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 Dazublys 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](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Dazublys

Dazublys saugoja sveikatos priežiūros specialistas ligoninėje arba klinikoje.

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

- Neatidarytą flakoną reikia laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Paruošto tirpalo negalima užšaldyti.
- Praskiedus infuzinius tirpalus reikia vartoti nedelsiant. Jeigu nėra suvartojama nedelsiant, už paruošto vartoti vaisto laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas ir paprastai ji neturėtų būti ilgesnė kaip 48 valandos 2 °C – 8 °C temperatūroje.
- Prieš vaisto vartojimą pastebėjus kietųjų dalelių ar pakitus tirpalo spalvai, Dazublys vartoti negalima.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Dazublys sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra trastuzumabas. Kiekviename flakone yra 150 mg trastuzumabo, kurį reikia ištirpinti 7,2 ml sterilaus injekcinio vandens. Paruoštame tirpale yra apie 21 mg/ml trastuzumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra L-histidino hidrochloridas monohidratas, L-histidinas, α,α -trehalozė dihidratas, ir polisorbato 20 (E 432).
- Kiekviename šio vaisto 150 mg /flakone (21 mg /ml) yra 0,6 mg polisorbato 20, tai atitinka 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

Trastuzumabo išvaizda ir kiekis pakuotėje

Trastuzumabas yra milteliai koncentratui infuziniam tirpalui į veną, tiekiami stiklo flakone, kuris užkimštas guminiu kamščiu ir kuriame yra 150 mg trastuzumabo. Milteliai yra baltos ar šiek tiek gelsvos spalvos gumulėliai. Kiekvienoje dėžutėje yra 1 flakonas su milteliais.

Registruotojas

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Čakovice,
19600, Prague 9,
Čekija.

Gamintojas

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

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

België/Belgique/Belgien Aurobindo NV/SA Tél/Tel: +32 24753540	Lietuva UAB Orion Pharma Tel: +370 5 276 9499
България Curateq Biologics s.r.o. Phone: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Luxembourg/Luxemburg Aurobindo NV/SA Tel/Tél: +32 24753540
Česká republika Curateq Biologics s.r.o. Phone: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Magyarország Orion Pharma Kft. Tel.: +36 1 239 9095

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>. Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Intraveninis Dazublys yra sterilus, be konservantų, nepirogeninis, tiekiamas vienkartinio vartojimo flakonuose.

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

Šį vaistinį preparatą 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 Dazublys miltelius steriliame injekciniam 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 Dazublys ir polivinilchlorido, polietileno arba polipropileno maišeliai, kuriuose yra 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekcinio tirpalo, laikomas 2 °C – 8 °C temperatūroje, fiziškai ir chemiškai stabilus išlieka iki 48 valandų, 5 °C ± 3 °C ir 30 °C ± 2 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu po miltelių ištirpinimo paruoštą tirpalą ir paruoštą trastuzumabo infuzinį tirpalą būtina suvartoti nedelsiant. Jeigu nėra suvartojamas nedelsiant, už paruošto vartoti vaistinio preparato laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Paprastai tai neturėtų būti ilgesnis laiko tarpas kaip 24 valandos 2 °C-8 °C temperatūroje, nebent tirpinama ir skiedžiama kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

Aseptinis paruošimas, tvarkymas ir saugojimas aseptinėmis sąlygomis

Ruošiant infuzinį vaistinį preparatą turi būti užtikrintas aseptinis apdorojimas. Ruošimas turi būti:

- atliekamas aseptinėmis sąlygomis apmokytų darbuotojų, kurie vadovaujasi geros praktikos taisyklėmis, ypač dėl aseptinio parenteralinių vaistinių preparatų ruošimo;
- vykdomas laminarinėje traukos arba biologinės saugos spintoje, laikantis įprastų atsargumo priemonių, taikytinų saugiam į veną vartojamų vaistinių preparatų tvarkymui;
- norint užtikrinti, kad aseptinės sąlygos bus išlaikytos, paruoštas tirpalas taip pat turi būti tinkamai laikomas.

Kiekviename trastuzumabo flakone esantys milteliai ištirpinami 7,2 ml sterilaus injekcinio vandens (pakuotėje nėra). Kiti tirpikliai nevertotini. Taip gaunama 7,4 ml tirpalo vienkartinėi dozei, kurioje yra maždaug 21 mg/ml trastuzumabo. Papildomi 4% tirpalo garantuoja, kad iš kiekvieno flakono būtų pritraukiama nurodyta 150 mg trastuzumabo dozė.

Trastuzumabą būtina ruošti atsargiai. Jei ruošimo metu susidaro pernelyg daug putų ar tirpalas suplakamas, gali nepavykti iš flakono pritraukti reikiamo trastuzumabo kiekio.

Tirpinimo instrukcijos

- 1) Steriliu švirkštu į flakoną, kuriame yra liofilizuoti Dazublys milteliai, nukreipus srovę į miltelius, iš lėto suleidžiama 7,2 ml injekcinio vandens.
- 2) Flakonas atsargiai pasukiojamas, kol milteliai ištirpsta. **NEGALIMA PLAKTI!**

Kartais tirpinimo metu susidaro šiek tiek putų. Tuomet flakoną reikia pastatyti ir apie 5 minutes nejudinti. Ištirpus Dazublys miltelius, susidaro bespalvis ar šiek tiek gelsvas, skaidrus tirpalas; jame neturi būti matomų dalelių.

Reikiamas tirpalo kiekis apskaičiuojamas taip:

- norint, kad pradinė dozė būtų 4 mg trastuzumabo/kg kūno svorio arba vėlesnės savaitinės dozės – 2 mg trastuzumabo /kg kūno svorio:

$$\text{Tūris (ml)} = \frac{\text{Kūno svoris (kg)} \times \text{dozė (4 mg/kg pradinė ar 2 mg/kg palaikomoji)}}{21 \text{ (mg/ml, po miltelių ištirpinimo paruošto tirpalo koncentracija)}}$$

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

$$\text{Tūris (ml)} = \frac{\text{Kūno svoris (kg)} \times \text{dozė (8 mg/kg pradinė ar 6 mg/kg palaikomoji)}}{21 \text{ (mg/ml, po miltelių ištirpinimo paruošto tirpalo koncentracija)}}$$

Naudojant sterilią adatą ir švirkštą iš flakono ištraukiamas reikiamas tirpalo kiekis ir suleidžiamas į polivinilchlorido, polietileno arba polipropileno maišeliai kuriame yra 250 ml 0,9% natrio chlorido injekcinio tirpalo. Negalima vartoti gliukozės turinčių tirpalų. Kad maišant tirpalus nesusidarytų putų, maišelį reikia tik atsargiai pavartyti. Prieš vartojimą parenteraliai skiriamus vaistinius preparatus būtina apžiūrėti, kad juose nebūtų jokių dalelių ir spalvos pakitimų. Paruošus infuziją, ją būtina suleisti nedelsiant. Aseptiškai praskiestą infuziją galima laikyti 48 valandas $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ ir $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje.