

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Herceptin 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Paruošto Herceptin tirpalo sudėtyje yra 21 mg/ml trastuzumabo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

Balti ar gelsvi liofilizuoti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Krūties vėžys

Metastazavęs krūties vėžys

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

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

Ankstyvasis krūties vėžys

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

Herceptin 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

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

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Norint įsitikinti, kad vaistinio preparato, kurį ruošiamasi sušvirkšti pacientui, farmacinė forma tikrai yra ta, kurią paskyrė gydytojas (į veną vartojama ar fiksuotos dozės po oda vartojama farmacinė forma), yra svarbu patikrinti vaistinio preparato ženklavinimą. Į veną vartojama Herceptin farmacinė forma nėra skirta švirkštimui po oda ir turi būti infuzuojama tik į veną.

Gydymo Herceptin į veną keitimas gydymu Herceptin po oda arba atvirkščiai, taikant kas tris savaites dozavimo schemą, buvo tirtas klinikinio tyrimo MO22982 metu (žr. 4.8 skyrių).

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

Dozavimas

Metastazavęs krūties vėžys

Gydymo režimas, vartojant vaisto kas tris savaites

Rekomenduojama pradinė įsotinamoji Herceptin 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 vaisto kartą per savaitę

Rekomenduojama pradinė įsotinamoji Herceptin dozė – 4 mg/kg kūno svorio. Rekomenduojama palaikomoji 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 charakteristikų santrauką (PCS)) buvo vartojami kitą dieną po pirmosios Herceptin dozės ir tuoj pat po vėlesnių Herceptin dozių, jei ankstesnė Herceptin dozė buvo gerai toleruojama.

Vartojimas derinant su aromatazės inhibitoriumi

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

Ankstyvasis krūties vėžys

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

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

Vaisto 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 vaisto kas tris savaites

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

Krūties vėžys bei skrandžio vėžys

Gydymo trukmė

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

Ypatingos populiacijos

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

Vaikų populiacija

Herceptin nėra skirtas vaikams.

Vartojimo metodas

Įsotinamoji Herceptin dozė turi būti sulašinama į veną per 90 minučių. Sušvirkšti į veną iškart (boliusu) negalima. Herceptin 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, vaisto infuziją vėl galima atnaujinti.

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

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

4.3 Kontraindikacijos

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Norint pagerinti biologinio vaistinio preparato atsekamumą, paskirto vaistinio preparato prekinis pavadinimas ir serijos numeris turi būti aiškiai įrašomi..

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 Herceptin adjuvanto derinyje, pakartotinį gydymą.

Širdies funkcijos sutrikimas

Bendrinė informacija

Herceptin 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 Herceptin arba Herceptin 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 Herceptin preparatu numatytiems gydyti pacientams, ypač kuriems anksčiau skirta antraciklino ir ciklofosfamido (AC), reikėtų nuodugniai įvertinti širdies funkciją, įskaitant ir ligos istorijos, fizinio tyrimo, elektrokardiogramos (EKG), echokardiogramos ir (arba) MUGA skenavimo (angl. *Multi Gated Acquisition*) arba magnetinio rezonanso tyrimo duomenis. Identifikuoti pacientus, kuriems sutriko širdies veikla, gali padėti stebėseną. Prieš pradėdant gydymą 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 Herceptin, reikia kruopščiai įvertinti galimos rizikos ir naudos santykį.

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

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

Tęsiamo arba atnaujinto gydymo Herceptin 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 Herceptin 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 Herceptin 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 Herceptin kliniškai buvo naudingas, šis gydymas buvo tęsiamas, ir papildomų klinikinių širdies sutrikimų nebuvo nustatyta.

Metastazavęs krūties vėžys

Herceptin negalima skirti kartu su antraciklinais MKV sergantiems pacientams.

MKV sergantiems pacientams, kurie anksčiau vartojo antraciklinų, taip pat yra padidėjęs Herceptin sukeliama širdies funkcijos sutrikimo pavojus, tačiau mažesnis, negu Herceptin 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 vaisto vartojimo nutraukimo iki 24 mėnesių nuo paskutiniosios Herceptin dozės vartojimo. Chemoterapija, kurios sudėtyje buvo antraciklinų, gydytų pacientų būklę rekomenduojama stebėti ilgiau; jiems širdies funkciją reikia įvertinti kasmet iki 5 metų nuo paskutiniosios Herceptin dozės vartojimo arba dar ilgiau tais atvejais, kai toliau stebimas KSIF mažėjimas.

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

Adjuvantinis gydymas

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

AKV sergantiems pacientams paskyrus Herceptin po chemoterapijos, kurios sudėtyje buvo antraciklinų, vartojimo dažniau pasireiškė simptominių ir simptomų nesukeliančių širdies sutrikimų nei tuomet, kai Herceptin buvo skiriama kartu su chemoterapija docetakseliu ir karboplatina be antraciklinų; taip pat šie sutrikimai buvo ryškesni tuomet, kai Herceptin buvo skiriama kartu su taksanais, nei tais atvejais, kai Herceptin 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 Herceptin kartu su taksanais, lyginant su maždaug 1 % didėjimu dviejose palyginamųjų preparatų vartojusiųjų grupėse (kai buvo skiriama antraciklinų su ciklofosfamidu ir vėliau taksano arba taksano, karboplatinės ir Herceptin).

Širdies reiškinių rizikos veiksniai, nustatyti keturių didelių adjuvantinio gydymo klinikinių tyrimų metu, yra senyvas amžius (> 50 metų), prieš pradedant gydymą nustatoma mažas KSIF ($< 55\%$), prieš pradedant gydymą ar pradėjus gydymą paklitakseliu KSIF sumažėja 10-15 punktų, bei antihipertenzinių vaistinių preparatų buvęs vartojimas ar vartojimas kartu. Herceptin gydomiems pacientams baigus adjuvantinę chemoterapiją minėtas širdies funkcijos sutrikimų pavojus buvo susijęs su didesne sukaupąja (kumuliacine) antraciklino doze, kuris buvo skirtas prieš pradedant gydymą Herceptin, bei didesniu, kaip 25 kg/m^2 kūno masės indeksu (KMI).

Neoadjuvantinis ir adjuvantinis gydymas

AKV sergantiems pacientams, kuriuos galima gydyti neoadjuvantu ir adjuvantu, Herceptin 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/m^2 doksorubicino arba 360 mg/m^2 epirubicino.

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

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

Pagrindinio klinikinio tyrimo MO16432 metu Herceptin buvo skiriamas kartu su neoadjuvantine chemoterapija, kurią sudarė trys doksorubicino vartojimo ciklai (sukauptoji dozė buvo 180 mg/m^2).

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

Pagrindinis klinikinis tyrimas BO22227 buvo sudarytas norint įrodyti tai, kad remiantis bendromis pagrindinėmis FK ir veiksmingumo vertinamosiomis baigtimis (atitinkamai, trastuzumabo $C_{\min}$ prieš suleidžiant 8-ojo ciklo dozę ir pCR dažnis galutinės operacijos metu) gydymas po oda vartojamo Herceptin yra ne prastesnis už gydymą į veną vartojamo Herceptin (žiūrėkite Herceptin po oda vartojamo PCS 5.1 skyrių). Pagrindinio klinikinio tyrimo BO22227 metu Herceptin buvo skiriamas kartu su neoadjuvantine chemoterapija, kurią sudarė keturi epirubicino vartojimo ciklai (sukauptoji dozė buvo 300 mg/m^2), jo metu stebėsenos mediana didesnė nei 70 mėnesių, o širdies nepakankamumo ir stazinio širdies nepakankamumo dažnis gydymo į veną vartojamo Herceptin pogrūpyje buvo 0,3 %.

Klinikinės patirties su vyresniais kaip 65 metų pacientais yra nedaug.

Infuzijos sukeltos reakcijos (ISR) ir padidėjusio jautrumo reakcijos

Yra pastebėta sunkių ISR į Herceptin 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 pasireiškė su infuzija susijusių reakcijų, reikėtų nutraukti Herceptin 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 Herceptin 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 Herceptin 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 įstigo 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 Herceptin infuzijos pradžios. Pacientus reikia įspėti apie tokių vėlyvųjų reakcijų pasireiškimo galimybę ir nurodyti jiems kreiptis į gydytoją, jei tokių simptomų pasireikštų.

Plaučių funkcijos sutrikimai

Vaistui patekus į rinką, pranešta apie su Herceptin 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 Herceptin skirti negalima (žr. 4.3 skyrių). Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl pneumonito išsivystymo, ypač tuos, kurie kartu gydomi taksanais.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Formalių vaistų sąveikos tyrimų neatlikta. Kliniškai reikšmingos Herceptin sąveikos su kitais klinikinių tyrimų metu kartu vartotais vaistiniais preparatais nebuvo stebėta.

Trastuzumabo poveikis kitų priešvėžinių vaistinių preparatų farmakokinetikai

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

Klinikinio tyrimo JP16003 su teigiamą HER-2 turinčiu metastazavusiu KV sirgusiomis japonų moterimis, kuriame buvo viena gydymo Herceptin (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 Herceptin 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 Herceptin arba be jo. Šio subtyrimo rezultatai rodo, kad ekspozicijos biologiškai aktyviais kapecitabino metabolitais (pvz., 5-FU) kartu vartota cisplatina arba kartu vartoti cisplatina ir Herceptin nepaveikė. Vis dėlto vartojant kartu su Herceptin paties kapecitabino koncentracija būdavo didesnė, o pusinis eliminacijos laikas – ilgesnis. Šie duomenys taip pat rodo, kad kartu vartotas kapecitabinas arba kapecitabino ir Herceptin derinys cisplatinos farmakokinetikos nepaveikė.

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

Japonėms moterims, sirgusioms teigiamą HER-2 rodmenį turinčiu metastazavusiu MKV, klinikinio tyrimo JP16003 metu taikant monoterapiją Herceptin (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 Herceptin ir paklitakselio deriniu, bei dviejų II fazės klinikinių tyrimų, kurių metu HER-2 rodmenį turinčiu metastazavusiu MKV sirgusioms moterims buvo taikyta monoterapija Herceptin (W016229 ir MO16982), farmakokinetikos rezultatų palyginimas rodo, kad individuali ir vidutinė mažiausia trastuzumabo koncentracija serume skyrėsi ir atskirame tyrime, ir tarp visų tyrimų, tačiau kartu vartoto paklitakselio aiškaus poveikio trastuzumabo farmakokinetikai nebuvo. Klinikinio tyrimo M77004, kuriame HER2 teigiamą rodmenį turinčiu MKV sirgusios moterys buvo gydytos Herceptin, paklitakselio ir doksorubicino deriniu, metu gautų trastuzumabo FK duomenų palyginimas su klinikinių tyrimų, kurių metu buvo taikoma monoterapija Herceptin (H0649g) arba gydymas Herceptin kartu su antraciklinu ir ciklofosfamidų 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 Herceptin 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 Herceptin vislumui ar vaisiui nepakenkė. Buvo nustatyta, kad ir ankstyvuojų (20-50 nėštumo dienomis), ir vėlyvuojų (120-150 nėštumo dienomis) vaisiaus raidos periodu trastuzumabas prasiskverbė pro placentą. Ar Herceptin gali veikti reprodukcinę funkciją, nežinoma. Kadangi žmogaus reakcija ne visuomet atitinka poveikio gyvūnų reprodukcijai duomenis, Herceptin nėščioms moterims reikėtų neskirti, nebent laukiama nauda motinai yra didesnė nei galimas pavojus vaisiui.

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

Žindymas

Atliktas tyrimas, kai beždžionių pavianų patelėms nuo 120-os iki 150-os vaikingo laikotarpio dienos buvo skirta 25 kartus didesnė dozė nei palaikomoji savaitinė 2 mg/kg į veną vartojamos farmacinės formos Herceptin dozė žmogui, parodė, kad po atsivedimo trastuzumabo patenka į patelės pieną. Su trastuzumabo ekspozicija vaisiui esant gimdoje bei su beždžionių jauniklių serume cirkuliuojančiu trastuzumabu joks nepageidaujamas poveikis jauniklių augimui ir jų raidai nuo gimimo iki 1 mėnesio

amžiaus nebuvo susijęs. Ar trastuzumabo patenka į moters pieną, nežinoma. Kadangi žmogaus IgG1 išsiskiria į moters pieną ir galimas žalingas jo poveikis kūdikiui nežinomas, Herceptin vartojimo 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

Herceptin daro nedidelę įtaką gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių). Gydomo Herceptin 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 Herceptin (į veną vartojama arba po oda vartojama farmacinė forma) 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 Herceptin arba jo vartojimu kartu su chemoterapija pagrindinių klinikinių tyrimų metu ir vaistui patekus į rinką.

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

1 lentelė. Pagrindinių klinikinių tyrimų metu ir po registravimo pastebėtas nepageidaujamas poveikis į veną vartojant vieną Herceptin arba kartu su chemoterapija (N = 8386)

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 nepatikslingi 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 (leukopenija)	Labai dažni
	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

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
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
	⁺ Bronchų spazmas	Dažnis nežinomas
	⁺ Hipoksija	Dažnis nežinomas
	⁺ Sumažėjęs kraujo įsotinimas deguonimi	Dažnis nežinomas
	Gerklių edema	Dažnis nežinomas
	Ortopnėja	Dažnis nežinomas
	Plaučių edema	Dažnis nežinomas
	Intersticinė plaučių liga	Dažnis nežinomas

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
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
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Burnos sausmė	Dažni
	Kepenų ląstelių pažeidimas	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 eritrodizestezijos 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	Sąnarių 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

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija	Labai dažni
	Krūtinės ląstos skausmas	Labai dažni
	Šaltkrėtis	Labai dažni
	Nuovargis	Labai dažni
	I gripą panašūs simptomai	Labai dažni
	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 vaistais 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 Herceptin vartojimu susijusi nepageidaujama reakcija, kuri buvo susijusi su pacientų mirtimi (žr. 4.4 skyrių). Herceptin gydytiems pacientams yra pastebėta širdies funkcijos sutrikimo požymių ir simptomų, tokių kaip dusulys, ortopnėja, sustiprėjęs kosulys, plaučių edema, S3 galopas ar skilvelio išstūmimo frakcijos sumažėjimas (žr. 4.4 skyrių).

3 pagrindinių klinikinių tyrimų duomenimis, kai kartu su chemoterapija buvo skiriama adjuvanto Herceptin, 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 Herceptin), tiek tiems, kuriems po taksano vartojimo buvo skiriama Herceptin (0,3-0,4 %). Šių sutrikimų dažnis buvo didžiausias tiems pacientams, kuriems Herceptin buvo skiriama kartu su taksanu (2,0 %). Gydymo neoadjuvantinėmis sąlygomis skiriamo Herceptin ir mažų antraciklinų dozių deriniu patirties yra nedaug (žr. 4.4 skyrių).

Kai Herceptin 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) SSN dažnis 1 metų gydymo Herceptin grupėje buvo 0,8 %, o lengvo simptominio ir besimptomio kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimo dažnis buvo 4,6 %.

Pasveikimas po sunkaus SSN (apibrėžiama kaip po buvusio reiškinio nustatomi iš eilės ne mažiau kaip du KSIF rodmenys ≥ 50 %) buvo akivaizdus 71,4 % Herceptin 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 Herceptin.

Pagrindinių į veną vartojamo Herceptin 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 Herceptin kartu su antraciklinu ir ciklofosfamidų vartojusiems pacientams (27 %) ir buvo reikšmingai didesnis nei vartojusiesiems tik antraciklino ir ciklofosfamido (7 % - 10 %). Po to vykdyto klinikinio tyrimo metu taikant prospektyvią širdies funkcijos stebėseną,

simptominio SSN dažnis į veną vartojamos farmacinės formos Herceptin 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 SSN gydymą būklė pagerėjo.

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

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

Sunkios anafilaksinės reakcijos, dėl kurių prireikia imtis neatidėliotinų papildomų intervencijų, paprastai gali pasireikšti pirmosios arba antrosios Herceptin 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 Herceptin 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, ūminis plaučių edema ir kvėpavimo nepakankamumas, taip pat ir kitais simptomais (žr. 4.4 skyrių).

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

Imunogeniškumas

AKV gydymo neoadjuvantu ir adjuvantu metu klinikiniame tyrime (BO22227) stebėsenos mediana viršijo 70 mėnesių 10,1 % (30 iš 296) pacientams, kurie buvo gydomi į veną vartojamo Herceptin, susidarė antikūnų prieš trastuzumabą (nepriklausomai nuo antikūnų buvimo prieš pradedant gydymą). 2 iš 30 Herceptin 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 Herceptin farmakokinetikos, veiksmingumo (apibrėžiamo kaip patologiniu tyrimu nustatomas visiškas atsakas (angl. pCR) ir laisvo išgyvenamumo (angl. event free survival –EFS) ir saugumo (apibrėžiamo kaip su vartojimu susijusių reakcijų atsiradimas (VSRA)).

Herceptin imunogeniškumo sergant skrandžio vėžiu duomenų nėra.

Gydymo Herceptin į veną keitimas gydymu Herceptin po oda arba atvirkščiai

Klinikinio tyrimo MO22982 metu buvo tirtas gydymo Herceptin į veną keitimas gydymu Herceptin po oda, o pagrindinis tyrimo tikslas buvo įvertinti paciento teikiamą pirmenybę trastuzumabo vartojimo būdai - arba į veną, arba po oda. Šio dviejų grupių, kryžminio klinikinio tyrimo metu 2 kohortos (vienoje po oda buvo vartojamas vaistinis preparatas, esantis flakone, o kitoje - po oda buvo skiriamas vaistinis preparatas, esantis įleidimo sistemoje) iš 488 pacientų buvo sudarytos atsitiktine tvarka paskiriant vieną iš dviejų skirtingų gydymo schemų, susidedančių iš Herceptin dozės kas tris savaites (į veną (1-4-asis ciklai) → po oda (5-8-asis ciklai) arba po oda (1-4-asis ciklai) → į veną (5-8-asis ciklai)). Pacientai buvo arba dar negydyti Herceptin į veną (20,3 %), arba jau gydyti Herceptin į veną (79,7 %). Taikant seką į veną → po oda (sujungtos kohortos vartojant po oda vaistinį preparatą, esantį flakone ir įleidimo sistemoje), aprašyti nepageidaujamų reiškinių (visų rūšių) dažniai: prieš gydymo keitimą (1-4 ciklų metu) - 53,8 %, po gydymo pakeitimo (5-8 ciklų metu) - 56,4 %; taikant seką po oda → į veną (sujungtos kohortos vartojant po oda vaistinį preparatą, esantį flakone ir įleidimo sistemoje), aprašyti nepageidaujamų reiškinių (visų rūšių) dažniai: prieš gydymo keitimą - 65,4 %, po gydymo pakeitimo - 48,7 %.

Prieš gydymo keitimą (1-4 ojo ciklų metu) sunkių nepageidaujamų reiškinių dažnis, 3-iojo laipsnio nepageidaujamų reiškinių ir gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo mažas (< 5 %) ir panašus į dažnį, pakeitus gydymą (5-8-ojo ciklų metu). 4-ojo arba 5-ojo laipsnio nepageidaujamų reiškinių nepastebėta.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą 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 Herceptin dozės. Klinikinių tyrimų su metastazavusiu skrandžio vėžiu sergusiais 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 vaistai, 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 rodmens dažnumo tyrimai skrandžio vėžiu sergantiems pacientams, naudojant imunohistocheminį metodą (IHC) ir fluorescuojančios *in situ* hibridizacijos (FISH) arba chromogeninės *in situ* hibridizacijos (CISH) metodus, parodė, kad teigiamas HER2 rodmuo nustatomas labai įvairiu dažniu (svyruoja nuo 6,8 % iki 34,0 % tiriant IHC metodu ir nuo 7,1 % iki 42,6 % tiriant FISH metodu). Tyrimai parodė, kad krūties vėžiu sergantys pacientai, kurių navikų HER2 raiška padidėjusi, palyginus su pacientais, kurių navikų HER2 raiška nepadidėjusi, trumpiau išgyvena iki ligos progresavimo. Ląstelių išorėje esantis receptoriaus domenai (ECD, p105) gali atitrūkti ir cirkuliuoti kraujyje, todėl jį galima nustatyti kraujo serume pavyzdžiuose.

Veikimo mechanizmas

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

Padidėjusios HER2 raiškos ar HER2 geno ekspresijos nustatymas

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

Herceptin preparatą galima skirti tik tiems pacientams, kurių navikų HER2 raiška padidėjusi arba yra HER2 geno ekspresija, 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 Herceptin preparatu parenkami tik tie pacientai, kurių labai padidėjusi HER2 raiška, tiriant IHC metodu apibūdinama 3+ balu, arba yra teigiamas FISH arba CISH mėginys.

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

Rekomenduojama IHC mėginių nusidažymo vertinimo sistema pateikiama 2 lentelėje.

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

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

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

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

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

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

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

Padidėjusiai navikų HER2 raiškai arba HER2 geno ekspresijai nustatyti reikia naudoti tik tikslų ir įteisintą tyrimą. IHC tyrimas rekomenduojamas kaip pirmojo pasirinkimo tyrimo būdas; tais atvejais, kai reikia nustatyti ir HER2 geno ekspresijos lygį, būtina naudoti arba sidabru sustiprintos *in situ* hibridizacijos (SISH), arba FISH tyrimo metodą. Tačiau rekomenduojama rinktis SISH tyrimo metodiką, kad būtų galima kartu ištirti ir naviko histologiją bei morfologiją. Siekiant užtikrinti tyrimo procedūrų patikimumą ir 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 rodmenį, 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 Herceptin vartotas monoterapijai (vien Herceptin) MKV sergantiems pacientams, kurių navikų HER2 raiška buvo padidėjusi ir kurių metastazavusi liga kartą ar daugiau nesėkmingai gydyta chemoterapiniais vaistais.

Herceptin taip pat buvo skirta kartu su paklitakseliu arba docetakseliu pacientams, kurių metastazavusi liga dar negydyta chemoterapiniais vaistais. Pacientai, kuriems prieš tai skirta antraciklino adjuvanto chemoterapija, buvo gydomi paklitakseliu (175 mg/m² sulašinama per 3 valandas) kartu su Herceptin arba be jo. Pagrindinių klinikinių tyrimų metu, gydant docetakseliu (100 mg/m² sulašinama per 1 valandą) ir Herceptin deriniu arba vien docetakseliu, 60 % pacientų prieš tai buvo skirta antraciklino adjuvanto chemoterapija. Pacientai Herceptin preparatu gydyti iki ligos progresavimo.

Herceptin ir paklitakselio derinio veiksmingumas pacientams, kuriems prieš tai neskirtas pagalbinis gydymas antraciklinais, netirtas. Tačiau Herceptin 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 Herceptin monoterapijos ir Herceptin bei paklitakselio derinio tyrimus, padidėjusiai HER2 raiškai nustatyti buvo atliekamas fiksuoto krūties navikų audinio imunohistocheminis dažymas, naudojant pelių monokloninius antikūnus CB11 ir 4D5. Audiniai buvo fiksuojami formalinu arba Bouin fiksatyvu. Šie audinių tyrimai atlikti centrinėje laboratorijoje, vertinant rezultatą 0 – 3+ balų sistema. Pacientai, kurių

audinio dažymasis įvertintas 2+ arba 3+ balais, buvo įtraukti į klinikinius tyrimus, o tie, kurių audinio dažymasis įvertintas 0 arba 1+ balu, – neįtraukti. Daugiau nei 70 % pacientų, įtrauktų į klinikinius tyrimus, padidėjusi raiška įvertinta 3+ balu. Gauti duomenys rodo, kad vaisto poveikis buvo geresnis tiems pacientams, kurių HER2 raiška buvo labiau padidėjusi (3+).

Pagrindinių klinikinių tyrimų metu gydant docetakselio ir Herceptin 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 vaisto 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			
	Herceptin ¹ N = 172	Herceptin + paklitakselis ² N = 68	Paklitakselis ² N = 77	Herceptin + 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 atsako trukmė (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 Herceptin ir anastrozolo deriniu

Tirtas Herceptin 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. Herceptin + anastrozolo vartojusių pacientų, palyginti su gydytų anastrozolu, išgyvenamumas iki ligos progresavimo pailgėjo du kartus (4,8 mėnesio palyginti su 2,4 mėnesio). Vartojant vaistų derinį pagerėjo kiti parametrai: bendras atsakas (16,5 %, palyginti su 6,7 %); klinikinės naudos procentas (42,7 %, palyginti su 27,9 %); laikas iki ligos progresavimo (4,8 mėnesio, palyginti su 2,4 mėnesio). Laikas iki atsako pasireiškimo ir atsako trukmė abiejų grupių pacientams nesiskyrė. Vaistų deriniu gydytų pacientų bendro išgyvenamumo mediana pailgėjo 4,6 mėnesio. Skirtumas buvo statistiškai nereikšmingas, vis dėlto daugiau negu pusė pacientų, gydytų vien anastrozolu, pradėjus ligai progresuoti perėjo į grupę, kuri gydyta Herceptin turinčiu režimu.

Metastazavusio krūties vėžio gydymo režimas, vartojant vaisto 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	
	Herceptin ¹ N=105	Herceptin ² N=72	Herceptin + paklitakselis ³ N=32	Herceptin + docetakselis ⁴ N=110
Atsako dažnis (95 % PI)	24 % (15 - 35)	27 % (14 - 43)	59 % (41-76)	73 % (63-81)
Atsako trukmės mediana (mėnesiais) (intervalas)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
LIP mediana (mėnesiais) (95 % PI)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11-16)
Išgyvenamumo trukmės mediana (mėnesiais) (95 % PI)	Ne	ne	ne	47,3 (32-ne)

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

1. Tyrimas WO16229: pradinė dozė 8 mg/kg, paskui kas 3 savaites po 6 mg/kg
2. Tyrimas MO16982: pradinė dozė 6 mg/kg kartą per savaitę 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 Herceptin ir paklitakselio deriniu, lyginant su tais, kurie buvo gydyti vien paklitakseliu (21,8 % ir 45,7 %; $p = 0,004$). Didesnei daliai Herceptin 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. Herceptin poveikis adjuvantinio gydymo metu buvo ištirtas atlikus 4 didelės apimties, daugiacentrius, atsitiktinių imčių klinikinius tyrimus:

- klinikinis tyrimas BO16348 buvo skirtas palyginti Herceptin, 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 Herceptin su dvejų metų trukmės gydymu Herceptin. Pacientams, atrinktiems vartoti Herceptin, pradinė įsotinamoji vaisto dozė buvo 8 mg/kg, paskesnės dozės - po 6 mg/kg kas tris savaites arba vienerius, arba dvejus metus.

- NSABP B-31 ir NCCTG N9831 tyrimų duomenys buvo analizuoti kartu; šie tyrimai buvo skirti ištirti klinikinę gydymo Herceptin ir paklitakselio deriniu naudą, jų skiriant po chemoterapijos doksorubicinu ir ciklofosfamidų (AC chemoterapijos); be to, NCCTG N9831 tyrimo metu taip pat buvo tiriamas Herceptin poveikis, jo paskyrus po chemoterapijos doksorubicinu ir ciklofosfamidų ir vėliau paklitakseliu (AC→P chemoterapijos) pacientams, kurie serga AKV ir kurių HER2 rodmuo yra teigiamas bei kuriems jau buvo atlikta operacija.
- BCIRG 006 tyrimas buvo skirtas ištirti gydymo Herceptin ir docetakselio deriniu poveikį, jų skiriant arba po AC chemoterapijos, arba kartu su docetakseliu ir karboplatina pacientams, kurie serga AKV ir kurių HER2 rodmuo yra teigiamas bei kuriems jau buvo atlikta operacija.

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

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

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

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

6 lentelė. Klinikinio tyrimo BO16348 metu gauti veiksmingumo rezultatai

Parametras	Stebėsenos mediana 12 mėnesių		Stebėsenos mediana 8 metai	
	Stebėjimas N = 1693	Herceptin 1 metai N = 1693	Stebėjimas N = 1697***	Herceptin 1 metai N = 1702***
Išgyvenamumas be ligos				
- reiškinių patyrusių pacientų skaičius	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- reiškinių nepatyrusių pacientų skaičius	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
P-vertė, lyginant su Stebėjimu	< 0,0001		< 0,0001	
Rizikos santykis, lyginant su Stebėjimu	0,54		0,76	
Išgyvenamumas be ligos atkryčio				
- reiškinių patyrusių pacientų skaičius	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- reiškinių nepatyrusių pacientų skaičius	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
P-vertė, lyginant su Stebėjimu	< 0,0001		< 0,0001	
Rizikos santykis, lyginant su Stebėjimu	0,51		0,73	
Išgyvenamumas be atokios ligos				
- reiškinių patyrusių pacientų skaičius	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- reiškinių nepatyrusių pacientų skaičius	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
P-vertė, lyginant su Stebėjimu	< 0,0001		< 0,0001	
Rizikos santykis, lyginant su Stebėjimu	0,50		0,76	
Bendras išgyvenamumas (mirtis)				
- reiškinių patyrusių pacientų skaičius	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- reiškinių nepatyrusių pacientų skaičius	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (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 iš anksto numatytą statistinę ribą

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

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

Šie veiksmingumo rezultatai, gauti tarpinės veiksmingumo analizės metu, peržengė protokolą iš anksto numatytą vienerių gydymo Herceptin 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 %) Herceptin vartojusiųjų grupės naudai.

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

Šioje galutinėje analizėje gydymo Herceptin 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 Herceptin buvo skiriama kartu su paklitakseliu po AC chemoterapijos.

Doksorubicino ir ciklofosfamido buvo skiriama kartu, kaip nurodyta toliau:

- doksorubicino 60 mg/ m² švirkščijama 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 Herceptin buvo skiriama, kaip nurodyta toliau:

- paklitakselio 80 mg/m² lašinama į veną infuzijos būdu kartą per savaitę 12 savaičių arba
- paklitakselio 175 mg/m² lašinama į veną infuzijos būdu kas 3 savaites 4 ciklus (pirmąją kiekvieno ciklo dieną).

Klinikinių tyrimų NSAPB 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 NSAPB B31 ir NCCTG N9831 duomenų jungtinės analizės veiksmingumo rezultatai, gauti atlikus galutinę IBL analizę*, santrauka

Rodmuo	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	Rizikos santykis lyginant su AC→P (95 % PI) p reikšmė
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo (LIP) Pacientų, kurių liga progresavo, skaičius (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) $p < 0,0001$
Tolimasis recidyvas Pacientų, kurių liga recidyvavo, skaičius	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) $p < 0,0001$
Mirtys (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 ribos neviršijo.

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

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

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

Klinikinių tyrimų NSABP 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 = 2032)	AC→PH (N = 2031)	p- reikšmė, lyginant su AC→P	Rizikos santykis, lyginant su AC→P (95 % PI)
Mirtis (BI įvykis) Įvykį patyrusių pacientų skaičius (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

A - doksorubicinas; C - ciklofosfamidą; 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 Herceptin. 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 Herceptin buvo skiriama arba kartu su docetakseliu po AC chemoterapijos (AC→DH), arba kartu su docetakseliu ir karboplatina (DCarBH).

Docetakselio buvo skiriama, kaip nurodyta toliau:

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

arba

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

vėliau skiriant:

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

Herceptin 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 = 1073)	AC→DH (n = 1074)	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 = 1073)	DCarbH (n = 1074)	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 (Herceptin) vartojusiųjų grupėje buvo 5,8 procentinio punkto didesnis (86,7 %, lyginant su 80,9 %), o DCarbH (Herceptin) vartojusiųjų grupėje – 4,6 procentinio punkto didesnis (85,5 %, lyginant su 80,9 %), nei AC→D vartojusiems pacientams.

BCIRG 006 tyrimo duomenimis, 213 iš 1075 pacientų DCarbH (TCH) vartojusiųjų grupėje, 221 iš 1074 pacientų AC→DH (AC→TH) vartojusiųjų grupėje ir 217 iš 1073 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 yra pateikta 11 lentelėje.

11 lentelė. Klinikinių tyrimų NSABP B-31/NCCTG N9831* ir BCIRG006 *post-hoc* žvalgosios analizės rezultatai, gauti bendrai analizuojant IBL reiškinius bei simptominius širdies reiškinius

	AC→PH (lyginant su AC→P) (NSABP B-31 ir NCCTG N9831)*	AC→DH (lyginant su AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (lyginant su AC→D) (BCIRG 006)
Pirminė veiksmingumo analizė IBL rizikos santykiai (95 % PI) p reikšmė	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Ilgalaikė stebimoji veiksmingumo analizė** IBL rizikos santykiai (95 % PI) p reikšmė	0,61 (0,54; 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p = 0,0011
<i>Post-hoc</i> žvalgomoji analizė su IBL ir simptominių širdies reiškinių atvejais Ilgalaikė stebėsena** Rizikos santykiai (95 % PI)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: doksorubicinas; C: 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 Herceptin veiksmingumą jo skiriant su chemoterapija adjuvantu su neoadjuvantu-adjuvantu vartojamo Herceptin 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 Herceptin ir chemoterapiją neoadjuvantu, įskaitant tiek antracikliną, tiek taksaną, vėliau skiriant adjuvantą Herceptin; iš viso gydymo trukmė buvo iki 1 metų. Į tyrimą buvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo naujai diagnozuotas vietiškai išplitęs (III stadijos) arba uždegiminis AKV. Pacientai, kuriems HER2+ rodmuo buvo teigiamas, buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti į grupes ir jiems buvo skiriama arba chemoterapija neoadjuvantu kartu su kaip neoadjuvantu-adjuvantu vartojamu Herceptin, arba tik chemoterapija neoadjuvantu.

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

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

vėliau skiriant

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

dar vėliau skiriant

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

galiausiai po operacijos skiriant

- papildomus ciklus adjuvanto Herceptin (siekiant baigti 1 metų trukmės gydymą).

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

12 lentelė. Klinikinio tyrimo MO16432 metu gauti veiksmingumo rezultatai

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

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

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

Metastazavęs skrandžio vėžys

Herceptin 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 gydymo ciklus (pradedant kiekvieno ciklo pirmosios dienos vakare ir baigiant 15 dienos ryte)
- arba
- intraveninis 5-fluorouracilas – 800 mg/m² per parą nepertraukiamos intraveninės infuzijos būdu 5 dienas, skiriant kas 3 savaites 6 gydymo ciklus (1-5 kiekvieno ciklo dienomis).

Bet kuri iš nurodytų chemoterapijų buvo skiriama kartu su:

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

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

13 lentelė. Klinikinio tyrimo BO18225 metu gauti veiksmingumo rezultatai

Rodmuo	FP N = 290	FP + H N = 294	Rizikos santykis (95 % PI)	p reikšmė
Bendrasis išgyvenamumas, mediana, mėn.	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Išgyvenamumas be ligos progresavimo, mediana, mėn.	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Laikas iki ligos progresavimo, mediana, mėn.	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
Bendrasis atsako dažnis, %	34,5 %	47,3 %	1,70 ^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 + Herceptin grupė

FP: Fluoropirimidino/cisplatinos grupė

a šansų santykis

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

Post-hoc pogrupių analizės duomenys rodo, kad palankus gydomasis poveikis pasiekiamas tik tikslingai gydant pacientus, kurių navikų HER2 baltymo raiška yra ryškiau padidėjusi (gautas IHC 2+/FISH+ arba IHC 3+ rezultatas). Lyginant tik tos pacientų, kuriems nustatyta didelė HER2 ekspresija, dalies rodiklius, FP grupėje bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 11,8 mėnesio, lyginant su 16 mėnesių rodikliu FP + H grupėje, RS 0,65 (95 % PI 0,51-0,83), o išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana FP ir FP + H grupėse buvo, atitinkamai, 5,5 mėnesio, lyginant su 7,6 mėnesio, RS 0,64 (95 % PI 0,51-0,79). IHC 2+/FISH+ pogrupyje bendrojo išgyvenamumo rodiklį 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 Herceptin, 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 vietiškai išplitusi liga [RS 1,20 (95 % PI 0,29-4,97)].

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra nereikalauja išpareigoti pateikti rezultatų tyrimų, atliktų su Herceptin 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 1582 tiriamuosius, tarp kurių buvo teigiamą HER2 rodmenį turinčiu MKV, AKV, progresuojančiu skrandžio vėžiu (PSV) ar kitų tipų navikais sirgę pacientai ir sveiki savanoriai, kurie 18-os I, II ir III fazės klinikinių tyrimų metu buvo gydyti į veną vartojamu Herceptin. 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 $\mu\text{g/ml}$. MKV ar AKV sirgusių pacientų organizme centrinio skyriaus tūris buvo 2,62 litro, o PSV sirgusių pacientų - 3,63 litro. Galutiniame populiacijos farmakokinetikos modelyje statistiškai reikšmingais kintamaisiais, turinčiais įtakos ekspozicijai trastuzumabu, be pirminio naviko tipo buvo identifikuoti kūno masė, aspartataminotransferazės ir albumino kiekis serume. Vis dėlto šių kintamųjų poveikio ekspozicijai trastuzumabu dydis rodo, kad nėra tikėtina, jog šių kintamųjų poveikis trastuzumabo koncentracijai būtų kliniškai reikšmingas.

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

14 lentelė. Populiacijai prognozuojamos FK ekspozicijos Herceptin 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} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC _{0-21 para} ($\mu\text{g.per parą/ml}$)
8 mg/kg + 6 mg/kg kas tris savaites	MKV	805	28,7 (2,9 – 46,3)	182 (134 - 280)	1376 (728 - 1998)
	AKV	390	30,9 (18,7 – 45,5)	176 (127 - 227)	1390 (1039 - 1895)
	PSV	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 – 225)	1109 (588 – 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg kas savaitę	MKV	805	37,4 (8,7 – 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1073 (597 – 1584)
	AKV	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1074 (783 - 1502)

15 lentelė. Populiacijai prognozuojamos FK ekspozicijos Herceptin 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	$C_{min,ss}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/ml}$)	AUC _{ss 0-21 para} ($\mu\text{g.per parą/ml}$)	Laikotarpis iki pusiausvyros*** (savaitės)
8 mg/kg + 6 mg/kg kas tris savaites	MKV	805	44,2 (1,8 – 85,4)	179 (123 - 266)	1736 (618 - 2756)	12
	AKV	390	53,8 (28,7 – 85,8)	184 (134 - 247)	1927 (1332 - 2771)	15
	PSV	274	32,9 (6,1 – 88,9)	131 (72,5 - 251)	1338 (557 - 2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg kas savaitę	MKV	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1710 (581 - 2715)	12
	AKV	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1893 (1309 - 2734)	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 Herceptin leidžiant į veną

Schema	Pirminio naviko tipas	N	Bendrojo KL ribos nuo $C_{max,ss}$ iki $C_{min,ss}$ (l/per parą)	$t_{1/2}$ 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 kas savaitę	MKV	805	0,213 – 0,259	17,2 – 20,4
	AKV	390	0,184 – 0,221	19,7 – 23,2

Trastuzumabo pašalinimas (angl. washout - “išsiplovimas”)

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

Cirkuliuojantys nuo ląstelių atitrūkę HER2 ECD

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

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

Ilgalaikių tyrimų su gyvūnais, siekiant nustatyti galimą Herceptin kancerogeniškumą arba jo poveikius patinų vaisingumui, neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-histidino hidrochlorido monohidratas
L-histidinas
 α, α -trehalozė dihidratas
Polisorbatas 20

6.2 Nesuderinamumas

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

Vaisto negalima skiesti gliukozės tirpalu, nes tuomet įvyksta baltymo agregacija.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

4 metai

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 patvarus išlieka 48 valandas.

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

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

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Paruošto koncentruoto tirpalo negalima užšaldyti.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 ir 6.6 skyriuose.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Herceptin flakonas

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

Kiekvienoje dėžutėje yra po vieną flakoną.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Herceptin IV tiekiamas steriliuose, be konservantų, nepirogeniniuose, vienkartinio vartojimo flakonuose.

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

Paruošimas, tvarkymas ir saugojimas aseptinėmis sąlygomis

Ruošiant infuziją būtina užtikrinti aseptines sąlygas. Ruošimas turi būti:

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

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

Šie 7,4 ml tirpalo, kuriame yra apie 21 mg/ml trastuzumabo ir pH apie 6,0, skirti vienkartiniam vartojimui. Papildomi 4 % tirpalo garantuoja, kad iš kiekvieno flakono būtų pritraukiama nurodyta 150 mg trastuzumabo dozė.

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

Paruošto tirpalo negalima užšaldyti.

Tirpinimo aseptinėmis sąlygomis instrukcijos

- 1) Steriliu švirkštu į flakoną, kuriame yra liofilizuoti Herceptin milteliai, nukreipus srovę į miltelius, iš lėto sušvirkščia 7,2 ml sterilaus injekcinio vandens.
- 2) Flakonas atsargiai pasukiojamas, kol vaistas ištirpsta. NEPLAKTI!

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

Tirpalo skiedimo aseptinėmis sąlygomis instrukcijos

Reikiamas tirpalo kiekis apskaičiuojamas taip:

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

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

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

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

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

Parenteriniu būdu vartojamus vaistinius preparatus prieš skyrimą 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 Herceptin ir polivinilchlorido, polietileno ar polipropileno maišelių nepastebėta.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/00/145/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2000 m. rugpjūčio 28 d.
Paskutinio perregistravimo data 2010 m. liepos 28 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Herceptin 600 mg injekcinis tirpalas flakone

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename 5 ml tūrio flakone yra 600 mg trastuzumabo: humanizuotų IgG1 monokloninių antikūnų, pagamintų žinduolių (kininio žiurkėno kiaušidžių) ląstelių suspensijos kultūroje ir išgrynintų afininės bei jonų mainų chromatografijos metodu, įskaitant specifines virusų inaktyvavimo ir pašalinimo procedūras.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas

Skaidrus ar opalescuojantis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Krūties vėžys

Metastazavęs krūties vėžys

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

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

Ankstyvasis krūties vėžys

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

- po chirurginės operacijos, chemoterapijos (neoadjuvantu ar adjuvantu) ir radioterapijos (jeigu taikoma) (žr. 5.1 skyrių).

- kartu su paklitakseliu arba docetakseliu po adjuvantinės chemoterapijos doksorubicinu ir ciklofosfamidu.
- kartu su adjuvantine chemoterapija, kurios sudėtyje yra docetakselio ir karboplatinės.
- kartu su neoadjuvantine chemoterapija, vėliau gydant tik adjuvantu Herceptin, vietiškai išplitusia (įskaitant uždegiminę) liga sergantiems pacientams arba kurių navikų skersmuo yra didesnis kaip 2 cm (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Herceptin 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).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Prieš pradėdant skirti gydymą HER2 tyrimas yra privalomas (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Gydymą Herceptin gali pradėti tik gydytojas, turintis citotoksinės chemoterapijos taikymo patirties (žr. 4.4 skyrių), o toliau gydyti gali tik sveikatos priežiūros specialistas.

Norint įsitikinti, kad vaistinio preparato, kurį ruošiamasi sušvirkšti pacientui, farmacinė forma tikrai yra ta, kurią paskyrė gydytojas (į veną vartojama ar fiksuotos dozės po oda vartojama farmacinė forma), yra svarbu patikrinti vaistinio preparato ženklumą. Herceptin po oda vartojama farmacinė forma nėra skirta vartojimui į veną ir turi būti švirkščijama tik po oda.

Gydymo Herceptin į veną keitimas gydymu Herceptin po oda arba atvirkščiai, taikant kas tris savaites dozavimo schemą, buvo tirtas klinikinio tyrimo MO22982 metu (žr. 4.8 skyrių).

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

Dozavimas

Rekomenduojamoji po oda vartojamos farmacinės formos Herceptin dozė yra 600 mg, nepriklausomai nuo paciento kūno masės. Įsotinamoji dozė nėra reikalinga. Tokią dozę kas tris savaites reikia sušvirkšti po oda per 2 - 5 minutes.

Pagrindinio klinikinio tyrimo BO22227 metu po oda vartojamos farmacinės formos Herceptin buvo švirkščijamas ankstyvuojų krūties vėžiu sirgusiems pacientams neoadjuvantinėmis ar adjuvantinėmis sąlygomis. Prieš operaciją buvo taikoma chemoterapija docetakseliu (75 mg/m² kūno paviršiaus dozėmis) ir po to FEC (įprastomis 5-FU, epirubicino ir ciklofosfamido dozėmis).

Apie chemoterapijos derinių dozavimą žiūrėkite 5.1 skyriuje.

Gydymo trukmė

MKV sergančius pacientus Herceptin reikia gydyti iki ligos progresavimo. AKV sergančius pacientus Herceptin reikia gydyti vienerius metus arba iki ligos atkryčio, kuri recidyvuoja greičiau; AKV gydymo nerekomenduojama tęsti ilgiau, nei vienerius metus (žr. 5.1 skyrių).

Dozės mažinimas

Klinikinių tyrimų metu Herceptin dozė nebuvo mažinama. Pacientus galima toliau gydyti grįžtamosios mielosupresijos, kurią sukėlė chemoterapija, laikotarpiais, bet tuomet juos reikia nuolat atidžiai stebėti, ar neatsirado komplikacijų – neutropenijos. Informacijos apie paklitakselio, docetakselio arba

aromatazės inhibitoriaus dozės mažinimą ar jų vartojimo atidėliojimą rasite šių vaistinių preparatų charakteristikų santraukose (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 (SSN), reikia labai gerai apgalvoti, ar nevertėtų gydymą Herceptin 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 praleido po oda vartojamos farmacinės formos Herceptin dozę, rekomenduojama kitą 600 mg dozę (t.y., praleistąją dozę) sušvirkšti kaip galima greičiau. Intervalas tarp viena po kitos einančių po oda vartojamos farmacinės formos Herceptin injekcijų negali būti trumpesnis kaip trys savaitės.

Ypatingos populiacijos

Specialių farmakokinetikos senyvų ir sergančių inkstų ar kepenų veiklos nepakankamumu pacientų organizme tyrimų nėra atlikta. Populiacijos farmakokinetikos analizė rodo, kad amžius ir inkstų veiklos nepakankamumas trastuzumabo pasiskirstymo neveikia.

Vaikų populiacija

Herceptin nėra skirtas vaikams.

Vartojimo metodas

Kas tris savaites 600 mg dozę reikia sušvirkšti tik po oda per 2 - 5 minutes. Injekcijos vieta turi būti keičiama tarp kairiosios ir dešinėsios šlaunies. Kitą injekciją reikia švirkšti bent 2,5 cm atstumu nuo ankstesnėsios, niekada negalima švirkšti tose vietose, kuriose oda yra paraudusi, su kraujosruvomis, jautri ar sukietėjusi. Gydymo po oda vartojamos farmacinės formos Herceptin metu kitus po oda švirkščiamus vaistinius preparatus geriau būtų sušvirkšti į kitas vietas. Ar neatsirado su injekcija susijusių reakcijų požymių ar simptomų, pacientus reikia stebėti 30 minučių po pirmosios injekcijos pradžios ir 15 minučių po kitų injekcijų pradžios (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Po oda vartojamos farmacinės formos Herceptin vartojimo ir tvarkymo instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas trastuzumabui, pelių baltymams, hialuronidazei 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, prekinis paskirto preparato pavadinimas ir serijos numeris turi būti aiškiai įrašyti.

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

Klinikinių tyrimų duomenų apie pacientų, anksčiau vartojusių Herceptin adjuvanto sąlygomis, pakartotinį gydymą šiuo metu nėra.

Širdies funkcijos sutrikimas

Bendroji informacija

Herceptin gydomiems pacientams 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 Herceptin arba Herceptin 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 Herceptin numatytiems gydyti pacientams, ypač anksčiau jau gydytiems antraciklinu ir ciklofosfamidu, prieš pradedant gydymą reikia įvertinti širdies funkciją, įskaitant ligos istorijos ir fizinį ištyrimą, EKG, echokardiogramos ir (arba) MUGA skenavimo arba magnetinio rezonanso tyrimo duomenis. Identifikuoti pacientus, kuriems sutriko širdies funkcija, gali padėti stebėsena. Prieš pradedant gydymą atliktus širdies funkcijos tyrimus gydymo metu reikia kartoti kas 3 mėnesius, o dar 24 mėnesius po gydymo pabaigos kartoti kas 6 mėnesius. Prieš nusprendžiant gydyti Herceptin, reikia kruopščiai įvertinti rizikos ir naudos santykį.

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

Pacientams, kurių širdies ir kraujagyslių sistemos funkcija po pradinio ištyrimo kelia susirūpinimą, turi būti atliekamas formalus kardiologinis įvertinimas. Gydymo metu reikia stebėti visų pacientų širdies funkciją (pvz., kas 12 savaičių). Stebėsena gali padėti išaiškinti tuos pacientus, kurių širdies funkcija sutriko. Pacientus, kuriems atsiranda asimptominių širdies sutrikimų, naudinga būtų tirti dažniau (pvz., kas 6-8 savaites). Jeigu kairiojo skilvelio funkcija vis silpnėja, tačiau jokių simptomų neatsiranda, gydytojas turi apsvarstyti, ar nevertėtų gydymą nutraukti, jeigu klinikinės gydymo Herceptin naudos nėra.

Tęsiama arba atnaujinto gydymo Herceptin saugumas pacientams, kuriems sutriko širdies funkcija, 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 Herceptin 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 Herceptin metu išsivysto simptominis širdies nepakankamumas, jį reikia gydyti standartiniais šiai indikacijai skiriamais vaistiniais preparatais. Daugumos pacientų, kuriems pagrindinių klinikinių tyrimų metu išsivystė širdies nepakankamumas, 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 Herceptin kliniškai buvo naudingas, šis gydymas buvo tęsiamas, o papildomų klinikinių širdies reiškinių nebuvo nustatyta.

Metastazavęs krūties vėžys

MKV sergantiems pacientams Herceptin negalima skirti kartu su antraciklinais.

Be to, antraciklinų jau vartojusiems MKV sergantiems pacientams yra padidėjęs Herceptin sukeliama toksinio poveikio širdžiai pavojus, nors ir jis yra mažesnis negu Herceptin ir antraciklinų vartojant kartu.

Ankstyvasis krūties vėžys

AKV sergantiems pacientams širdies veiklos įvertinimas toks, koks buvo atliktas prieš pradedant gydymą, gydymo metu turi būti kartojamas kas 3 mėnesius bei dar 24 mėnesius nuo paskutiniosios Herceptin dozės kas 6 mėnesius. Chemoterapija, kurios sudėtyje buvo antraciklinų, gydytų pacientų būklę rekomenduojama stebėti ilgiau; jų širdies veiklą reikia įvertinti kasmet iki 5 metų nuo paskutiniosios Herceptin dozės vartojimo arba dar ilgiau, 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 Herceptin klinikinius tyrimus nebuvo įtraukiami, todėl tokiems pacientams gydymas negali būti rekomenduojamas.

Adjuvantinis gydymas

Adjuvantinėmis sąlygomis Herceptin negalima skirti kartu su antraciklinais.

AKV sergantiems pacientams po chemoterapijos, kurios sudėtyje buvo antraciklinų, paskyrus Herceptin (į veną vartojamos farmacinės formos), simptominių ir simptomų nesukeliančių širdies veiklos sutrikimų pasireiškė dažniau, nei tuomet, kai Herceptin buvo skiriamas kartu su chemoterapija docetakseliu ir karboplatina be antraciklinų; taip pat šie sutrikimai buvo sunkesni Herceptin (į veną vartojamos farmacinės formos) skiriant kartu su taksanais, nei tais atvejais, kai jis buvo skiriamas po taksanų vartojimo. Nepriklausomai nuo skirto gydymo režimo, daugelis simptominių širdies sutrikimų pasireiškė per pirmuosius 18 mėnesių. Vieno (BCIRG006) iš atliktų trijų pagrindinių klinikinių tyrimų, kurio stebėjimo trukmės mediana buvo 5,5 metų, metu buvo stebėtas nuolatinis sukauptojo simptominių širdies sutrikimų ar KSIF reiškinių dažnio didėjimas iki 2,37 % tiems pacientams, kuriems po gydymo antraciklinais Herceptin buvo skiriamas kartu su taksanais, lyginant su maždaug 1 % dviejuose palyginamųjų preparatų vartojusiųjų grupėse (kai buvo skiriama antraciklinų su ciklofosfamidu ir vėliau taksano, arba taksano, karboplatinės ir Herceptin).

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

Neoadjuvantinis ir adjuvantinis gydymas

AKV sergantiems pacientams, kuriuos galima gydyti neoadjuvantu ir adjuvantu, Herceptin kartu su antraciklinais galima skirti tik jeigu anksčiau nebuvo taikyta chemoterapija ir tik kartu su nedidelėmis antraciklinų dozėmis, t.y., didžiausia sukauptoji doksorubicino dozė - 180 mg/m², epirubicino - 360 mg/m².

Jeigu neoadjuvantinėmis sąlygomis pacientams yra skiriamas visas nedidelių antraciklino dozių kursas kartu su Herceptin, po chirurginės operacijos papildomos citotoksinės chemoterapijos skirti negalima. Kitais atvejais sprendimą, ar taikyti papildomą citotoksinę chemoterapiją, reikia priimti remiantis individualiais veiksniais.

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

Pagrindinio klinikinio tyrimo MO16432 metu Herceptin buvo skiriamas kartu su neoadjuvantine chemoterapija, kurią sudarė trys doksorubicino vartojimo ciklai (sukauptoji dozė buvo 180 mg/m²). Herceptin vartojusiųjų grupėje simptominių širdies sutrikimų dažnis buvo 1,7 %.

Pagrindinio klinikinio tyrimo BO22227 metu Herceptin buvo skiriamas kartu su neoadjuvantine chemoterapija, kurią sudarė keturi epirubicino vartojimo ciklai (sukauptoji dozė buvo 300 mg/m²), jo metu stebėsenos mediana didesnė, nei 70 mėnesių, širdies nepakankamumo ir stazinio širdies nepakankamumo dažnis gydymo į veną vartojamo Herceptin pogrupyje buvo 0,3 %, o gydymo po oda vartojamo Herceptin pogrupyje - 0,7 %. Pacientams, kurių kūno masė mažesnė (< 59 kg, pats apatinis kūno masės kvartilis), po oda vartojamo Herceptin gydytų pacientų pogrupyje fiksuotos dozės skyrimas su padidėjusiu širdies reiškinių ar reikšmingo KSIF sumažėjimo pavojumi nebuvo susijęs.

Klinikinės patirties su vyresniais kaip 65 metų pacientais yra nedaug.

Su vartojimu susijusios reakcijos

Yra žinoma, kad pasireiškia su vartojimu susijusios reakcijos (VSR) į po oda vartojamos farmacinės formos Herceptin. Norint sumažinti VSR pasireiškimo pavojų, galima taikyti premedikaciją.

Nors ir sunkių VSR, tokių kaip dusulys, hipotenzija, švokštimas, bronchų spazmas, tachikardija, sumažėjęs kraujo įsotinimas deguonimi ir respiracinis distresas, po oda vartojamos farmacinės formos Herceptin klinikinių tyrimų metu nebuvo pastebėta, reikia būti atidiems, nes minėtos reakcijos yra susijusios su į veną vartojamos farmacinės formos vartojimu. Pacientus reikia stebėti dėl VSR 30 minučių po pirmosios injekcijos ir 15 minučių po kiekvienos kitos injekcijos. Vidutinio sunkumo ir sunkius VSR simptomus galima gydyti analgetikais ar antipiretikais, tokiais kaip meperidinas ar paracetamolis, arba antihistamininiais vaistiniais preparatais, tokiais kaip difenhidraminas. Sunkios nepageidaujamos reakcijos į intraveninį Herceptin sėkmingai gydamos taikant palaikomąją terapiją, pvz., skiriant deguonies, beta adrenomimetikų ar 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 VSR pasireiškimo pavojus. Dėl to šiems pacientams Herceptin skirti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Plaučių reiškiniai

Po oda vartojamos farmacinės formos Herceptin rekomenduojama švirkšti atsargiai, nes yra pastebėta su į veną vartojamos farmacinės formos vartojimu jam esant rinkoje susijusių sunkių plaučių funkcijos sutrikimų (žr. 4.8 skyrių). Šie sutrikimai retkarčiais nulėmė mirtį ir gali pasireikšti kaip su infuzija susijusių reakcijų dalis arba vėliau. Be to, yra pastebėta intersticinės plaučių ligos atvejų, įskaitant plaučių infiltratus, ūminio respiracinio distreso sindromą, plaučių uždegimą, 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. Pacientams, kuriuos dėl progresuojančios vėžinės ligos ar kitų ligų komplikacijų ramybės būsenoje kamuoja dusulys, gali kilti didesnis plaučių reiškinių pavojus. Dėl to šiems pacientams Herceptin skirti negalima (žr. 4.3 skyrių). Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl pneumonito išsivystymo, ypač tuos, kurie kartu gydomi taksanais.

Natris

Herceptin vienos dozės sudėtyje yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y., jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Formalių vaistų sąveikos tyrimų neatlikta. Kliniškai reikšmingos Herceptin sąveikos su kitais klinikinių tyrimų metu kartu vartotais vaistiniais preparatais nebuvo stebėta.

Trastuzumabo poveikis kitų priešvėžinių vaistinių preparatų farmakokinetikai

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

Klinikinio tyrimo JP16003 su teigiamą HER-2 turinčiu metastazavusiu KV sirgusiomis japonų moterimis, kuriame buvo viena gydymo Herceptin (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 Herceptin 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 Herceptin arba be jo. Šio subtyrimo rezultatai rodo, kad ekspozicijos biologiškai aktyviais kapecitabino metabolitais (pvz., 5-FU) kartu vartota cisplatina arba kartu vartoti cisplatina ir Herceptin nepaveikė. Vis dėlto vartojant kartu su Herceptin paties kapecitabino koncentracija būdavo didesnė, o pusinis eliminacijos laikas - ilgesnis. Šie duomenys taip pat rodo, kad kartu vartotas kapecitabinas arba kapecitabino ir Herceptin derinys cisplatinos farmakokinetikos nepaveikė.

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

Priešvėžinių vaistinių preparatų poveikis trastuzumabo farmakokinetikai

Japonėms moterims, sirgusioms teigiamą HER-2 rodmenį turinčiu MKV, klinikinio tyrimo JP16003 metu taikant monoterapiją Herceptin (4 mg/kg įsotinamąją ir 2 mg/kg savaitės dozėmis į veną) ir palyginus simuliuotąją trastuzumabo koncentraciją serume su stebėtąja koncentraciją 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 Herceptin ir paklitakselio deriniu, bei dviejų II fazės klinikinių tyrimų, kurių metu HER-2 rodmenį turinčiu MKV sirgusioms moterims buvo taikyta monoterapija Herceptin (W016229 ir MO16982), farmakokinetikos rezultatų palyginimas rodo, kad individuali ir vidutinė mažiausia trastuzumabo koncentracija serume skyrėsi ir atskirame tyrime, ir tarp visų tyrimų, tačiau kartu vartoto paklitakselio aiškaus poveikio trastuzumabo farmakokinetikai nebuvo. Klinikinio tyrimo M77004, kuriame HER2 teigiamą rodmenį turinčiu MKV sirgusios moterys buvo gydytos Herceptin, paklitakselio ir doksorubicino deriniu, metu gautų trastuzumabo FK duomenų palyginimas su klinikinių tyrimų, kurių metu buvo taikoma monoterapija Herceptin (H0649g) arba gydymas Herceptin kartu su antraciklinu ir ciklofosfamidų 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

Vaisinga moteris / Kontracepcija

Vaisingai moteriai reikia patarti naudotis veiksminga kontracepcija gydymo Herceptin metu ir 7 mėnesius po gydymo pabaigos (žr. 5.2 skyrių).

Nėštumas

Poveikio reprodukcijai tyrimai, kurių metu beždžionėms pavianams buvo skirtos iki 25 kartų didesnės dozės negu palaikomoji 2 mg/kg į veną vartojamos farmacinės formos Herceptin dozė žmogui per savaitę, parodė, kad Herceptin vislumui ar vaisiui nepakenkė. Buvo nustatyta, kad ir ankstyvuojų (20-50-ąją nėštumo dienomis), ir vėlyvuojų (120-150-ąją nėštumo dienomis) vaisiaus raidos periodu trastuzumabas prasiskverbė pro placentą. Ar Herceptin gali paveikti reprodukcinę funkciją, nėra žinoma. Kadangi poveikio reprodukcijai tyrimai su gyvūnais ne visuomet numato poveikį žmogui, reikia vengti skirti Herceptin nėščioms moterims, nebent laukiama nauda motinai nusvertų galimą pavojų vaisiui.

Vaistinių preparatą pateikus į rinką yra pastebėta Herceptin vartojusių nėščių moterų vaisiaus inkstų augimo sutrikimo ir (arba) sutrikusios jų funkcijos atvejų, susijusių su oligohidramnionu, kai kurie iš jų buvo susiję su mirtimi nulėmusia vaisiaus plaučių hipoplazija. Pastojusias moteris reikia informuoti apie galimą žalingą poveikį vaisiui. Jeigu Herceptin gydoma nėščioji arba jeigu pacientė pastoja gydymo Herceptin metu ar per 7 mėnesius po paskutiniosios Herceptin dozės pavartojimo, jos būklę turėtų atidžiai stebėti įvairių sričių gydytojai.

Žindymas

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

Vaisingumas

Duomenų apie vaisingumą nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Herceptin daro nedidelę įtaką gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių). Gydymo Herceptin metu gali pasireikšti svaigulys ir mieguistumas (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems atsirado su injekcija susijusių simptomų (žr. 4.4 skyrių), reikia patarti, kad nevairuotų ir nevaldytų mechanizmų, kol šie simptomai išnyks.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vartojant Herceptin (į veną vartojama arba po oda vartojama farmacinė forma) pasireiškusios sunkiausios ir (arba) dažniausios nepageidaujamos reakcijos iki šiol yra toksinis poveikis širdžiai, su

vartojimu susijusios reakcijos, toksinis poveikis kraujodarai (ypač neutropenija), infekcijos ir nepageidaujamos plaučių reakcijos.

Po oda vartojamos farmacinės formos Herceptin saugumo pobūdis (vertintas 298 ir 297 pacientams, gydytiems, atitinkamai, į veną vartojama ir po oda vartojama farmacinėmis formomis), nustatytas pagrindinio klinikinio tyrimo metu, praktiškai buvo panašus į žinomą į veną vartojamos farmacinės formos preparato saugumo pobūdį.

Sunkūs nepageidaujami reiškiniai (apibrėžiami pagal Nacionalinio vėžio instituto Bendruosius nepageidaujamų reiškinų terminologijos kriterijus (angl. *NCI CTCAE* laipsnis ≥ 3) versija 3.0) tarp abiejų Herceptin farmacinių formų pasiskirstė vienodai (52,3 % vartojusiųjų į veną ir 53,5 % vartojusiųjų po oda vartojamą farmacinę formą).

Kai kurie nepageidaujami reiškiniai ar reakcijos vartojant fiksuotos dozės po oda vartojamos farmacinės formos preparatą buvo pastebėti dažniau:

- Sunkūs nepageidaujami reiškiniai (iš kurių dauguma buvo nustatyta, nes pacientai buvo gydomi stacionare arba jų gydymas ligoninėje buvo pratęstas): 14,1 % vartojusiųjų į veną vartojamos farmacinės formos preparatą ir 21,5 % vartojusiųjų po oda vartojamos farmacinės formos preparatą. Sunkių nepageidaujamų reiškinų dažnių skirtumas tarp farmacinių formų buvo daugiausia dėl infekcijos su neutropenija ar be jos (4,4 %, lyginant su 8,1 %) ir širdies reiškiniais (0,7 %, lyginant su 1,7 %).
- Pooperacinės žaizdos infekcijos (sunkios ir (arba) pavojingos): 1,7 % vartojusiųjų į veną vartojamos farmacinės formos preparatą ir 3,0 % vartojusiųjų po oda vartojamos farmacinės formos preparatą.
- Su vartojimu susijusios reakcijos gydymo fazės metu: 37,2 % vartojusiųjų į veną vartojamos farmacinės formos preparatą ir 47,8 % vartojusiųjų po oda vartojamos farmacinės formos preparatą.
- Hipertenzija: 4,7 % vartojusiųjų į veną vartojamos farmacinės formos preparatą ir 9,8 % vartojusiųjų po oda vartojamos farmacinės formos preparatą.

Nepageidaujamų reakcijų į intraveninę farmacinę formą sąrašas lentelėje

Šiame skyriuje naudojamos tokios nepageidaujamų reiškinų 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 nepageidaujamas poveikis išvardintas mažėjančio sunkumo tvarka.

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

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

1 lentelė. Pagrindinių klinikinių tyrimų metu ir po registravimo pastebėtas nepageidaujamas poveikis į veną vartojant vieną Herceptin arba kartu su chemoterapija (N = 8386)

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 nepatikslingi 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 (leukopenija)	Labai dažni
	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

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
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
	⁺ 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

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
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
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Burnos sausmė	Dažni
	Kepenų ląstelių pažeidimas	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 eritrodizestezijos 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	Sąnarių 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

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija	Labai dažni
	Krūtinės ląstos skausmas	Labai dažni
	Šaltkrėtis	Labai dažni
	Nuovargis	Labai dažni
	I gripą panašūs simptomai	Labai dažni
	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 vaistais po gydymo antraciklinais ir skiriant su taksanais

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Širdies funkcijos sutrikimas

Stazinis širdies nepakankamumas (II-IV klasės pagal NYHA) yra dažna nepageidaujama reakcija į Herceptin. Ji yra susijusi su mirtina baigtimi. Herceptin 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).

Trijuose pagrindiniuose AKV klinikiniuose tyrimuose, kurių metu kartu su chemoterapija buvo skiriama į veną vartojamo Herceptin adjuvanto, 3 ar 4 laipsnio širdies funkcijos sutrikimų (tiksliau simptominio stazinio širdies nepakankamumo) pasireiškimo dažnis pacientams, kuriems buvo skiriama tik chemoterapija, ir pacientams, kuriems po taksano vartojimo į veną buvo lašinamas Herceptin (0,3 - 0,4 %), buvo panašus. Šių sutrikimų dažnis buvo didžiausias tiems pacientams, kuriems Herceptin į veną buvo skiriamas kartu su taksanu (2,0 %). Gydymo neoadjuvantinėmis sąlygomis skiriamo Herceptin ir mažų antraciklinų dozių deriniu patirties yra nedaug (žr. 4.4 skyrių).

Kai Herceptin 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) SSN dažnis 1 metų gydymo Herceptin grupėje buvo 0,8 %, o lengvo simptominio ir besimptomio kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimo dažnis buvo 4,6 %.

Pasveikimas po sunkaus SSN (apibrėžiama kaip po buvusio reiškinio nustatomi iš eilės ne mažiau kaip du KSIF rodmenys ≥ 50 %) buvo akivaizdus 71,4 % Herceptin 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 Herceptin.

Pagrindinių į veną vartojamo Herceptin 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 Herceptin kartu su antraciklinu ir ciklofosfamidų 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 SSN dažnis į veną vartojamos farmacinės formos Herceptin 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.

Su vartojimu susijusios reakcijos, padidėjęs jautrumas

Herceptin klinikinių tyrimų metu buvo stebėtos su vartojimu susijusios reakcijos (VSR) ar padidėjusio jautrumo reakcijos, tokios kaip šaltkrėtis ir (arba) karščiavimas, dusulys, hipotenzija, gargimas, bronchų spazmas, tachikardija, sumažėjęs kraujo įsotinimas deguonimi, respiracinis distresas, išbėrimas, pykinimas, vėmimas bei galvos skausmas (žr. 4.4 skyrių). Visų laipsnių VSR dažnis įvairiuose tyrimuose skyrėsi priklausomai nuo indikacijos, duomenų rinkimo metodologijos bei nuo to, ar trastuzumabas būdavo skiriamas kartu su chemoterapija, ar vienas.

Yra pastebėti pavieniai anafilaktoidinių reakcijų atvejai.

Toksinis poveikis kraujodarai

Febrili neutropenija, leukopenija, anemija, trombocitopenija ir neutropenija pasireiškė labai dažnai. Hipoprotrombinemijos pasireiškimo dažnis nežinomas. Neutropenijos pavojus gali šiek tiek padidėti po gydymo antraciklinais skiriant trastuzumabo kartu su docetakseliu.

Plaučių reiškiniai

Nustatyta su Herceptin vartojimu susijusių sunkių nepageidaujamų plaučių reakcijų, 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).

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų į po oda vartojamos farmacinės formos preparatą apibūdinimas

Su vartojimu susijusios reakcijos

Pagrindinio klinikinio tyrimo metu visų laipsnių VSR dažnis į veną vartojamos farmacinės formos Herceptin grupėje buvo 37,2 %, o po oda vartojamos farmacinės formos Herceptin grupėje buvo 47,8 %; sunkios 3-iojo laipsnio reakcijos gydymo fazės metu buvo pastebėtos atitinkamai 2,0 % ir 1,7 % šių pacientų, o sunkių 4-ojo ar 5-ojo laipsnio reakcijų nepastebėta. Visos sunkios VSR į po oda vartojamos farmacinės formos Herceptin pasireiškė chemoterapijos metu. Dažniausia sunki reakcija buvo padidėjęs jautrumas vaistui.

Sisteminės reakcijos buvo padidėjęs jautrumas, hipotenzija, tachikardija, kosulys ir dusulys. Vietinės reakcijos buvo eritema, niežulys, edema bei injekcijos vietos išbėrimas ir skausmas.

Infekcijos

Sunkių infekcijų (3-iojo ir didesnio laipsnio pagal NCI CTCAE) dažnis į veną vartojamos farmacinės formos Herceptin grupėje buvo 5,0 %, o po oda vartojamos farmacinės formos Herceptin grupėje - 7,1 %.

Sunkių infekcijų (iš kurių dauguma buvo nustatyta, nes pacientai buvo gydomi stacionare arba jų gydymas ligoninėje buvo pratęstas) dažnis į veną vartojamos farmacinės formos Herceptin grupėje buvo 4,4 %, o po oda vartojamos farmacinės formos Herceptin grupėje - 8,1 %. Skirtumas tarp farmacinių formų daugiausia buvo stebėtas adjuvantinio gydymo fazės metu (monoterapijos) metu ir buvo daugiausia dėl pooperacinės žaizdos infekcijų, tačiau pasitaikė ir įvairių kitų infekcijų, tokių kaip kvėpavimo takų infekcijos, ūminis pielonefritas ir sepsis. Į veną vartojamo Herceptin grupėje jos išnyko vidutiniškai per 13 dienų, o po oda vartojamo Herceptin grupėje išnyko vidutiniškai per 17 dienų.

Padidėjusio kraujospūdžio reiškiniai

Pagrindinio klinikinio tyrimo BO22227 metu visų laipsnių hipertenzija po oda vartojamos farmacinės formos Herceptin grupėje buvo pastebėta daugiau nei dvigubai dažniau (dažnis į veną vartojamos farmacinės formos Herceptin grupėje buvo 4,7 %, o po oda vartojamos farmacinės formos Herceptin grupėje - 9,8%), taip pat pacientų, kuriems pasireiškė sunkūs (3-iojo ir didesnio laipsnio pagal NCI CTCAE) reiškiniai, dalis buvo didesnė (dažnis į veną vartojamo Herceptin grupėje buvo < 1 %, o po oda vartojamos farmacinės formos Herceptin grupėje - 2,0 %). Visi, išskyrus vieną, pacientai, kuriems buvo pastebėta sunki hipertenzija, prieš įtraukiant juos į šį tyrimą jau sirgo hipertenzija. Kai kurie iš minėtų sunkių reiškinų įvyko injekcijos dieną.

Imunogeniškumas

AKV gydymo neoadjuvantu ir adjuvantu metu klinikiniame tyrime (BO22227), kur stebėsenos mediana didesnė nei 70 mėnesių 10,1 % (30 iš 296) pacientų, gydytų į veną vartojamo Herceptin, ir 15,9 % (47 iš 295) pacientų, gydytų po oda iš flakono švirkščiamo Herceptin, susidarė antikūnų prieš trastuzumabą. 2 iš 30 Herceptin į veną gydytų pacientų grupės ir 3 iš 47 pacientų grupės, gydytų po oda iš flakono švirkščiamo Herceptin, bandiniuose, paimtuose po gydymo pradžios, buvo aptikti neutralizuojantieji prieš trastuzumabą nukreipti antikūnai. Antikūnų prieš pagalbinę medžiagą hialuronidazę (rHuPH20) susidarė 21,0 % po oda vartojamo Herceptin gydytų pacientų.

Šių antikūnų klinikinė svarba nėra žinoma. Minėti antikūnai nepaveikė neigiamai į veną vartojamo Herceptin arba po oda vartojamo Herceptin farmakokinetikos, veiksmingumo (apibrėžiamo kaip patologiniu tyrimu nustatomas visiškas atsakas (angl. *pCR*)), išgyvenamumo be nepageidaujamų reiškinių (angl. event free survival - EFS) ir saugumą, apibrėžiamo kaip su vartojimu susijusių reakcijų atsiradimas (VSRA).

Rizikos mažinimo priemonės, suderintos su ES rizikos valdymo planu, yra išdėstytos 4.4 skyriuje.

Gydymo Herceptin į veną keitimas gydymu Herceptin po oda arba atvirkščiai

Klinikinio tyrimo MO22982 metu buvo tirtas gydymo Herceptin į veną keitimas gydymu Herceptin po oda, o pagrindinis tyrimo tikslas buvo įvertinti paciento teikiamą pirmenybę trastuzumabo vartojimo būdai - arba į veną, arba po oda. Šio dviejų grupių, kryžminio klinikinio tyrimo metu 2 kohortos (vienoje po oda buvo vartojamas vaistinis preparatas, esantis flakone, o kitoje - po oda buvo skiriamas vaistinis preparatas, esantis įleidimo sistemoje) iš 488 pacientų buvo sudarytos atsitiktine tvarka paskiriant vieną iš dviejų skirtingų gydymo schemų, susidedančių iš Herceptin dozės kas tris savaites (į veną (1-4-asis ciklai) → po oda (5-8-asis ciklai) arba po oda (1-4-asis ciklai) → į veną (5-8-asis ciklai)). Pacientai buvo arba dar negydyti Herceptin į veną (20,3 %), arba jau gydyti Herceptin į veną (79,7 %). Taikant seką į veną → po oda (sujungtos kohortos vartojant po oda vaistinį preparatą, esantį flakone ir įleidimo sistemoje), aprašyti nepageidaujamų reiškinių (visų rūšių) dažniai: prieš gydymo keitimą (1-4 ciklų metu) - 53,8 %, po gydymo pakeitimo (5-8 ciklų metu) - 56,4 %; taikant seką po oda → į veną (sujungtos kohortos vartojant po oda vaistinį preparatą, esantį flakone ir įleidimo sistemoje), aprašyti nepageidaujamų reiškinių (visų rūšių) dažniai: prieš gydymo keitimą - 65,4 %, po gydymo pakeitimo - 48,7 %.

Prieš gydymo keitimą (1-4 ojo ciklų metu) sunkių nepageidaujamų reiškinių dažnis, 3-iojo laipsnio nepageidaujamų reiškinių ir gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo mažas (< 5 %) ir panašus į dažnį, pakeitus gydymą (5-8-ojo ciklų metu). 4-ojo arba 5-ojo laipsnio nepageidaujamų reiškinių nepastebėta.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Sušvirkštus ne didesnes kaip 960 mg vienkartinės po oda vartojamos farmacinės formos Herceptin dozes, nepageidajamų poveikių nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L01FD01.

Po oda vartojamos farmacinės formos Herceptin sudėtyje yra rekombinantinės žmogaus hialuronidazės (rHuPH20), kuri yra fermentas, didinantis po oda kartu vartojamų vaistinių preparatų sklaidą ir absorbciją.

Trastuzumabas – tai rekombinantiniai humanizuoti IgG1 monokloniniai antikūnai prieš žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptorių 2 (HER2). Padidėjusi HER2 raiška yra stebima 20-30 % pirminių krūties vėžiu sergančių pacientų. Tyrimai rodo, kad krūties vėžiu sergantys pacientai, kurių navikų HER2 raiška padidėjusi, išgyvenamumas iki ligos progresavimo yra trumpesnis, lyginant su pacientais, kurių navikų HER2 raiška nepadidėjusi. Ląstelių išorėje esantis receptoriaus domenas (ECD, p105) gali atitrūkti ir cirkuliuoti kraujyje, todėl serumo mėginiuose jį galima nustatyti.

Veikimo mechanizmas

Trastuzumabas, pasižymėdamas dideliu afinitetu ir specifiškumu, jungiasi prie IV domeno dalies, t.y., prie greta membranos esančios HER2 ekstraląstelinio domeno srities. Prie HER2 prisijungęs trastuzumabas slopina nuo ligando nepriklausomą HER2 signalo perdavimą ir tokiu būdu neįvyksta jo ekstraląstelinio domeno proteolizinis skilimas, kuris yra HER2 aktyvavimo mechanizmas. *In vitro* ir su gyvūnais atliktais tyrimais įrodyta, kad dėl tokio poveikio trastuzumabas slopina žmogaus navikų ląstelių, kurių padidėjusi HER2 raiška, proliferaciją. Be to, trastuzumabas yra stiprus nuo antikūnų priklausomo ląstelinio citotoksiškumo (angl. ADCC) mediatorius. Tyrimais *in vitro* įrodyta, kad trastuzumabo perduodamas ADCC labiau veikia tas vėžio ląsteles, kurių HER2 raiška yra padidėjusi, nei tas, kurių HER2 raiška nepadidėjusi.

Padidėjusios HER2 raiškos ar HER2 geno amplifikacijos nustatymas

Padidėjusios HER2 raiškos ar HER2 geno amplifikacijos nustatymas sergant krūties vėžiu

Herceptin galima skirti tik tiems pacientams, kurių navikų HER2 raiška padidėjusi arba yra HER2 geno amplifikacija, kaip nustatyta tiksliai ir validuotu tyrimu. Padidėjusią HER2 raišką būtina nustatyti fiksuotų naviko blokų imunohistocheminiu tyrimu (IHC) (žr. 4.4 skyrių). HER2 geno amplifikacija turi būti nustatyta naudojant fluorescuojančios *in situ* hibridizacijos (FISH) arba fiksuotų naviko blokų chromogeninės *in situ* hibridizacijos (CISH) metodus. Gydyti Herceptin galima tik tuos pacientus, kurių HER2 raiška yra labai padidėjusi - tiriant IHC metodu apibūdinama 3+ balu arba kai FISH ar CISH mėginys yra teigiamas.

Siekiant, kad rezultatai būtų tikslūs ir pasikartojantys, tyrimus būtina atlikti specializuotoje laboratorijoje, galinčioje užtikrinti tyrimų procedūrų validavimą.

Rekomenduojama IHC mėginių nusidažymo vertinimo sistema pateikiama 2 lentelėje.

2 lentelė. Rekomenduojama IHC mėginių nusidažymo vertinimo sistema

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

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

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

Visas instrukcijas, kaip atlikti ir interpretuoti tyrimus, žiūrėkite patvirtintų FISH ir CISH tyrimų pakuotėse esančiuose lapeliuose. Galima taip pat taikyti oficialias HER2 tyrimo rekomendacijas.

Taikant bet kurį kitą metodą, kuriuo galima įvertinti 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+) padidėjusią HER2 raišką nuo labai padidėjusios (atitinkančią 3+).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Metastazavęs krūties vėžys

Farmacinė forma, skirta vartoti į veną

Klinikinių tyrimų metu Herceptin monoterapija yra taikyta MKV sergantiems pacientams, kurių navikų HER2 raiška buvo padidėjusi ir kurių metastazavusi liga vieną kartą ar daugiau nesėkmingai buvo gydyta chemoterapiniais vaistais.

Herceptin taip pat buvo skiriamas kartu su paklitakseliu arba docetakseliu pacientams, kurių metastazavusi liga dar nebuvo gydyta chemoterapiniais vaistais. Pacientai, kuriems prieš tai buvo taikyta antraciklino adjuvanto chemoterapija, buvo gydomi paklitakseliu (175 mg/m² dozė sulašinama per 3 valandas) kartu su Herceptin arba be jo. Pagrindinio klinikinio tyrimo metu gydant docetakselio (100 mg/m² sulašinama per 1 valandą) ir Herceptin deriniu arba vienu docetakseliu, 60 % pacientų prieš tai buvo taikyta antraciklino adjuvanto chemoterapija. Pacientai Herceptin buvo gydomi iki ligos progresavimo.

Herceptin ir paklitakselio derinio veiksmingumas pacientams, kuriems prieš tai netaikytas adjuvantinis gydymas antraciklinais, netirtas. Vis dėlto Herceptin ir docetakselio derinys pacientams buvo veiksmingas, nežiūrint to, ar jiems prieš tai buvo ar nebuvo skirtas adjuvantinis gydymas antraciklinais.

Siekiant atrinkti pacientus, kurie galėjo būti įtraukiami į pagrindinius klinikinius Herceptin monoterapijos arba Herceptin ir 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 klinikiniai audinių tyrimai, atlikti centrinėje laboratorijoje, vertinti naudojant 0 – 3+ balų sistemą. Pacientai, kurių audinio dažymasis įvertintas 2+ arba 3+ balais, į klinikinius tyrimus buvo įtraukti, o tie, kurių audinio dažymasis įvertintas 0 arba 1+ balu, – neįtraukti. Daugiau nei 70 % į klinikinius tyrimus įtrauktų pacientų padidėjusi raiška buvo įvertinta 3+ balu. Gauti duomenys rodo, kad vaisto poveikis buvo geresnis tiems pacientams, kurių HER2 raiška buvo labiau padidėjusi (3+).

Gydymo docetakselio ir Herceptin deriniu arba vien docetakseliu pagrindinių klinikinių tyrimų metu svarbiausias metodas teigiamai HER2 raiškai nustatyti buvo imunohistocheminis tyrimas. Mažesnioji pacientų dalis buvo tirta naudojant fluorescencijos *in situ* hibridizaciją (FISH). 87 % į šį klinikinį tyrimą įtrauktų pacientų HER2 raiška buvo įvertinta IHC3+, o 95 % pacientų – įvertinta IHC3+ ir (arba) teigiamu FISH mėginio rezultatu.

Metastazavusio krūties vėžio gydymas Herceptin vartojant vieną kartą per savaitę
Monoterapijos ir sudėtinio gydymo veiksmingumo rezultatai yra apibendrinti 3 lentelėje.

3 lentelė. Monoterapijos ir sudėtinio gydymo veiksmingumo rezultatai

Rodmuo	Monoterapija	Sudėtinis gydymas			
	Herceptin ¹	Herceptin + paklitakselis ²	Paklitakselis ²	Herceptin + docetakselis ³	Docetakselis ³
	N = 172	N = 68	N = 77	N = 92	N = 94
Atsako dažnis (95 % PI)	18 % (13 - 25)	49 % (36 - 61)	17 % (9 - 27)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Atsako trukmės mediana (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)
Išgyvenamumo mediana (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 (ketinimo gydyti), 24 mėnesių duomenys

Gydymas Herceptin ir anastrozolo deriniu

Herceptin ir anastrozolo derinio skyrimas pirmos eilės gydymui buvo tirtas su menopauzėje gyvenančiomis ir metastazavusiu krūties vėžiu sergančiomis pacientėmis, kurių HER2 raiška padidėjusi ir hormono receptoriaus (t.y. estrogeno receptoriaus (ER) ir (arba) progesterono receptoriaus (PER)) mėginys teigiamas. Herceptin ir anastrozolo deriniu, lyginant su vienu anastrozolu, gydytų pacienčių išgyvenamumas iki ligos progresavimo pailgėjo du kartus (iki 4,8 mėnesio, lyginant su 2,4 mėnesio). Vartojant minėtą derinį pagerėjo ir kiti parametrai: bendrasis atsakas (16,5 %, lyginant su 6,7 %), klinikinės naudos laipsnis (42,7 %, lyginant su 27,9 %), laikas iki ligos progresavimo (4,8 mėnesio, lyginant su 2,4 mėnesio). Laikas iki atsako pasireiškimo ir atsako trukmė abiejų grupių pacientams nesiskyrė. Deriniu gydytų pacientų bendrojo išgyvenamumo mediana

pailgėjo 4,6 mėnesio. Skirtumas buvo statistiškai nereikšmingas, tačiau daugiau negu pusė vienu anastrozolu gydytų pacientų, pradėjus ligai progresuoti, perėjo į grupę, kuri buvo gydyta Herceptin turinčiu režimu.

Metastazavusio krūties vėžio gydymas Herceptin vartojant kas tris savaites

Nepalyginamųjų klinikinių monoterapijos ir sudėtinio gydymo tyrimų veiksmingumo rezultatai yra apibendrinti 4 lentelėje.

4 lentelė. Nepalyginamųjų klinikinių monoterapijos ir sudėtinio gydymo tyrimų veiksmingumo rezultatai

Rodmuo	Monoterapija		Sudėtinis gydymas	
	Herceptin ¹ N = 105	Herceptin ² N = 72	Herceptin + paklitakselis ³ N = 32	Herceptin + docetakselis ⁴ N = 110
Atsako dažnis (95 % PI)	24 % (15 - 35)	27 % (14 - 43)	59 % (41-76)	73 % (63-81)
Atsako 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)
Vidutinis LIP (mėnesiai) (95 % PI)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11-16)
Išgyvenamumo mediana (mėnesiai) (95 % PI)	ne	ne	ne	47,3 (32-ne)

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

1. Tyrimas WO16229: įsotinamoji dozė 8 mg/kg, paskui kas 3 savaites po 6 mg/kg
2. Tyrimas MO16982: įsotinamoji 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 Herceptin ir paklitakselio deriniu gydytiems pacientams buvo reikšmingai mažesnis, lyginant su gydytaisiais vienu paklitakseliu (21,8 % ir 45,7 %; $p = 0,004$). Didesnei daliai Herceptin ir paklitakselio deriniu gydytų pacientų liga išplito į centrinę nervų sistemą, lyginant su gydytaisiais vienu paklitakseliu (12,6 % ir 6,5 %; $p = 0,377$).

Ankstyvojo krūties vėžio adjuvantinis gydymas

Farmacinė forma, skirta vartoti į veną

Ankstyvasis krūties vėžys apibrėžiamas kaip nemetastazavusi pirminė invazinė krūties karcinoma. Herceptin buvo tirtas adjuvantinio gydymo sąlygomis 4 didelės apimties, daugiacentrių, atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų metu.

- Klinikinis tyrimas BO16348 buvo skirtas palyginti vienerius metus su dviem metais kas tris savaites vartoto Herceptin poveikį su pacientų stebėjimo rezultatais, tiriant ankstyvuojančią krūties vėžiu sirgusius pacientus, kurių HER2 mėginys buvo teigiamas ir kuriems jau buvo atlikta operacija, taikyta nustatyta chemoterapija ir radioterapija (jei taikyta). Buvo atliktas Herceptin dvejų metų gydymo palyginimas su vieneriais metais. Herceptin vartoti atrinktiems pacientams buvo skirta pradinė įsotinamoji 8 mg/kg dozė, po jos - 6 mg/kg dozės kas tris savaites vienerius metus taip pat ir dvejus metus gydytiems.

- NSABP B-31 ir NCCTG N9831 tyrimai (jų duomenys buvo analizuoti kartu) buvo skirti ištirti klinikinę gydymo Herceptin ir paklitakselio deriniu, skiriant jį po chemoterapijos doksorubicinu ir ciklofosfamidų (AC chemoterapijos) naudą; be to, NCCTG N9831 tyrimo metu taip pat buvo tiriamas Herceptin poveikis ankstyvuojų krūties vėžiu sergantiems operuotiems pacientams, kurių HER2 rodmuo yra teigiamas, jo paskyrus po chemoterapijos doksorubicinu ir ciklofosfamidų ir vėliau paklitakseliu (AC→P chemoterapijos).
- BCIRG 006 tyrimas buvo skirtas ištirti gydymo Herceptin ir docetakselio deriniu poveikį arba po AC chemoterapijos, arba kartu su docetakseliu ir karboplatina ankstyvuojų krūties vėžiu sergantiems operuotiems pacientams, kurių HER2 rodmuo yra teigiamas.

BO16348 tyrimo metu ankstyvasis krūties vėžys buvo apibrėžiamas kaip operuotina, pirminė, invazyvi krūties adenokarcinoma, išplitusi į pažasties limfmazgius arba neišplitusi, jeigu navikas buvo ne mažesnio kaip 1 cm skersmens.

Jungtinėje klinikinių tyrimų NSABP B-31 ir NCCTG N9831 duomenų analizėje AKV buvo apibrėžiamas kaip operuotinas moterų krūties vėžys, kurioms yra padidėjusi rizika, t. y., nustatytas teigiamas HER2 rodmuo ir vėžys išplitęs į pažasties limfmazgius, arba kai nustatytas teigiamas HER2 rodmuo ir vėžys nebuvo išplitęs į pažasties limfmazgius, bet buvo kitų didelę riziką rodančių požymių (naviko dydis > 1 cm ir ER mėginys neigiamas, arba naviko dydis > 2 cm, nepriklausomai nuo hormono receptoriaus tyrimo rezultato).

Klinikinio tyrimo BCIRG 006 metu teigiamą HER2 rodmenį turintis AKV buvo apibūdinamas kaip į limfmazgius išplitęs vėžys arba didelę riziką turintiems pacientams į limfmazgius neišplitęs vėžys, t.y., kai limfmazgiai nepažeisti (pN0), bet buvo nustatomas bent vienas iš toliau išvardytų veiksnių: naviko dydis 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 po stebėsenos laikotarpių, kurių mediana 12 mėnesių* ir 8 metai**, gauti veiksmingumo rezultatai yra susumuoti 5 lentelėje.

5 lentelė. Klinikinio tyrimo BO16348 veiksmingumo rezultatai

Parametras	Stebėsenos mediana 12 mėnesių		Stebėsenos mediana 8 metai	
	Stebėjimas N = 1693	Herceptin 1 metai N = 1693	Stebėjimas N = 1697***	Herceptin 1 metai N = 1702***
Išgyvenamumas be ligos				
- reiškinių patyrusių pacientų skaičius	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- reiškinių nepatyrusių pacientų skaičius	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
P-vertė, lyginant su Stebėjimu	< 0,0001		< 0,0001	
Rizikos santykis, lyginant su Stebėjimu	0,54		0,76	
Išgyvenamumas be ligos atkryčio				
- reiškinių patyrusių pacientų skaičius	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- reiškinių nepatyrusių pacientų skaičius	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
P-vertė, lyginant su Stebėjimu	< 0,0001		< 0,0001	
Rizikos santykis, lyginant su Stebėjimu	0,51		0,73	
Išgyvenamumas be atokios ligos				
- reiškinių patyrusių pacientų skaičius	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- reiškinių nepatyrusių pacientų skaičius	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
P-vertė, lyginant su Stebėjimu	< 0,0001		< 0,0001	
Rizikos santykis, lyginant su Stebėjimu	0,50		0,76	
Bendrasis išgyvenamumas (mirtis)				
- reiškinių patyrusių pacientų skaičius	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- reiškinių nepatyrusių pacientų skaičius	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (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 iš anksto numatytą statistinę ribą

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

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

Šie veiksmingumo rezultatai, gauti tarpinės veiksmingumo analizės metu, peržengė protokolą iš anksto numatytą vienerių gydymo Herceptin 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 %) Herceptin vartojusiųjų grupės naudai.

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

Šioje galutinėje analizėje gydymo Herceptin 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 %).

Klinikinių tyrimų NSABP B-31 ir NCCTG N9831 metu Herceptin kartu su paklitakseliu buvo skiriami po AC chemoterapijos.

Doksorubicino ir ciklofosfamido buvo skiriama kartu, kaip nurodyta toliau:

- doksorubicino 60 mg/m² dozė sušvirkščiama iškart į veną kas 3 savaites 4 ciklus;
- ciklofosfamido 600 mg/m² dozė sulašinama į veną per 30 minučių kas 3 savaites 4 ciklus.

Paklitakselio kartu su Herceptin buvo skiriama kaip nurodyta toliau:

- paklitakselio 80 mg/m² dozė sulašinama į veną infuzijos būdu vieną kartą per savaitę 12 savaitių
- arba
- paklitakselio 175 mg/m² dozė sulašinama 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 6 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.

6 lentelė. Klinikinių tyrimų NSAPB B31 ir NCCTG N9831 duomenų jungtinės analizės veiksmingumo rezultatų, gautų atlikus galutinę IBL analizę*, santrauka

Rodmuo	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	Rizikos santykis lyginant su AC→P (95 % PI) p reikšmė
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo Pacientų, kurių liga progresavo, skaičius (%)	261 (15,5)	133 (8)	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
Mirtis (bendrojo išgyvenamumo reiškinys) Mirusių pacientų skaičius	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p=0,014

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

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

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

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

Po stebėjimo laikotarpio, kurio mediana 3,5-3,8 metų, atnaujinus saugumo duomenis ir kartu atlikus išgyvenamumo be ligos analizę pakartotinai patvirtinta, kad naudos dydis išlieka, kaip ir atlikus galutinę išgyvenamumo be ligos analizę. Nepaisant to, kad persikryžiuojančių grupių būdu Herceptin buvo skiriama ir palyginamųjų preparatų vartojusiųjų grupėje, prie chemoterapijos paklitakseliu pridėjus Herceptin ligos recidyvo rizika sumažėjo 52 %. Nustatyta, kad prie chemoterapijos paklitakseliu pridėjus Herceptin, taip pat 37 % sumažėjo mirtingumo rizika.

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

Klinikinių tyrimų NSAPB B31 ir NCCTG N9831 duomenų jungtinės analizės galutiniai BI rezultatai yra apibendrinti 7 lentelėje.

7 lentelė. Galutinė bendrojo išgyvenamumo analizė, paimta iš klinikinių tyrimų NSAPB B31 ir NCCTG N9831 duomenų jungtinės analizės

Rodmuo	AC→P (N = 2032)	AC→PH (N = 2031)	p-reikšmė, lyginant su AC→P	Rizikos santykis, lyginant su AC→P (95 % PI)
Mirtis (BI įvykis) Įvykį patyrusių pacientų skaičius (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

A - doksorubicinas; C - ciklofosfamidai; 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 Herceptin. 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.

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

Docetakselis buvo skiriamas, 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.

Herceptin buvo skiriamas kas savaitę kartu su chemoterapija ir vėliau kas 3 savaites, iš viso 52 savaites.

Klinikinio tyrimo BCIRG 006 metu gauti veiksmingumo rezultatai yra apibendrinti 8 ir 9 lentelėse. Pacientų, kuriems taikyta AC→D chemoterapija, stebėjimo trukmės mediana buvo 2,9 metų, o pacientų, kuriems taikyta arba AC→DH, arba DCarbH chemoterapija – 3,0 metų.

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

Rodmuo	AC→D (n = 1073)	AC→DH (n = 1074)	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 = pasikliautinasis intervalas

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

Rodmuo	AC→D (n = 1073)	DCarbH (n = 1074)	Rizikos santykis lyginant su AC→D (95 % PI)
Išgyvenamumas be ligos 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 = pasikliautinis intervalas

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

Klinikinio tyrimo BCIRG 006 duomenimis, 213 iš 1075 DCarbH (TCH) grupės pacientų, 221 iš 1074 AC→DH (AC→TH) grupės pacientų ir 217 iš 1073 AC→D (AC→T) grupės pacientų Karnofsky fizinės būklės rodiklis buvo 90 arba mažesnis (t. y., arba 80, arba 90). Išgyvenamumo be ligos požiūriu šių pogrupių pacientams naudos nepastebėta (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 klinikinių tyrimų NSABP B-31/NCCTG N9831* ir BCIRG006 analizės duomenis. Yra bendrai išanalizuoti išgyvenamumo be ligos bei simptominių širdies reiškinių duomenys, jų santrauka pateikta 10 lentelėje.

10 lentelė. *Post-hoc* žvalgomosios analizės rezultatai, apjungiant klinikinių tyrimų NSABP B-31/NCCTG N9831* ir BCIRG006 išgyvenamumo bei ligos bei simptominių širdies reiškinių duomenis

	AC→PH (lyginant su AC→P) (NSABP B-31 ir NCCTG N9831)*	AC→DH (lyginant su AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (lyginant su AC→D) (BCIRG 006)
Pirminė veiksmingumo analizė IBL rizikos santykiai (95 % PI) p reikšmė	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Ilgalaikė stebimoji veiksmingumo analizė** IBL rizikos santykiai (95 % PI) p reikšmė	0,61 (0,54; 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p = 0,0011
<i>Post-hoc</i> žvalgomoji analizė su IBL ir simptominių širdies reiškinių atvejais Ilgalaikė stebėsena** Rizikos santykiai (95 % PI)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: doksorubicinas; C: ciklofosfamidai; 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 AC→D abiejuose atšakose ilgalaikės stebėsenos trukmės mediana buvo 10,3 metų (svyravo nuo 0,0 iki 12,6), DCarbH atšakoje – 10,3 metų (svyravo nuo 0,0 iki 13,1), ir AC→DH grupėje – 10,4 metų (svyravo nuo 0,0 iki 12,7).

Ankstyvojo krūties vėžio gydymas (neoadjuvantinis – adjuvantinis)

Farmacinė forma, skirta vartoti į veną

Iki šiol nėra duomenų, kartu su adjuvantine chemoterapija skiriamo Herceptin veiksmingumą palyginančių su neoadjuvantu-adjuvantu sąlygomis vartojamo Herceptin veiksmingumu.

Norint ištirti gydymą neoadjuvantu ir adjuvantu sąlygomis, buvo atliktas daugiacentris, atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas MO16432, kurio metu tirtas Herceptin ir neoadjuvantinės chemoterapijos, kurios sudėtyje buvo tiek antraciklinas, tiek taksanas, derinio klinikinis veiksmingumas, vėliau skiriant adjuvantą Herceptin; iš viso gydymas truko iki 1 metų. Į šį tyrimą buvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo naujai diagnozuotas vietiškai išplitęs (III stadijos) arba uždegiminis AKV. Pacientai, kuriems HER2+ rodmuo buvo teigiamas, buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti į grupes ir jiems buvo skiriama arba chemoterapija neoadjuvantu kartu su kaip neoadjuvantu-adjuvantu vartojamu Herceptin, arba tik chemoterapija neoadjuvantu.

Klinikinio tyrimo MO16432 metu Herceptin (išotinamoji 8 mg/kg dozė ir vėliau palaikomosios 6 mg/kg dozės kas 3 savaites) buvo skiriamas 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 Herceptin (siekiant baigti 1 metų trukmės gydymą).

Klinikinio tyrimo MO16432 metu gauti veiksmingumo rezultatai yra apibendrinti 11 lentelėje. Stebėjimo trukmės mediana Herceptin vartojusiųjų grupėje buvo 3,8 metų.

11 lentelė. Klinikinio tyrimo MO16432 veiksmingumo rezultatai

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

* Apibrėžiamas kaip jokių invazinio vėžio požymių nebuvimas nei krūtyje, nei pažasties limfmazgiuose.

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

Po oda vartojama farmacinė forma

Klinikinis tyrimas BO22227 buvo sudarytas norint įrodyti, kad, remiantis bendrosiomis FK ir veiksmingumo pagrindinėmis vertinamosiomis baigtimis (atitinkamai, trastuzumabo C_{min} prieš suleidžiant 8-ojo ciklo dozę ir pCR dažnis galutinės operacijos metu), po oda vartojamos farmacinės formos Herceptin yra neprastesnis už į veną vartojamos farmacinės formos Herceptin. Iš viso 595 pacientai, kurių HER2 rodmuo buvo teigiamas, sergantys operuotinu ar lokaliai pažengusiu krūties vėžiu (IpKV), įskaitant uždegiminį krūties vėžį, buvo kartu su chemoterapija (4 ciklai docetakselio 75 mg/m² kūno paviršiaus dozės infuzija į veną, po jų 4 ciklai FEC ((5-fluorouracilo 500 mg/m² dozė, epirubicino 75 mg/m² dozė, ciklofosfamido 500 mg/m² dozė, visų jų boliusas ar infuzija į veną)) gydyti aštuoniais ciklais arba po oda vartojamos farmacinės formos Herceptin, arba į veną vartojamos farmacinės formos Herceptin, po to išoperuoti, ir pratęstas gydymas po oda vartojamos farmacinės formos Herceptin arba į veną vartojamos farmacinės formos Herceptin, kaip buvo pradžioje randomizuota 10 papildomų ciklų, iš viso vieneri gydymo metai.

Bendrosios pagrindinės vertinamosios baigties (patologiniu tyrimu nustatytas Visiškas atsakas (angl. *pCR*)), veiksmingumo dedamosios, kuri apibrėžiama kaip invazinių navikinių ląstelių nebuvimas krūtyje, analize nustatytas dažnis į veną vartojamo Herceptin pogrupyje buvo 40,7 % (95 % PI: 34,7; 46,9), o po oda vartojamo Herceptin pogrupyje - 45,4 % (95 % PI: 39,2; 51,7), taigi 4,7 procentinių punktų skirtumas yra palankus po oda vartojamos farmacinės formos Herceptin pogrupiui. Vienpusio 97,5 % pasikliautinio *pCR* dažnių intervalo apatinė riba buvo -4,0, o tai įrodo, kad pagal bendrąją pagrindinę vertinamąją baigtį po oda vartojamos farmacinės formos Herceptin buvo ne prastesnis už į veną vartojamos farmacinės formos Herceptin.

12 lentelė. Patologiniu tyrimu nustatyto Visiško atsako (*pCR*) santrauka

	Herceptin IV (i/v) (N = 263)	Herceptin SC (p/o) (N = 260)
<i>pCR</i> (invazinių navikinių ląstelių nebuvimas krūtyje)	107 (40,7 %)	118 (45,4 %)
Nereagavę į gydymą	156 (59,3 %)	142 (54,6 %)
Tikslus <i>pCR</i> dažnio* 95 % PI	(34,7; 46,9)	(39,2; 51,7)
<i>pCR</i> skirtumas (SC pogrupis minus IV pogrupis)	4,70	
<i>pCR</i> skirtumo** vienpusio 97,5 % pasikliautinio intervalo apatinė riba	- 4,0	

*pasikliautinis intervalas vienai binominei imčiai taikant *Pearson-Clopper* metodą

**šiam skaičiavime yra pritaikyta *Anderson-Hauck* (1986) tolydumo korekcija

Ilgėsių stebėsenos laikotarpių, kurių trukmės mediana buvo didesnė nei 40 mėnesių, analizė patvirtino, kad po oda vartojamo Herceptin veiksmingumas yra ne prastesnis už į veną vartojamo Herceptin, o tiek išgyvenamumo be nepageidaujamų reiškinių, tiek BI rezultatai buvo panašūs (3 metų INR dažnis į veną vartojamo Herceptin pogrupyje buvo 73 %, po oda vartojamo Herceptin – 76 %, o 3 metų BI dažnis į veną vartojamo Herceptin pogrupyje buvo 90 %, o po oda vartojamo Herceptin – 92 %).

Informaciją apie bendrosios pagrindinės vertinamosios baigties FK dedamosios buvimą ne prastesne bei trastuzumabo C_{min} vertę nusistovėjus pusiausvyrai 7-ojo gydymo ciklo pabaigoje žiūrėkite 5.2 skyriuje Farmakokinetinės savybės. Apie palyginamąjį saugumo pobūdį žiūrėkite 4.8 skyriuje.

Galutiniai stebėsenos rezultatai kurių trukmės mediana buvo didesnė nei 70 mėnesių, rodo panašius išgyvenamumo be nepageidaujamų reiškinių ir BI žinomus saugumo duomenis Herceptin į veną vartojamo ir po oda vartojamo Herceptin. Abiejų grupių 6 metų išgyvenamumo be nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo 65 % (ITT populiacija: rizikos santykis = 0.98 [95% PI: 0.74;1.29]) ir BI buvo 84 % (ITT populiacija: rizikos santykis = 0.94 [95% PI: 0.61;1.45])).

Klinikiniame tyrime MO28048 nenustatė naujų saugumo duomenų, tiriant Herceptin po oda vartojamos farmacinės formos adjuvantinio gydymo saugumą ir toleravimą HER2+ teigiamu AKV pacientams, kur buvo suformuotos dvi grupės vienai iš kurių skirtas Herceptin po oda vartojamas flakone (n = 1868 pacientų, įskaitant 20 pacientų, vartojusių neoadjuvantinę terapiją) arba Herceptin po oda vartojamas įleidimo sistemoje (N = 710 pacientų, įskaitant 21 pacientą, vartojusį neoadjuvantinę terapiją). Rezultatai atitiko žinomus saugumo duomenis Herceptin į veną vartojamo ir po oda vartojamo. Be to, adjuvantinis gydymas Herceptin po oda vartojamo fiksuotos dozės mažesnio kūno svorio pacientų, sergančių AKV, nebuvo susijęs su padidinta saugumo rizika, nepageidaujamais reiškiniais ir sunkiais nepageidaujamais reiškiniais, lyginant su didelio kūno svorio gydytais pacientais. Galutiniai klinikinio tyrimo BO22227 stebėsenos rezultatai kurių trukmės mediana buvo didesnė nei 70 mėnesių, atitiko žinomus į veną vartojamo Herceptin ir po oda vartojamo Herceptin saugumo duomenis ir naujų saugumo signalų nebuvo nustatyta.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įsipareigojimo pateikti Herceptin tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

III fazės klinikinio tyrimo BO22227 metu buvo palyginta kas tris savaites po oda vartojamos 600 mg trastuzumabo dozės ir į veną vartojamų dozių (įsotinamoji 8 mg/kg dozė, palaikomoji 6 mg/kg dozė kas tris savaites) farmakokinetika. Bendrosios pagrindinės vertinamosios baigties farmakokinetikos dedamosios (C_{min} prieš dozę 8-ojo ciklo metu), rezultatai parodė, kad po oda vartojamos farmacinės formos Herceptin yra ne prastesnis už į veną vartojamą Herceptin, patikslinus pagal kūno masę.

Neoadjuvantinio gydymo fazės metu vidutinė C_{min} , prieš dozę 8-ojo ciklo laiko momentu, minėto tyrimo po oda vartojamo Herceptin pogrupyje (78,7 $\mu\text{g/ml}$) buvo didesnė, nei į veną vartojamo Herceptin pogrupyje (57,8 $\mu\text{g/ml}$). Gydymo adjuvantinės fazės metu, prieš dozę 13-ojo ciklo laiko momentu, vidutinės C_{min} vertės buvo, atitinkamai, 90,4 $\mu\text{g/ml}$ ir 62,1 $\mu\text{g/ml}$. Remiantis klinikinio tyrimo BO22227 metu stebėtais duomenimis, pusiausvyra vartojant į veną nusistovėjo 8-ojo ciklo metu. Po oda vartojamos farmacinės formos Herceptin atveju pusiausvyrinė koncentracija nusistovėjo maždaug po 7-ojo ciklo dozės (prieš 8-ojo ciklo dozę) ir šiek tiek ($< 15\%$) didėjo iki 13-ojo ciklo. Prieš injekciją po oda 18-ojo ciklo metu nustatyta vidutinė C_{min} (90,7 $\mu\text{g/ml}$) buvo panaši į stebėtają 13-ojo ciklo metu, ir tai rodo, kad po 13-ojo ciklo ji daugiau nebedidėjo.

Sušvirkštus po oda, T_{max} mediana buvo maždaug 3 paros, o kintamumas tarp tiriamųjų buvo didelis (svyravo nuo 1 iki 14 dienų). C_{max} vidurkis po oda vartojamos farmacinės formos Herceptin pogrupyje buvo tikėtina mažesnis (149 $\mu\text{g/ml}$), nei vartojimo į veną pogrupyje (dydis infuzijos pabaigoje - 221 $\mu\text{g/ml}$).

Po oda vartojamos farmacinės formos Herceptin pogrupyje po 7-ojo ciklo dozės $AUC_{0-21\text{paros}}$ vidurkis buvo maždaug 10 % didesnis, nei į veną vartojamos farmacinės formos Herceptin pogrupyje, AUC vidurkiai po oda vartojamos farmacinės formos Herceptin pogrupyje buvo 2268 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{per parą}$, o į veną vartojamo Herceptin pogrupyje 2056 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{per parą}$. Po oda vartojamos farmacinės formos Herceptin pogrupyje po 12-ojo ciklo dozės $AUC_{0-21\text{paros}}$ buvo maždaug 20 % didesnė, nei į veną vartojamo Herceptin pogrupyje, AUC vidurkiai buvo, atitinkamai, 2610 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{per parą}$, o į veną vartojamo Herceptin pogrupyje 2179 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{per parą}$. Dėl reikšmingo kūno masės poveikio trastuzumabo klirensui ir vartojimo po oda, ekspozicijos skirtumas tarp vartojimo po oda ir vartojimo į veną buvo priklausomas nuo kūno masės: mažiau kaip 51 kg svėrusiems pacientams vidutinis pusiausvyrinis trastuzumabo AUC vartojant po oda buvo apie 80 % didesnis, nei vartojant į veną, tuo tarpu daugiausiai svėrusių pacientų ($> 90\text{ kg}$) grupėje vartojant po oda AUC buvo 20 % mažesnis, nei vartojant į veną.

Norint aprašyti stebėtas FK koncentracijas AKV sirgusių pacientų organizme po Herceptin suleidimo į veną ar Herceptin suleidimo po oda, panaudojant III fazės klinikinio tyrimo BO22227 metu sukauptus jungtinius į veną ir po oda suleisto Herceptin FK duomenis, buvo sudarytas populiacijos FK modelis su lygiagrečiais tiesinio ir netiesinio pobūdžio šalinimo iš centrinio skyriaus būdais. Apytikriai apskaičiuotas po oda vartojamos farmacinės formos trastuzumabo biologinis prieinamumas buvo 77,1 %, o apytikriai apskaičiuota pirmos eilės absorbcijos greičio konstanta buvo 0,4/per parą. Tiesinio pobūdžio klirensas buvo 0,111 l/per parą, o centrinio skyriaus tūris (V_c) buvo 2,91 litro. Michaelis-Menten parametrų vertės buvo: $V_{max} - 11,9\text{ mg/per parą}$, o $K_m - 33,9\text{ }\mu\text{g/ml}$. Nustatyta, kad kūno masės ir alanino aminotransferazės (SGPT/ALT) kiekio serume įtaka FK yra statistiškai reikšminga, tačiau modeliavimu įrodyta, kad AKV sergantiems pacientams dozės keisti nereikia. Populiacijai prognozuojamų FK ekspozicijos parametrų vertės (nuo 5-osios iki 95-osios procentilių mediana) AKV sirgusių pacientų, gydytų po oda leidžiamu Herceptin, organizme yra pateiktos 13 lentelėje.

13 lentelė. Populiacijai prognozuojamos FK ekspozicijos leidžiant po oda Herceptin po 600 mg kas tris savaites vertės (nuo 5-osios iki 95-osios procentilių mediana) AKV sirgusių pacientų organizme

Pirminio naviko tipas ir schema	Ciklas	N	C _{min} (µg/ml)	C _{max} (µg/ml)	AUC ₀₋₂₁ para (µg per para/ml)
AKV; 600 mg Herceptin leisti po oda kas tris savaites	1-asis ciklas	297	28,2 (14,8 – 40,9)	79,3 (56,1 - 109)	1065 (718 - 1504)
	7-asis ciklas (pusiausvyra)	297	75,0 (35,1 - 123)	149 (86,1 - 214)	2337 (1258 - 3478)

Trastuzumabo pašalinimas (angl. washout - “išsiplovimas”)

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

I veną vartojamas Herceptin

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

Ilgalaikių tyrimų su gyvūnais, siekiant nustatyti galimą Herceptin kancerogeniškumą arba jo poveikius patinų vaisingumui, neatlikta.

Po oda vartojamas Herceptin

Buvo atliktas vienkartinės dozės tyrimas su triušiais ir 13 savaitių kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimas su pavianų rūšies beždžionėmis. Tyrimas su triušiais buvo atliktas siekiant konkrečiai išnagrinėti vietinės tolerancijos aspektus. Minėtas 13 savaitių trukmės tyrimas buvo atliktas siekiant patvirtinti, kad vartojimo būdo pakeitimas ir naujos pagalbinės medžiagos rekombinantinės žmogaus hialuronidazės (rHuPH20) panaudojimas Herceptin saugumo savybėms įtakos neturi. Po oda vartojamos farmacinės formos Herceptin buvo vietiškai ir sistemškai gerai toleruojamas.

Hialuronidazė yra randama daugelyje žmogaus kūno audinių. Rekombinantinės žmogaus hialuronidazės ikiklinikinių tyrimų duomenimis, įprasti kartotinių dozių toksinio poveikio, įskaitant farmakologinio saugumo tyrimo tikslus, tyrimai jokio ypatingo pavojaus žmogui neatskleidė. Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai su rHuPH20, esant didelei sisteminei ekspozicijai, parodė toksinį poveikį pelių embrionams ir vaisiams, tačiau teratogeninio poveikio potencialo neatskleidė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Rekombinantinė žmogaus hialuronidazė (rHuPH20)

L-histidinas

L-histidino hidrochlorido monohidratas

α,α -trehalozės dihidratas

L-metioninas

Polisorbatas 20

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Herceptin po oda leidžiamos farmacinės formos nesuderinamumo su polipropileno ar polikarbonato švirkštais, nerūdijančio plieno pernešimo ar injekcinėmis adatomis bei polietileno Luer kūgio formos kamščiais nepastebėta.

6.3 Tinkamumo laikas

21 mėnuo.

Iš flakono į švirkštą sutrauktas šis vaistinis preparatas fiziškai ir chemiškai stabilus išlieka 28 dienas 2 °C – 8 °C temperatūroje ir dar 6 valandas kambario temperatūroje (iki 30 °C) išsklaidytoje dienos šviesoje.

Kadangi Herceptin sudėtyje jokių antimikrobinių konservantų nėra, todėl mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą būtina suvartoti tuoj pat.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Išimtą iš šaldytuvo po oda vartojamos farmacinės formos Herceptin būtina sušvirkšti per 6 valandas ir negalima laikyti aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 ir 6.6 skyriuose.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Vienas 6 ml skaidraus, I tipo stiklo flakonas, užkimštas butilo gumos kamščiu, padengtu fluorplastiko plėvele, kuriame yra 5 ml tirpalo (600 mg trastuzumabo).

Kiekvienoje dėžutėje yra po vieną flakoną

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš švirkštimą Herceptin reikia apžiūrėti, norint įsitikinti, kad jame nėra pašalinių dalelių ir ar tirpalo spalva nepakitusi.

Herceptin yra skirtas vienkartiniam vartojimui.

Kadangi Herceptin sudėtyje jokių antimikrobinių konservantų nėra, todėl mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą būtina suvartoti tuoj pat. Jei tuojau pat nesunaudojama, preparatas turi būti laikomas kontroliuojamose aseptinėse sąlygose. Tirpalą sutraukus į švirkštą, rekomenduojama pakeisti adatą švirkštą uždariant dangteliu, kad neišdžiūtų adatoje esantis tirpalas bei vaistinio preparato kokybė

nebūtų suabejota. Poodinės injekcinės adatos turi būti pritvirtintos prie švirkšto prieš pat švirkščiant ir tinkamos 5 ml tūriui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/00/145/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2000 m. rugpjūčio 28 d.
Paskutinio perregistravimo data 2010 m. liepos 28 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR
GAMINTOJAS, ATSAKINGAS 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 VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Roche Diagnostics GmbH, Pharma Biotechnology Production
Nonnenwald 2
82372 Penzberg
Vokietija

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
JAV

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

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

Lonza Portsmouth
101 International Dr.
Portsmouth, NH 03801
JAV

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Vokietija

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 PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta 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 ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Herceptin 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
trastuzumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Flakone yra 150 mg trastuzumabo. 1 ml paruošto koncentrato yra 21 mg trastuzumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

L-histidino hidrochlorido monohidratas, L-histidinas, polisorbato 20, 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 tik į veną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C)

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/00/145/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu

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
FLAKONŲ ETIKETĖS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Herceptin 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

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Herceptin 600 mg injekcinis tirpalas flakone
trastuzumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename flakone yra 600 mg/5 ml trastuzumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Rekombinantinė žmogaus hialuronidazė (rHuPH20)
L-histidinas
L-histidino hidrochlorido monohidratas
 α, α -trehalozės dihidratas
L-metioninas
Polisorbatas 20
Injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti tik po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C)

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

Negalima užšaldyti

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/00/145/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu

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

Herceptin 600 mg injekcinis tirpalas
trastuzumabas
Leisti tik po oda

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

600 mg / 5 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Herceptin 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

trastuzumabas

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

1. Kas yra Herceptin ir kam jis vartojamas

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

Jūsų gydytojas gali paskirti Herceptin 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. Herceptin 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. Herceptin 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 Herceptin

Herceptin vartoti negalima, jeigu:

- yra alergija (padidėjęs jautrumas) trastuzumabui, pelių baltymams arba bet kuriai pagalbinei šio vaistinio preparato medžiagai (išvardyti 6 skyriuje);
- dėl vėžio Jums sunkiai sutrikęs kvėpavimas ramybės būsenoje arba Jus reikia gydyti deguonimi.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jūsų gydytojas atidžiai stebės Jums skiriamą gydymą.

Širdies patikra

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

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku, arba slaugytoju, prieš pradėdant Jus gydyti Herceptin, 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 Herceptin riziką.
- Jus kamuoja dusulys, ypač jeigu šiuo metu vartojate taksanų. Herceptin 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 Herceptin, juos ištiko mirtis.
- Jums kada nors anksčiau buvo skirtas koks nors gydymas nuo vėžio.

Jeigu Jūs vartojate Herceptin 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 Herceptin vartoti nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir Herceptin

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

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

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

Žindymo laikotarpis

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

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

3. Kaip vartoti Herceptin

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

Herceptin būna dviejų tipų (farmacinių formų):

- viena yra skirta lašinti į veną (intraveninei infuzijai);
- kita yra skirta sušvirkšti po oda (poodinei injekcijai).

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

Gydytojas gali apsvarstyti, ar nevertėtų gydymo Herceptin į veną pakeisti gydymu Herceptin po oda (arba atvirkščiai), jeigu manys, kad tai Jums naudinga.

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

Norint išvengti gydymo vaistais klaidų, svarbu patikrinti flakono ženklimą ir įsitikinti, kad vaistinis preparatas, kurį norima paruošti ir sulašinti, tikrai yra Herceptin (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 Herceptin vartojama kas 3 savaites. Metastazavusiam krūties vėžiui gydyti Herceptin taip pat gali būti vartojama kartą per savaitę.

Nustojus vartoti Herceptin

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

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

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Lašinant Herceptin gali pasitaikyti šaltkrėtis, karščiavimas ir kiti panašūs į gripo simptomai. Jie pasitaiko labai dažnai (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių). 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 Herceptin preparatu 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 Herceptin, turėtumėte kreiptis į gydytoją ir jam ar jai pasakyti, kad anksčiau buvote gydomi Herceptin.

Labai dažnas Herceptin šalutinis poveikis: gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių:

- 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 Herceptin šalutinis poveikis: gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių:

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

Nedažnas Herceptin šalutinis poveikis: gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių:

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

Retas Herceptin šalutinis poveikis: gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 žmonių:

- gelta,
- anafilaksinės reakcijos.

Kitas Herceptin sukeliamas šalutinis poveikis, kurio 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 pažaida,
- veido, lūpų ir gerklės pabrinkimas,
- inkstų nepakankamumas,
- neįprastai mažas besivystantį kūdikį supančio skysčio kiekis gimdoje,
- nepakankamai išsivystę besivystančio kūdikio plaučiai,
- nenormalus besivystančio kūdikio inkstų vystymasis.

Kai kuris Jums pasitaikantis šalutinis poveikis gali būti dėl esančio paties vėžio. Jeigu Jūs vartojate Herceptin 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 Herceptin

Herceptin 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 neužšaldykite.
- Praskiedus infuzinius tirpalus reikia vartoti nedelsiant. Nesuvartojus tuoj pat, už tolesnį jo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas, tačiau įprastai tai neturėtų užtrukti ilgiau nei 24 valandas laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje.
- Prieš vaisto vartojimą pastebėjus susidariusių nuosėdų ar pakitus tirpalo spalvai, Herceptin vartoti negalima.
- Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Herceptin sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra trastuzumabas. Kiekviename flakone yra 150 mg trastuzumabo, kurį reikia ištirpinti 7,2 ml injekcinio vandens. Paruoštame tirpale yra apie 21 mg/ml trastuzumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra L-histidino hidrochlorido monohidratas, L-histidinas, α,α -trehalozė dihidratas, polisorbatas 20.

Herceptin išvaizda ir kiekis pakuotėje

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

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika

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

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 67 039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

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

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Herceptin IV tiekiamas steriliuose, be konservantų, nepirogeniniuose, vienkartinio vartojimo flakonuose.

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

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

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

Aseptinėmis sąlygomis ištirpinus flakone esančius Herceptin miltelius steriliame injekciname 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 Herceptin infuzinis tirpalas polivinilchlorido, polietileno ar polipropileno maišelyje, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, laikomas 2 °C – 8 °C temperatūroje, fiziškai ir chemiškai patvarus išlieka 30 parų ir ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje fiziškai ir chemiškai patvarus išlieka dar 24 valandas.

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

Paruošimas, tvarkymas ir saugojimas aseptinėmis sąlygomis

Ruošiant infuziją būtina užtikrinti aseptines sąlygas. Ruošimas turi būti:

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

Procedūra turi būti atliekama aseptiškai. Viena Herceptin flakone esantys milteliai tirpinami 7,2 ml injekcinio vandens (pakuotėje nėra). Kiti tirpikliai nevartotini. Susidarę 7,4 ml tirpalo, kuriame yra apie 21 mg/ml trastuzumabo, skirti vienkartiniam vartojimui. Papildomi 4 % tirpalo garantuoja, kad iš kiekvieno flakono būtų pritraukiama nurodyta 150 mg trastuzumabo dozė.

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

Tirpinimo aseptinėmis sąlygomis instrukcijos

- 1) Steriliu švirkštu į flakoną, kuriame yra liofilizuoti Herceptin milteliai, nukreipus srovę į miltelius, iš lėto sušvirkščia 7,2 ml injekcinio vandens.
- 2) Flakonas atsargiai pasukiojamas, kol vaistas ištirpsta. **NEPLAKTI!**

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

Tirpalo skiedimo aseptinėmis sąlygomis instrukcijos

Reikiamas tirpalo kiekis apskaičiuojamas taip:

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

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

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

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

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

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Herceptin 600 mg injekcinis tirpalas flakone trastuzumabas

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, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žiūrėkite 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Herceptin ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Herceptin
3. Kaip švirkščiamas Herceptin
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Herceptin
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Herceptin ir kam jis vartojamas

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

Jūsų gydytojas gali paskirti Herceptin krūties vėžiui gydyti tuomet, kai:

- Jums diagnozuotas ankstyvasis krūties vėžys, kuriame rasta daug baltymo, vadinamo HER2.
- Jums diagnozuotas metastazavęs krūties vėžys (krūties vėžys jau yra išplitęs už pirminio auglio ribų) ir rasta daug HER2. Herceptin gali būti Jums paskirtas kartu su chemoterapijos preparatais paklitakseliu ar docetakseliu kaip metastazavusio krūties vėžio pirmos eilės gydymas arba gali būti paskirtas vienas tais atvejais, kai kiti gydymo būdai buvo nesėkmingi. Herceptin 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 yra jautrus moteriškų lytinių hormonų buvimui).

2. Kas žinotina prieš vartojant Herceptin

Herceptin vartoti negalima, jeigu:

- yra alergija trastuzumabui (veikliajai Herceptin medžiagai), 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.

Prieš pradėdami vartoti Herceptin pasakykite gydytojui

Jūsų gydytojas atidžiai stebės Jums paskirtą gydymą.

Širdies patikra

Gydymas vienu Herceptin arba kartu su taksanu gali paveikti širdį, ypač jeigu Jūs esate kada nors vartoję antraciklino (taksanai ir antraciklinai yra dvi kitos vaistų grupės, vartojamos vėžiui gydyti). Šie poveikiai gali būti vidutinio sunkumo arba sunkūs ir nulemti mirtį. Dėl to Jūsų širdies veikla bus tikrinama prieš paskiriant Herceptin, gydymo juo metu (kas trys mėnesiai) ir baigus gydymą (iki dvejų

ar penkerių metų). Jeigu atsirastų bet kokių širdies veiklos nepakankamumo požymių (t.y., širdis nepakankamai perpumpuotų kraują), Jūsų širdies veikla būtų tikrinama dažniau (kas šešias ar aštuonias savaites), Jums gali būti skiriamas gydymas nuo širdies nepakankamumo arba turėtumėte nustoti vartoję Herceptin.

Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui prieš pradėdami vartoti Herceptin, jeigu:

- sirgote širdies nepakankamumu, vainikinių širdies arterijų liga, širdies vožtuvų liga (buvo nustatyta širdies ūžesių), turėjote padidėjusį kraujospūdį, vartojote ar dabar vartojate kraujospūdį mažinančių vaistų.
- kada nors gydėtės ar šiuo metu gydotės vaistu, vadinamu doksorubicinu arba epirubicinu (tai yra vaistai vėžio ligai gydyti). Šie vaistai (ar bet kurie kiti antraciklinai) gali pažeisti širdies raumenį ir padidinti Herceptin sąlygojamų širdies veiklos sutrikimų pavojų.
- Jus kamuoja dusulys, ypač jeigu šiuo metu vartojate taksanų. Herceptin gali sukelti kvėpavimo sutrikimus, ypač kai jis vartojamas pirmasis. Jeigu Jūs jau dabar dūstate, sutrikimai gali būti sunkesni. Labai retais atvejais pacientams, kuriuos prieš pradedant gydyti vargino ryškiai apsunkintas kvėpavimas, paskyrus Herceptin, juos ištiko mirtis.
- Jums kada nors anksčiau buvo skirtas koks nors gydymas nuo vėžio.

Jeigu vartojate Herceptin kartu su kitu vaistu nuo vėžio, tokiu kaip paklitakselis, docetakselis, aromatazės inhibitorius, karboplatina arba cisplatina, turite taip pat perskaityti šių vaistų pakuotės lapelius.

Vaikams ir paaugliams

Šiuo metu Herceptin skirti jaunesniems nei 18 metų vaikams nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir Herceptin

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

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

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 naudotis veiksmingomis kontracepcijos priemonėmis gydymo Herceptin metu ir dar bent 7 mėnesius po gydymo pabaigos.

Gydytojas aptars su Jumis Herceptin vartojimo nėštumo metu pavojus ir naudą. Retkarčiais pastebėta, kad vartojančioms Herceptin nėščioms moterims gimdoje sumažėjo besivystantį kūdikį supančio (amniono) skysčio kiekis. Ši būklė gali būti pavojinga jūsų kūdikiui gimdoje, ji buvo susijusi su sutrikusiu plaučių brendimu, lemiančiu vaisiaus žūtį.

Žindymo laikotarpis

Vartodamos Herceptin ir 7 mėnesius po paskutinės Herceptin dozės kūdikio nežindykite, nes Herceptin gali būti perduotas kūdikiui per Jūsų pieną.

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

Natris

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

3. Kaip vartoti Herceptin

Prieš pradėdamas gydymą gydytojas nustatys HER2 kiekį Jūsų navike. Tik tie pacientai, kurių navikuose nustatomas didelis HER2 kiekis, bus gydomi Herceptin. Jį sušvirkšti gali tik gydytojas arba slaugytojas.

Herceptin būna dviejų tipų (farmacinių formų):

- viena yra skirta lašinti į veną (intraveninei infuzijai);
- kita yra skirta sušvirkšti po oda (poodinei injekcijai).

Norint įsitikinti, kad vaisto, kurį ruošiamasi sušvirkšti pacientui, farmacinė forma tikrai yra ta, kurią paskyrė gydytojas, yra svarbu patikrinti vaistinio preparato ženklimą. Herceptin po oda vartojama farmacinė forma nėra skirta vartojimui į veną ir turi būti švirkščijama tik po oda.

Gydytojas gali apsvarstyti, ar nevertėtų gydymo Herceptin į veną pakeisti gydymu Herceptin po oda (arba atvirkščiai), jeigu manys, kad tai Jums naudinga.

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

Rekomenduojamoji dozė yra 600 mg. Kas tris savaites Herceptin turi būti sušvirkščijamas kaip poodinė injekcija (po oda) per 2 - 5 minutes.

Injekcijos vieta turi būti keičiama tarp kairės ir dešinės šlaunies. Nauja injekcija turi būti švirkščijama bent už 2,5 cm nuo ankstesnės vietos. Negalima švirkšti į tas vietas, kur oda yra raudona, su kraujosruvomis, jautri ar sukietėjusi.

Jeigu gydymo Herceptin kurso metu yra vartojami ir kiti po oda švirkščijami vaistai, būtina pasirinkti skirtingas švirkštimo vietas.

Herceptin negalima maišyti arba skiesti jokiais kitais preparatais.

Nustojus vartoti Herceptin

Nenustokite vartoję šio vaisto, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju. Visos dozės turi būti sušvirkščijamos tinkamu laiku kas tris savaites. Tai padės Jūsų vaistui veikti taip gerai, kaip jis gali.

Kol Herceptin būti pašalintas iš organizmo, gali užtrukti iki 7 mėnesių. Dėl to gydytojas gali nuspręsti toliau tikrinti Jūsų širdies veiklą.

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Gydant Herceptin gali pasitaikyti šaltkrėtis, karščiavimas ir kiti gripą panašūs simptomai. Jie pasitaiko labai dažnai (daugiau nei 1 iš 10 žmonių). Kiti simptomai yra: šleikštulys (pykinimas), vėmimas, skausmas, padidėjęs raumenų įtempimas ir drebulys, galvos skausmas, svaigulys, pasunkėjęs kvėpavimas, padidėjęs arba sumažėjęs kraujospūdis, širdies ritmo sutrikimai (palpitacijos,

širdies virpėjimas ar neregulius širdies plakimas), veido ir lūpų pabrinkimas, išbėrimas ir nuovargio pojūtis. Kai kurie iš šių simptomų gali būti sunkūs, o kai kuriuos pacientus ištiko mirtis (žiūrėkite skyriuje „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Jūsų gydytojas ar slaugytojas stebės Jūsų būklę švirkštimo metu bei 30 minučių nuo pirmosios injekcijos pradžios ir 15 minučių nuo kitų injekcijų pradžios.

Sunkus šalutinis poveikis

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali atsirasti bet kuriuo gydymo Herceptin preparatu 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 neregulius 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 Herceptin, turėtumėte kreiptis į gydytoją ir jam ar jai pasakyti, kad anksčiau buvote gydomi Herceptin.

Yra dvi skirtingos Herceptin rūšys (farmacinės formos):

- viena yra sulašinama į veną per 30 ar 90 minučių,
- kita per 2 - 5 minutes sušvirkščiama po oda.

Klinikinių tyrimų metu palyginus šias dvi farmacines formas nustatyta, kad vaistą po oda vartojusiems pacientams dažniau pasireiškė infekcijos ir širdies reiškinių, kuriuos reikėjo gydyti ligoninėje. Be to, jiems injekcijos vietoje dažniau pasireiškė vietinės reakcijos bei dažniau pakildavo kraujospūdis. Kiti šalutiniai poveikiai buvo panašūs.

Labai dažni Herceptin šalutiniai poveikiai: pasireiškia daugiau nei 1 iš 10 žmonių:

- infekcijos,
- viduriavimas,
- vidurių užkietėjimas,
- rėmens graužimas (nevirškinimas),
- nuovargis,
- odos išbėrimas,
- krūtinės skausmas,
- pilvo skausmas,
- sąnarių skausmas,
- raudonųjų ir baltųjų kraujo kūnelių (kurie padeda kovoti su infekcijomis) skaičiaus sumažėjimas, kartais su karščiavimu,
- raumenų skausmas,
- konjunktyvitas,
- ašarojimas,

- kraujavimas iš nosies,
- nosies varvėjimas,
- plaukų slinkimas
- 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 Herceptin šalutinis poveikis: gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių:

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

Nedažnas Herceptin šalutinis poveikis: gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių:

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

Retas Herceptin šalutinis poveikis: gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 žmonių:

- gelta,
- anafilaksinės reakcijos.

Kitas Herceptin sukeliamas šalutinis poveikis, kurio 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 besivystančių kūdikų supančio skysčio kiekis gimdoje,
- nepakankamai išsivystę besivystančio kūdikio plaučiai,
- nenormalus besivystančio kūdikio inkstų vystymasis.

Kai kurie minėti šalutiniai poveikiai gali pasireikšti dėl pačios krūties vėžio ligos. Jeigu vartojate Herceptin ir kartu Jums taikoma chemoterapija, kai kuriuos iš šių poveikių taip pat gali sukelti chemoterapija.

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

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. 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 Herceptin

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Flakoną laikykite išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Negalima užšaldyti.

Atidarius flakoną, tirpalas turi būti sušvirkštas nedelsiant.

Šio vaisto nešvirkškite, prieš tai pastebėję jame pašalinių dalelių ar pakitusią tirpalo spalvą.

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

Herceptin sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra trastuzumabas. Viename 5 ml tūrio flakone yra 600 mg trastuzumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra rekombinantinė žmogaus hialuronidazė (rHuPH20), L-histidinas, L-histidino hidrochlorido monohidratas, α,α -trehalozės dihidratas, L-metioninas, polisorbatai 20 ir injekcinis vanduo.

Herceptin išvaizda ir kiekis pakuotėje

Herceptin yra injekcinis tirpalas tiekiamas guminiu kamščiu užkimštame stiklo flakone, kuriame yra 5 ml tirpalo (600 mg trastuzumabo). Šis tirpalas yra skaidrus ar opalescuojantis, bespalvis ar gelsvas.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 67 039831

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas 2015-

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

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