

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ontruzant 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Ontruzant 420 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Ontruzant 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Viename flakone yra 150 mg trastuzumabo, humanizuoto IgG 1 monokloninio antikūno, gaminamo žinduolių (kiniško žiurkėno kiaušidžių) ląstelių suspensijos kultūroje ir išgryninto keliais chromatografijos etapais, įskaitant specifines virusų inaktyvinimo ir pašalinimo procedūras.

Ontruzant 420 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Viename flakone yra 420 mg trastuzumabo, humanizuoto IgG 1 monokloninio antikūno, gaminamo žinduolių (kiniško žiurkėno kiaušidžių) ląstelių suspensijos kultūroje ir išgryninto keliais chromatografijos etapais, įskaitant specifines virusų inaktyvinimo ir pašalinimo procedūras.

Paruošto Ontruzant tirpalo sudėtyje yra 21 mg/ml trastuzumabo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

Balti arba gelsvi liofilizuoti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Krūties vėžys

Metastazavęs krūties vėžys

Ontruzant skirtas metastazavusiu krūties vėžiu (MKV) sergantiems suaugusiems pacientams, kurių HER2 rodmuo yra teigiamas:

- pacientų, kurių metastazavusiai ligai gydyti jau taikyti bent du chemoterapijos režimai, monoterapijai. Jau taikytos chemoterapijos metu pacientai turėjo būti gydomi bent antraciklinu ir taksanu, nebent jiems toks gydymas netinka. Taip pat teigiamą hormono receptorių rodmenį turintiems pacientams gydymas hormonais turėjo būti nesėkmingas, nebent jiems toks gydymas netinka;
- kartu su paklitakseliu tiems pacientams, kurių metastazavusiai ligai gydyti chemoterapija dar nebuvo taikyta ir kuriems gydymas antraciklinais netinka, gydyti;
- kartu su docetakseliu tiems pacientams, kurių metastazavusiai ligai gydyti chemoterapija dar nebuvo taikyta, gydyti;

- kartu su aromatazės inhibitoriumi teigiamą hormono receptoriaus rodmenį turinčiu MKV sergančioms pacientėms pomenopauzės laikotarpiu gydyti, jeigu jos dar nebuvo gydytos trastuzumabu.

Ankstyvasis krūties vėžys

Ontruzant skirtas ankstyvuojų krūties vėžiu (AKV) sergantiems suaugusiems pacientams, kurių HER2 rodmuo yra teigiamas, gydyti:

- 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 ciklofosfamidą;
- kartu su adjuvantine chemoterapija, kurios sudėtyje yra docetakselio ir karboplatinės;
- kartu su neoadjuvantine chemoterapija, vėliau gydant tik adjuvantu Ontruzant, vietiškai išplitusia (įskaitant uždegiminę) ligą sergantiems pacientams arba kurių navikų skersmuo yra > 2 cm (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Ontruzant reikia skirti tik metastazavusiu arba ankstyvuojų krūties vėžiu sergantiems pacientams, kuriems yra padidėjusi navikų HER2 raiška arba HER2 geno amplifikacija, nustatyta tiksliai ir patvirtintu tyrimu (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Metastazavęs skrandžio vėžys

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

Ontruzant turi būti skiriamas tik tiems metastazavusiu skrandžio vėžiu (MSV) sergantiems pacientams, kuriems yra padidėjusi navikų HER2 raiška, apibrėžiama IHC2+ rodikliu ir patvirtinamuoju SISH arba FISH rezultatu arba IHC3+ rodikliu. Turi būti naudojami tikslūs ir patvirtinti tyrimų metodai (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Prieš pradedant gydymą, privalu atlikti HER2 tyrimą (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Gydymą Ontruzant pradėti gali tik gydytojas, turintis gydymo citotoksinais chemoterapiniais vaistais patirties (žr. 4.4 skyrių), leisti šį vaistinį preparatą turi tik sveikatos priežiūros specialistas.

Į veną leidžiamos farmacinės formos Ontruzant nėra skirtas leisti po oda ir turi būti tik lašinamas infuzija į veną.

Kad nebūtų suklysta dėl vaistinio preparato, svarbu patikrinti flakono ženklavinimą ir įsitikinti, kad vaistinis preparatas, kurį ketinama ruošti ir lašinti, yra Ontruzant (trastuzumabas), o ne kitas vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra trastuzumabo (pvz. trastuzumabas emtansinas arba trastuzumabas derukstekanas).

Dozavimas

Metastazavęs krūties vėžys

Gydymo režimas, vartojant vaistinio preparato kas tris savaites

Rekomenduojama pradinė įsotinamoji Ontruzant dozė – 8 mg/kg kūno svorio. Rekomenduojama palaikomoji dozė, vartojant kas tris savaites, yra 6 mg/kg kūno svorio, pradedant lašinti praėjus trimis savaitėms po įsotinanamosios dozės.

Gydymo režimas, vartojant vaistinio preparato kartą per savaitę

Rekomenduojama pradinė įsotinamoji Ontruzant dozė – 4 mg/kg kūno svorio. Rekomenduojama palaikomoji savaitės Ontruzant dozė yra 2 mg/kg kūno svorio, pradedant lašinti praėjus savaitei po įsotinanamosios dozės.

Vartojimas, derinant su paklitakseliu arba docetakseliu

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

Vartojimas, derinant su aromatazės inhibitoriumi

Pagrindinio klinikinio tyrimo (BO16216) metu trastuzumabo ir anastrozolo buvo vartota nuo 1-osios dienos. Trastuzumabo ir anastrozolo vartojimo laiko apribojimų nebuvo (dozės nurodytos anastrozolo ir kitų aromatazės inhibitorių PCS).

Ankstyvasis krūties vėžys

Gydymo režimas, vartojant vaistinio preparato kas tris savaites ir kartą per savaitę

Vaistinio preparato vartojant kas tris savaites, rekomenduojama pradinė įsotinamoji Ontruzant dozė – 8 mg/kg kūno svorio. Rekomenduojama palaikomoji Ontruzant dozė, vartojant kas tris savaites, yra 6 mg/kg kūno svorio, pradedant lašinti praėjus trimis savaitėms po įsotinanamosios dozės.

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

Apie chemoterapijos derinių dozavimą žr. 5.1 skyriuje.

Metastazavęs skrandžio vėžys

Gydymo režimas, vartojant kas tris savaites

Rekomenduojama pradinė įsotinamoji Ontruzant dozė – 8 mg/kg kūno svorio. Rekomenduojama palaikomoji dozė, vartojant kas tris savaites, yra 6 mg/kg kūno svorio, pradedant lašinti praėjus trimis savaitėms po įsotinanamosios dozės.

Krūties vėžys ir skrandžio vėžys

Gydymo trukmė

MKV arba MSV sergančius pacientus Ontruzant reikia gydyti tol, kol liga pradės progresuoti. AKV sergančius pacientus Ontruzant reikia gydyti 1 metus arba iki ligos atkryčio (jeigu liga recidyvuoja anksčiau nei praėjus vieneriems metams), AKV sergančių ligonių gydymą tęsti ilgiau nei vienerius metus nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

Dozės mažinimas

Klinikinių tyrimų metu trastuzumabo dozė nebuvo mažinama. Pacientus galima toliau gydyti grįžtamosios mielosupresijos, kurią sukėlė chemoterapija, laikotarpiais, bet reikia nuolat atidžiai stebėti, ar šiuo laikotarpiu jiems neatsirado neutropenijos komplikacijų. Informacija apie

paklitakselio, docetakselio arba aromatazės inhibitoriaus dozės mažinimą arba vartojimo atidėjimą pateikiama šių vaistinių preparatų PCS.

Jeigu kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (KSIF) procentinė dalis nuo pradinio įvertinimo sumažėja ≥ 10 punktų IR iki mažiau nei 50 %, gydymą reikia laikinai nutraukti ir maždaug per 3 savaites pakartotinai įvertinti KSIF. Jeigu KSIF nepagerėjo ar toliau mažėjo arba jeigu išsivystė simptominis stazinis širdies nepakankamumas (SŠN), labai rekomenduotina nutraukti gydymą Ontruzant, nebent manoma, kad konkrečiam pacientui gydymo nauda gali būti didesnė už riziką. Visus tokius pacientus reikia nusiųsti pas gydytoją kardiologą įvertinti ir toliau stebėti.

Praleistos dozės

Jeigu pacientas vėluoja pavartoti Ontruzant dozę vieną savaitę ar trumpiau, įprastą palaikomąją dozę (2 mg/kg vaistinio preparato vartojant kartą per savaitę arba 6 mg/kg vaistinio preparato vartojant kas tris savaites) reikia suleisti kaip galima greičiau. Nelaukite, kol ateis kitos planuotos ciklo dozės vartojimo laikas. Kitas palaikomąsias dozes reikia leisti po 7 dienų, kai taikomas vaistinio preparato vartojimo kartą per savaitę režimas, arba po 21 dienos, kai taikomas vaistinio preparato vartojimo kas tris savaites režimas.

Jeigu pacientas vėluoja pavartoti Ontruzant dozę ilgiau kaip vieną savaitę, kaip galima greičiau reikia maždaug per 90 minučių vėl suleisti įsotinamąją Ontruzant dozę (4 mg/kg vaistinio preparato vartojant kartą per savaitę arba 8 mg/kg vaistinio preparato vartojant kas tris savaites). Kitas palaikomąsias Ontruzant dozes reikia leisti po 7 dienų, kai taikomas vaistinio preparato vartojimo kartą per savaitę režimas, arba po 21 dienos, kai taikomas vaistinio preparato vartojimo kas tris savaites režimas (atitinkamai 2 mg/kg vaistinio preparato vartojant kartą per savaitę arba 6 mg/kg vaistinio preparato vartojant kas tris savaites).

Ypatingos populiacijos

Senyvų ir inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimu sergančių pacientų specialių farmakokinetikos tyrimų neatlikta. Populiacijos farmakokinetikos analizė rodo, kad amžius ir inkstų funkcijos sutrikimas trastuzumabo dispozicijos neveikia.

Vaikų populiacija

Ontruzant nėra skirtas vaikų populiacijai.

Vartojimo metodas

Ontruzant skirtas leisti į veną. Įsotinamoji dozė turi būti sulašinama į veną per 90 minučių. Leisti į veną greita srove arba boliusu negalima. Ontruzant intraveninę infuziją turi skirti sveikatos priežiūros specialistas, pasiruošęs gydyti anafilaksiją; turi būti prieinamas skubiosios pagalbos priemonių rinkinys. Mažiausiai 6 valandas nuo pirmosios infuzijos pradžios ir 2 valandas nuo kitų infuzijų pradžios reikia stebėti, ar pacientams neatsirado karščiavimo ir šaltkrėčio ar kitų su infuzija susijusių simptomų (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Šiuos simptomus galima kontroliuoti laikinai nutraukiant infuziją arba sumažinant jos greitį. Kai simptomai susilpnėja, vaistinio preparato infuziją vėl galima atnaujinti.

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

Leidžiamos į veną farmacinės formos Ontruzant 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 naviko komplikacijų arba reikalaujantis papildomo gydymo deguonimi.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

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

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

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

Širdies funkcijos sutrikimas

Bendra informacija

Trastuzumabu gydomiems pacientams yra didesnis stazinio širdies nepakankamumo (SŠN) (II-IV klasės pagal NYHA (angl. *New York Heart Association*) klasifikaciją) arba besimptomio širdies funkcijos sutrikimo išsivystymo rizika. Šie reiškiniai buvo nustatyti vien trastuzumabu arba trastuzumabo deriniu su paklitakseliu ar docetakseliu gydytiems pacientams, ypač po chemoterapijos, į kurią įėjo antraciklinas (doksorubicinas ar epirubicinas). Šie reiškiniai gali būti vidutinio sunkumo arba sunkūs ir buvo susiję su mirtimi (žr. 4.8 skyrių). Be to, pacientus, kuriems yra padidėjusi širdies sutrikimų rizika, pvz., hipertenzija, dokumentuota vainikinių arterijų liga, SŠN, < 55 % KSIF, vyresnis amžius, gydyti reikia atsargiai.

Visiems pacientams, kuriems numatoma skirti trastuzumabo, ypač kuriems anksčiau skirta antraciklino ir ciklofosfamido (AC), reikia atlikti pradinį širdies funkcijos įvertinimą, įskaitant ligos istoriją, medicininę apžiūrą, elektrokardiogramą (EKG), echokardiogramą ir (arba) MUGA skenavimą (angl. *Multigated Acquisition*) arba magnetinio rezonanso tyrimus. Identifikuoti pacientus, kuriems sutriko širdies veikla, gali padėti stebėseną. Pradinio įvertinimo metu atliktus širdies funkcijos tyrimus reikia kartoti kas 3 mėnesius gydymo metu ir kas 6 mėnesius po vaistinio preparato vartojimo nutraukimo, kol bus praėję 24 mėnesiai nuo paskutinės trastuzumabo dozės vartojimo. Prieš nutariant skirti trastuzumabą, reikia atidžiai įvertinti galimos rizikos ir naudos santykį.

Remiantis visų turimų duomenų populiacijos farmakokinetikos analize (žr. 5.2 skyrių), nutraukus gydymą trastuzumabu, trastuzumabas gali likti kraujotakoje iki 7 mėnesių. Tiems pacientams, kuriems nustojus vartoti trastuzumabą skiriama antraciklinų, širdies funkcijos sutrikimo rizika gali būti didesnė. Jei įmanoma, gydytojai turi vengti skirti antraciklinais pagrįstą gydymą iki 7 mėnesių nuo trastuzumabo vartojimo nutraukimo. Jei skiriama antraciklinų, reikia atidžiai stebėti paciento širdies funkciją.

Pacientams, kurių širdies ir kraujagyslių funkcija po pradinio įvertinimo kelia abejonių, turi būti atliekamas oficialus kardiologinis įvertinimas. Visiems pacientams gydymo metu (pvz., kas 12 savaičių) reikia stebėti širdies funkciją. Tai gali padėti išaiškinti tuos pacientus, kurių širdies funkcija sutriko. Pacientus, kuriems atsiranda besimptomio širdies sutrikimų, gali būti naudinga tirti dažniau (pvz., kas 6-8 savaites). Jei vis silpnėja kairiojo skilvelio funkcija, bet vis dar nėra simptomų, gydytojas turi apsvarstyti, ar nereikia nutraukti gydymo, jei nematyti klinikinės gydymo trastuzumabu naudos.

Gydymo trastuzumabu tęsimo arba atnaujinimo saugumas pacientams, kuriems sutriko širdies veikla, perspektyviai neištirtas. Jeigu KSIF procentinė dalis nuo pradinio įvertinimo sumažėja ≥ 10 punktų IR iki mažiau nei 50 %, gydymą reikia laikinai nutraukti ir maždaug per 3 savaites pakartotinai įvertinti KSIF. Jeigu KSIF nepagerėjo ar toliau mažėjo arba išsivystė simptominis SŠN, labai rekomenduotina nutraukti gydymą trastuzumabu, nebent manoma, kad konkrečiam pacientui gydymo

nauda gali būti didesnė už riziką. Visus tokius pacientus reikia nusiųsti pas gydytoją kardiologą įvertinti ir toliau stebėti.

Jeigu gydymo trastuzumabu metu išsivysto simptominis širdies nepakankamumas, jį reikia gydyti įprastai nuo SŠN skiriamais vaistiniais preparatais. Daugumos pacientų, kuriems pagrindinių klinikinių tyrimų metu išsivystė SŠN arba besimptomis širdies funkcijos sutrikimas, būklė pagerėjo paskyrus standartinį SŠN gydymą, įskaitant angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorių arba angiotenzino receptorių blokatorių (ARB) ir beta adrenoblokatorių. Daugumai pacientų, kuriems pasireiškė širdies sutrikimo simptomų ir nustatyta gydymo trastuzumabu klinikinė nauda, gydymas buvo tęsiamas, papildomų klinikinių širdies sutrikimų nenustatyta.

Metastazavęs krūties vėžys

Trastuzumabo negalima skirti kartu su antraciklinais MKV sergantiems pacientams.

MKV sergantiems pacientams, kurie anksčiau vartojo antraciklinų, taip pat yra padidėjusi širdies funkcijos sutrikimo rizika vartojant trastuzumabo, tačiau mažesnė negu vartojant kartu trastuzumabo ir antraciklinų.

Ankstyvasis krūties vėžys

AKV sergantiems pacientams pradinio įvertinimo metu atliktus širdies funkcijos tyrimus reikia kartoti kas 3 mėnesius gydymo metu ir kas 6 mėnesius po vaistinio preparato vartojimo nutraukimo, kol bus praėję 24 mėnesiai nuo paskutinės trastuzumabo dozės vartojimo. Chemoterapija, kurios sudėtyje yra antraciklinų, gydomų pacientų būklę rekomenduojama toliau stebėti, juos reikia stebėti kasmet 5 metus nuo paskutinės trastuzumabo dozės vartojimo arba ilgiau tais atvejais, kai nustatomas nuolatinis KSIF mažėjimas.

Miokardo infarktu (MI) ar krūtinės angina, kurią reikėjo gydyti, sirgę pacientai, SŠN (II-IV klasės pagal NYHA), KSIF < 55 %, kitokia kardiomiopatija, širdies aritmija, kurią reikėjo gydyti, kliniškai reikšminga širdies vožtuvų liga, blogai kontroliuojama hipertenzija (išskyrus pacientus, sergančius standartiniu medicininio gydymo kontroliuojamą hipertenziją) bei hemodinamai poveikį darančia perikardo efuzija sirgę arba sergantys pacientai į pagrindinius AKV adjuvantinio ar neoadjuvantinio gydymo trastuzumabu klinikinius tyrimus nebuvo įtraukiami, todėl tokiems pacientams gydymo rekomenduoti negalima.

Adjuvantinis gydymas

Trastuzumabo negalima skirti kartu su antraciklinais, kai trastuzumabo vartojama kaip adjuvanto.

AKV sergantiems pacientams paskyrus trastuzumabo po chemoterapijos, kurios sudėtyje buvo antraciklinų, dažniau pasireiškė simptominių ir besimptominių širdies sutrikimų nei tuomet, kai trastuzumabo buvo skiriama su docetakseliu ir karboplatina be antraciklinų; taip pat šie sutrikimai buvo ryškesni tuomet, kai trastuzumabo buvo skiriama kartu su taksanais, nei tais atvejais, kai trastuzumabo buvo skiriama po taksanų vartojimo. Nepriklausomai nuo skirto gydymo režimo, dauguma simptominių širdies funkcijos sutrikimų pasireiškė per pirmuosius 18 mėnesių. Vieno iš atliktų 3 pagrindinių tyrimų (BCIRG006), kurio kontrolinio stebėjimo trukmės mediana buvo 5,5 metų, metu stebėtas ir tolesnis kumuliacinio simptominių širdies funkcijos sutrikimų ar KSIF pakitimų dažnio didėjimas iki 2,37 % tiems pacientams, kuriems po gydymo antraciklinais buvo skiriama trastuzumabo kartu su taksanais, palyginti su maždaug 1 % didėjimu dviejose lyginamųjų preparatų vartojusiųjų grupėse (kai buvo skiriama antraciklinų su ciklofosfamidu ir vėliau taksano arba taksano, karboplatinės ir trastuzumabo).

Širdies funkcijos reiškinių rizikos veiksniai, nustatyti keturių didelių adjuvantinio gydymo klinikinių tyrimų metu, yra senyvas amžius (> 50 metų), mažas KSIF (< 55 %) pradinio įvertinimo metu, prieš pradedant arba pradėjus gydymą paklitakseliu, KSIF sumažėjimas 10-15 punktų bei antihipertenzinių

vaistinių preparatų vartojimas anksčiau arba kartu. Po adjuvantinės chemoterapijos trastuzumabu gydomiems pacientams minėta širdies funkcijos sutrikimų rizika buvo susijusi su didesne sukaupąja antraciklino, skirto prieš pradėdant gydymą trastuzumabu, doze bei $> 25 \text{ kg/m}^2$ kūno masės indeksu (KMI).

Neoadjuvantinis ir adjuvantinis gydymas

AKV sergantiems pacientams, kuriuos galima gydyti neoadjuvantu ir adjuvantu, trastuzumabo kartu su antraciklinais reikia skirti tik tiems pacientams, kuriems anksčiau nebuvo taikoma chemoterapija, ir tik kartu su mažomis antraciklinų dozėmis, t. y., didžiausiomis sukauposiomis 180 mg/m^2 doksorubicino arba 360 mg/m^2 epirubicino dozėmis.

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

Trastuzumabo skyrimo kartu su mažomis antraciklinų dozėmis patirties nepakanka, jos gauta tik klinikinio tyrimo MO16432 metu.

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

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

Klinikinės patirties su vyresniais kaip 65 metų pacientais yra nedaug.

Infuzijos sukeltos reakcijos (ISR) ir padidėjęs jautrumas

Nustatyta sunkių ISR į trastuzumabo infuziją, įskaitant dusulį, hipotenziją, švokštimą, hipertenziją, bronchų spazmą, supraventrikulinę tachiaritmiją, sumažėjusį kraujo įsotinimą deguonimi, anafilaksiją, respiracinį distresą, dilgėlinę ir angioneurozinę edemą (žr. 4.8 skyrių). Siekiant sumažinti šių reiškinių riziką, galima taikyti premedikaciją. Dauguma šių reakcijų kyla pirmosios infuzijos metu arba per 2,5 valandos nuo jos pradžios. Jeigu pasireikštų su infuzija susijusių reakcijų, reikia nutraukti trastuzumabo infuziją arba sumažinti jos greitį ir paciento būklę stebėti tol, kol visi atsiradę simptomai išnyks (žr. 4.2 skyrių). Minėtus simptomus galima gydyti analgetikais ar antipiretikais, tokiais kaip meperidinas ar paracetamolis, arba antihistamininiais vaistinėmis preparatais, tokiais kaip difenhidraminas. Daugumai pacientų simptomai išnyko, ir vėliau jiems buvo skiriamos kitos trastuzumabo infuzijos. Sunkios 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 didesnė mirtinos infuzijos sukeltos reakcijos rizika. Dėl to šiems pacientams trastuzumabo skirti negalima (žr. 4.3 skyrių).

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

Plaučių funkcijos sutrikimai

Pranešta apie su trastuzumabo vartojimu susijusius sunkius plaučių funkcijos sutrikimus, vaistui patekus į rinką (žr. 4.8 skyrių). Šie reiškiniai retkarčiais baigėsi mirtimi. Be to, pranešta apie intersticinės plaučių ligos atvejus, įskaitant plaučių infiltratus, ūminį respiracinį distreso sindromą,

plaučių uždegimą, pneumonitą, eksudaciją į pleuros ertmę, respiracinį distresą, ūminę plaučių edemą ir kvėpavimo nepakankamumą. Rizikos veiksniai, susiję su intersticine plaučių liga, yra ankstesnis arba kartu taikomas gydymas kitais antinavikiniais vaistais, kurie yra su ja susiję, pvz., taksanais, gemcitabinu, vinorelbinu ir spinduliniu gydymu. Šių reiškinių gali atsirasti kaip dalis su infuzija susijusios reakcijos arba jų gali pasireikšti vėliau. Pacientams, kuriuos dėl progresuojančios vėžinės ligos ir kitų ligų komplikacijų ramybės būsenoje kamuoja dusulys, gali būti didesnė plaučių funkcijos sutrikimų rizika. Dėl to šiems pacientams trastuzumabo skirti negalima (žr. 4.3 skyrių). Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams, ypač tiems, kurie kartu gydomi taksanais, nepasireiškė pneumonitas.

Natris

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Oficialių vaistų sąveikos tyrimų neatlikta. Kliniškai reikšmingos trastuzumabo sąveikos su kitais klinikinių tyrimų metu kartu vartotais vaistiniais preparatais nenustatyta.

Trastuzumabo poveikis kitų antinavikinių vaistų farmakokinetikai

Klinikinių tyrimų BO15935 ir M77004, kuriuose dalyvavo teigiamą HER2 rodmenį turinčiu metastazavusiu KV sirgusios moterys, farmakokinetikos duomenys parodė, kad vartojant trastuzumabo (atitinkamai 8 mg/kg arba 4 mg/kg įsotinamosios dozės intravenine infuzija, po to po 6 mg/kg kas tris savaites arba 2 mg/kg kas savaitę dozės infuzija), kartu vartojamo paklitakselio ir doksorubicino (bei jų pagrindinių metabolitų 6-alfa hidroksilpaklitakselio (POH) ir doksorubicinolio (DOL)) ekspozicija nepakito.

Vis dėlto trastuzumabas gali padidinti bendrą vieno doksorubicino metabolito (7-dezoksi-13-dihidro-doksorubicinono, D7D) ekspoziciją. D7D biologinis aktyvumas ir šio metabolito kiekio padidėjimo klinikinis poveikis buvo neaiškūs.

Klinikinio tyrimo JP16003, kuriame dalyvavo teigiamą HER2 turinčiu metastazavusiu KV sirgusios japonų moterys, kuriame buvo viena trastuzumabo (4 mg/kg įsotinamoji dozė intravenine infuzija ir 2 mg/kg kas savaitę dozė infuzija) ir docetakselio (60 mg/m² dozė intravenine infuzija) deriniu gydoma grupė, duomenys rodo, kad kartu vartojamas trastuzumabas vienkartinės docetakselio dozės farmakokinetikai poveikio neturėjo. Tyrimas JP19959 buvo klinikinio tyrimo BO18255 (ToGA) subtyrimas, kuriame dalyvavo pažengusiu skrandžio vėžiu sirgę japonai vyrai ir moterys, siekiant ištirti kapecitabino ir cisplatinos farmakokinetiką, vartojant kartu su trastuzumabu arba be jo. Šio subtyrimo rezultatai parodė, kad biologiškai veiklių kapecitabino metabolitų (pvz., 5-FU) ekspozicijos kartu vartota cisplatina arba kartu vartoti cisplatina ir trastuzumabas nepaveikė. Vis dėlto vartojant kartu su trastuzumabu, paties kapecitabino koncentracija buvo didesnė, o pusinis eliminacijos laikas ilgesnis. Šie duomenys taip pat parodė, kad kartu vartotas kapecitabinas arba kapecitabino ir trastuzumabo derinys cisplatinos farmakokinetikos nepaveikė.

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

Antinavikinių vaistų poveikis trastuzumabo farmakokinetikai

Palyginus modeliuojamą trastuzumabo koncentraciją serume po monoterapijos trastuzumabu (4 mg/kg įsotinamąja arba 2 mg/kg savaitės dozėmis intravenine infuzija) su nustatyta koncentracija serume japonėms moterims, sirgusioms teigiamą HER2 rodmenį turinčiu MKV (klinikinio tyrimo JP16003 metu), kartu vartoto docetakselio poveikio trastuzumabo farmakokinetikai nenustatyta.

Dviejų II fazės klinikinių tyrimų (BO15935 ir M77004) bei vieno III fazės klinikinio tyrimo (H0648g), kurio metu pacientai buvo gydomi trastuzumabo ir paklitakselio deriniu, bei dviejų II fazės klinikinių tyrimų, kurių metu buvo taikyta monoterapija trastuzumabu (W016229 ir MO16982), HER2 teigiamu MKV sirgusių moterų farmakokinetikos rezultatų palyginimas rodo, kad individuali ir vidutinė mažiausia trastuzumabo koncentracija serume skyrėsi pačiame tyrime ir tarp visų tyrimų, tačiau kartu vartoto paklitakselio aiškaus poveikio trastuzumabo farmakokinetikai nebuvo. Klinikinio tyrimo M77004, kuriame HER2 teigiamą rodmenį turinčiu MKV sirgusios moterys buvo gydytos trastuzumabo, paklitakselio ir doksorubicino deriniu, metu gautų trastuzumabo FK duomenų palyginimas su klinikinių tyrimų, kurių metu buvo taikoma monoterapija trastuzumabu (H0649g) arba gydymas trastuzumabu kartu su antraciklinu ir ciklofosfamidų ar paklitakseliu (H0648g), duomenys doksorubicino ir paklitakselio poveikio trastuzumabo farmakokinetikai neparodė.

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

Kartu vartojamas anastrozolas trastuzumabo farmakokinetikos neveikė.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo trastuzumabu metu ir 7 mėnesius po gydymo pabaigos (žr. 5.2 skyrių).

Nėštumas

Buvo atlikti poveikio reprodukcijai tyrimai su ilgauodegėmis makakomis, joms duodant iki 25 kartų didesnes dozes už žmogui skiriamą palaikomąją 2 mg/kg į veną leidžiamą savaitės dozę; jie parodė, kad trastuzumabas vaisingumui ar vaisiui nepakenkė. Nustatyta, kad ankstyvuojų (20-50 nėštumo dienomis) ir vėlyvuojų (120-150 nėštumo dienomis) vaisiaus vystymosi laikotarpiu trastuzumabas prasiskverbė pro placentą. Ar trastuzumabas gali veikti reprodukcinę galią, nežinoma. Kadangi poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimai nevisada prognozuoja žmogaus atsaką, trastuzumabo nėštumo metu geriau nevartoti, nebent galima nauda motinai yra didesnė už galimą riziką vaisiui.

Vaistui patekus į rinką, kai nėščios moterys vartojo trastuzumabą, gauta pranešimų apie sutrikusio vaisiaus inkstų augimo ir (arba) sutrikusios jų funkcijos atvejus, susijusius su oligohidramnionu, kai kurie iš jų buvo susiję su mirtimi pasibaigusia vaisiaus plaučių hipoplazija. Pastojusias moteris reikia informuoti apie galimą kenksmingą poveikį vaisiui. Jeigu trastuzumabu gydoma nėščioji arba jeigu pacientė pastoja gydymo trastuzumabu metu ar per 7 mėnesius po paskutinės trastuzumabo dozės vartojimo, pageidautina, kad jos būtų atidžiai stebėtų įvairių sričių gydytojais.

Žindymas

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

Ontruzant daro nedidelę įtaką gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių). Gydomo Ontruzant 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 Ontruzant pasireiškusios sunkiausios ir (arba) dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra širdies funkcijos sutrikimas, su infuzija susijusios reakcijos, toksinis poveikis kraujodarai (ypač neutropenija), infekcijos ir nepageidaujamos plaučių reakcijos.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Šiame skyriuje naudojamos tokios 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 išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo susijusios su į veną leidžiamu vienu trastuzumabu arba jo vartojimu kartu su chemoterapija pagrindinių klinikinių tyrimų metu ir vaistui patekus į rinką.

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

Pagrindinių klinikinių tyrimų metu ir po registravimo teisės suteikimo pastebėtas nepageidaujamas poveikis į veną vartojant vieną trastuzumabą 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	Padidėjusio jautrumo reakcija	Dažni

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
sutrikimai	⁺ Anafilaksinė reakcija	Reti
	⁺ Anafilaksinis šokas	Reti
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Sumažėjęs kūno svoris / kūno svorio netekimas	Labai dažni
	Anoreksija	Labai dažni
	Naviko lizės sindromas	Dažnis nežinomas
	Hiperkalemija	Dažnis nežinomas
Psichikos sutrikimai	Nemiga	Labai dažni
	Nerimo sutrikimas	Dažni
	Depresija	Dažni
Nervų sistemos sutrikimai	¹ Tremoras	Labai dažni
	Galvos svaigimas	Labai dažni
	Galvos skausmas	Labai dažni
	Parestezija	Labai dažni
	Sutrikęs skonio pojūtis	Labai dažni
	Periferinė neuropatija	Dažni
	Padidėjęs raumenų tonusas	Dažni
	Mieguistumas	Dažni
Akių sutrikimai	Konjunktyvitas	Labai dažni
	Padidėjęs 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
	⁺ Plaučių uždegimas	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

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
	+Ūminė plaučių edema	Dažnis nežinomas
	+Ūminis respiracinis distreso sindromas	Dažnis nežinomas
	+Bronchų spazmas	Dažnis nežinomas
	+Hipoksija	Dažnis nežinomas
	+Sumažėjęs kraujo įsotinimas deguonimi	Dažnis nežinomas
	Gerklų edema	Dažnis nežinomas
	Ortopnėja	Dažnis nežinomas
	Plaučių edema	Dažnis nežinomas
	Intersticinė plaučių liga	Dažnis nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Labai dažni
	Vėmimas	Labai dažni
	Pykinimas	Labai dažni
	¹ Lūpų patinimas	Labai dažni
	Pilvo skausmas	Labai dažni
	Dispepsija	Labai dažni
	Vidurių užkietėjimas	Labai dažni
	Stomatitas	Labai dažni
	Hemorojus	Dažni
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Burnos sausmė	Dažni
	Kepenų ląstelių pažeidimas	Dažni
	Hepatitas	Dažni
	Kepenų skausmingumas	Dažni
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Gelta	Reti
	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
	Hiperhidrozė	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,	Oligohidramnionas	Dažnis nežinomas

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
pogimdyminiu ir perinataliniu laikotarpiu	Inkstų hipoplazija	Dažnis nežinomas
	Plaučių hipoplazija	Dažnis nežinomas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Krūties uždegimas (mastitas)	Dažni
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija	Labai dažni
	Krūtinės ląstos skausmas	Labai dažni
	Šaltkrėtis	Labai dažni
	Nuovargis	Labai dažni
	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, apsinaudijimai ir procedūrų komplikacijos	Sužalojimas	Dažni

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

¹ Pažymėtos nepageidaujamos reakcijos, kurios daugiausia buvo susijusios su infuzija. Konkretus jų dažnis (procentais) nežinomas.

* Stebėtos skiriant derinyje su kitais vaistais po gydymo antraciklinais ir skiriant kartu su taksanais.

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Širdies funkcijos sutrikimas

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

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

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

Pasveikimas po sunkaus SŠN (apibrėžiamas kaip ne mažiau nei du iš eilės ≥ 50 % KSIF rodmenys, nustatyti po buvusio reiškinių) buvo akivaizdus 71,4 % trastuzumabu gydytų pacientų. Pasveikimas po lengvo simptominio ir besimptomio kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimo nustatytas 79,5 % pacientų. Maždaug 17 % su širdies sutrikimu susijusių nepageidaujamų reiškinių įvyko baigus gydymą trastuzumabu.

Pagrindinių į veną leidžiamo trastuzumabo metastazavusiam vėžiui gydyti klinikinių tyrimų metu širdies funkcijos sutrikimų dažnis svyravo nuo 9 % iki 12 %, kai jo buvo skiriama kartu su paklitakseliu, palyginti su 1 % – 4 % skiriant vien paklitakselio. Taikant monoterapiją, šis dažnis buvo 6 % – 9 %. Didžiausias širdies funkcijos sutrikimų dažnis nustatytas trastuzumabą kartu su antraciklinu / ciklofosfamidu vartojusiems pacientams (27 %) ir buvo reikšmingai didesnis nei vartojusiems vien antraciklino / ciklofosfamido (7 % – 10 %). Po to vykdyto klinikinio tyrimo metu taikant perspektyvinę širdies funkcijos stebėseną, simptominio SŠN dažnis trastuzumabu kartu su docetakseliu gydytiems pacientams buvo 2,2 %, palyginti su 0 % vien docetakseliu gydytiems pacientams. Daugumai pacientų (79 %), kuriems šių klinikinių tyrimų metu sutriko širdies veikla, taikant standartinį SŠN gydymą būklė pagerėjo.

Infuzijos sukeliamos reakcijos, į alergiją panašios reakcijos ir padidėjęs jautrumas

Apskaičiuota, kad apytiksliai 40 % trastuzumabu gydomų pacientų patirs kokios nors 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 ankstyvuojų gydymo laikotarpiu, t. y., pirmosios, antrosios ir trečiosios infuzijos metu, o vėlesnių infuzijų metu jų pasireiškimo dažnis mažėja. Tarp šių reakcijų yra šaltkrėtis, karščiavimas, dusulys, hipotenzija, švokštimas, bronchų spazmas, tachikardija, sumažėjęs kraujo įsotinimas deguonimi, respiracinis distresas, išbėrimas, pykinimas, vėmimas bei galvos skausmas (žr. 4.4 skyrių). Visų laipsnių su infuzija susijusių reakcijų 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 reikia imtis neatidėliotinos papildomos intervencijos, paprastai gali pasireikšti pirmosios arba antrosios trastuzumabo infuzijos metu (žr. 4.4 skyrių) ir kai kuriais atvejais buvo susijusios su pacientų mirtimi.

Pavieniais atvejais nustatytos anafilaktoidinės reakcijos.

Toksinis poveikis kraujodarai

Febrili neutropenija, leukopenija, anemija, trombocitopenija ir neutropenija nustatyta labai dažnai. Hipoprotrombinemijos pasireiškimo dažnis nežinomas. Kai po gydymo antraciklinais skiriama trastuzumabo kartu su docetakseliu, gali šiek tiek padidėti neutropenijos pasireiškimo rizika.

Plaučių funkcijos sutrikimai

Nustatyta sunkių su trastuzumabo vartojimu susijusių nepageidaujamų plaučių reakcijų, jos buvo susijusios su pacientų mirtimi. Šie sutrikimai gali pasireikšti kaip plaučių infiltratai, ūminis respiracinis distreso sindromas, plaučių uždegimas, pneumonitas, eksudacija į pleuros ertmę, respiracinis distresas, ūminė plaučių edema, kvėpavimo nepakankamumas ir kiti simptomai (žr. 4.4 skyrių).

Rizikos mažinimo priemonės, atitinkančios ES rizikos valdymo planą, 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 leidžiamu trastuzumabu, susidarė antikūnų prieš trastuzumabą (nepriklausomai nuo antikūnų buvimo prieš pradedant gydymą). 2 iš 30 trastuzumabu į veną gydytų pacientų mėginiuose, paimtuose po gydymo pradžios, buvo aptikti neutralizuojantieji prieš trastuzumabą nukreipti antikūnai.

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

Duomenų apie trastuzumabo imunogeniškumą sergant skrandžio vėžiu nėra.

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. Klinikinių tyrimų metu didesnės kaip 10 mg/kg vienkartinės vien trastuzumabo dozės nebuvo vartojamos. Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo metastazavusių skrandžio vėžiu sirgę pacientai, ištirta palaikomoji 10 mg/kg dozė, vartojama kas tris savaites po įsotinamosios 8 mg/kg dozės. Tokios ir mažesnės dozės buvo gerai toleruojamos.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

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

Trastuzumabas yra rekombinantinis humanizuotas IgG1 monokloninis antikūnas prieš žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptorių 2 (HER2). Padidėjusi HER2 raiška nustatyta 20 % – 30 % pacientų, sergančių pirminiu krūties vėžiu. Teigiamo HER2 rodmens dažnio 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 HER 2 rodmuo labai 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 sergančių pacientų, kurių navikų HER2 raiška yra padidėjusi, išgyvenamumas be recidyvų yra trumpesnis, palyginti su pacientais, kurių navikų HER raiška nėra padidėjusi. Ląstelių išorėje esantis receptoriaus domenas (ECD, p105) gali patekti į kraujotaką ir jį galima nustatyti kraujo serumo mėginiuose.

Veikimo mechanizmas

Trastuzumabas su dideliu afinitetu ir specifiškumu jungiasi prie IV subdomeno, t. y., prie greta membranos esančios HER2 ekstraląstelinio domeno srities. Trastuzumabo prisijungimas prie HER2 slopina nuo ligando nepriklausomą HER2 signalo perdavimą ir taip apsaugo nuo proteolizinio jo ekstraląstelinio domeno skilimo, t. y., slopinamas HER2 aktyvinimo mechanizmas. *In vitro* ir su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad dėl tokio poveikio trastuzumabas slopina žmogaus navikų ląstelių, kurių HER2 raiška yra padidėjusi, proliferaciją (vešėjimą). Be to, trastuzumabas yra stiprus nuo antikūnų priklausomo ląstelių sąlygojamo citotoksiškumo (angl. *Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity*, ADCC) mediatorius. Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad trastuzumabo sąlygojamas ADCC labiau veikia vėžio ląsteles, kurių HER2 raiška yra padidėjusi, nei tas vėžio ląsteles, kurių HER2 raiška nėra padidėjusi.

Padidėjusios HER2 raiškos arba HER2 geno amplifikacijos aptikimas

Padidėjusios HER2 raiškos arba HER2 geno amplifikacijos aptikimas krūties vėžiu sergantiems pacientams

Trastuzumabą galima skirti tik tiems pacientams, kuriems yra padidėjusi navikų HER2 raiška arba HER2 geno amplifikacija, nustatyta tiksliai ir patvirtintu tyrimu. Padidėjusią HER2 raišką reikia aptikti, naudojant fiksuotų naviko blokų imunohistocheminiu tyrimu (IHC) paremtą įvertinimą (žr. 4.4 skyrių). Padidėjusią HER2 geno amplifikaciją reikia aptikti, naudojant fluorescuojančios *in situ* hibridizacijos (FISH) arba fiksuotų naviko blokų chromogeninės *in situ* hibridizacijos (CISH) metodus. Gydyti trastuzumabu parenkami tik tie pacientai, kuriems labai padidėjusi HER2 raiška, apibrėžiama kaip 3+ balas pagal IHC, arba teigiamas FISH ar CISH rezultatas.

Siekiant, kad rezultatai būtų tikslūs ir atkuriami, tyrimus reikia atlikti specializuotoje laboratorijoje, kuri gali užtikrinti tyrimų procedūrų patvirtinimą.

Rekomenduojama IHC mėginių dažymosi pobūdžio vertinimo sistema pateikiama 2 lentelėje.

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

Balas	Dažymosi pobūdis	Padidėjusios HER2 raiškos įvertinimas
0	Nusidažymo nepastebima arba membranos nusidažymas pastebimas < 10 % naviko ląstelių	Neigiamas
1+	Blyškus / vos pastebimas membranos nusidažymas aptinkamas > 10 % naviko ląstelių. Ląstelės nusidažiusios tik dalyje jų membranos.	Neigiamas
2+	Silpnas arba vidutinis visos membranos nusidažymas aptinkamas > 10 % naviko ląstelių.	Neaiškus
3+	Stiprus visos membranos nusidažymas aptinkamas > 10 % naviko ląstelių.	Teigiamas

Apskritai FISH rezultatas laikomas teigiamu, jeigu HER2 geno kopijų skaičiaus vienoje naviko ląstelėje ir 17 chromosomos kopijų skaičiaus santykis yra lygus 2 arba didesnis arba jeigu naviko ląstelėje yra daugiau negu 4 HER2 geno kopijos, jei netaikoma 17 chromosomos kontrolė.

Paprastai CISH rezultatas laikomas teigiamu, jeigu daugiau nei 50 % naviko ląstelių aptinkama daugiau kaip po 5 HER2 geno kopijas viename branduolyje.

Visa instrukcija, kaip atlikti ir interpretuoti tyrimus, pateikiama patvirtintų FISH ir CISH tyrimų pakuotės lapeliuose. Taip pat gali būti taikomos oficialios HER2 tyrimų rekomendacijos.

Taikant bet kurį kitą metodą, kuriuo galima vertinti HER2 baltymo arba geno raišką, analizės turi būti atliekami tik tose laboratorijose, kurios užtikrina tinkamą pažangiausią patvirtintų metodų naudojimą. Tokie metodai turi būti neabejotinai pakankamai preciziški ir tikslūs, kad rodytų padidėjusią HER2 raišką ir leistų atskirti vidutiniškai (atitinkančią 2+) arba labai (atitinkančią 3+) padidėjusią HER2 raišką.

Padidėjusios HER2 raiškos arba HER2 geno amplifikacijos aptikimas skrandžio vėžiu sergantiems pacientams

Padidėjusiai navikų HER2 raiškai arba HER2 geno amplifikacijai nustatyti reikia naudoti tik tikslų ir patvirtintą tyrimą. IHC tyrimas rekomenduojamas kaip pirmojo pasirinkimo tyrimo būdas; tais atvejais, kai reikia nustatyti ir HER2 geno amplifikacijos lygį, reikia naudoti 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 reikia atlikti laboratorijoje, kurioje dirba patyręs personalas. Reikia vadovautis kartu su HER2 tirti naudojamų tyrimų produktais pateikiamoje informacijoje nurodytomis išsamiomis tyrimų atlikimo ir rezultatų interpretavimo instrukcijomis.

Atliekant ToGA (BO18255) tyrimą, pacientai, kurių navikų IHC3+ arba FISH rezultatas buvo teigiamas, buvo apibrėžiami kaip turintys teigiamą HER2 rezultatą ir buvo įtraukti į tyrimą. Remiantis klinikinio tyrimo rezultatais, naudingas poveikis nustatytas tik tiems pacientams, kurių HER2 baltymo raiška buvo labiausiai padidėjusi, apibrėžiama kaip 3+ balas pagal IHC arba kaip 2+ balas pagal IHC ir teigiamas FISH rezultatas.

Metodų lyginamojo tyrimo (D008548 tyrimo) metu nustatytas didelio laipsnio SISH ir FISH metodų atitikimas (> 95 %) aptinkant HER2 geno amplifikaciją skrandžio vėžiu sergantiems pacientams.

Padidėjusią HER2 raišką reikia aptikti fiksuotų naviko blokų imunohistocheminio tyrimo (IHC) metodu; padidėjusią HER2 geno amplifikaciją reikia aptikti naudojant fiksuotų naviko blokų *in situ* hibridizacijos tyrimą SISH arba FISH metodu.

Rekomenduojama IHC mėginių dažymosi pobūdžio vertinimo sistema pateikiama 3 lentelėje.

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

Balas	Chirurginės operacijos metu gautas mėginys – dažymosi pobūdis	Biopsijos metu gautas mėginys – dažymosi pobūdis	Padidėjusios HER2 raiškos įvertinimas
0	Jokio reaktyvumo arba membranos reaktyvumas < 10 % naviko ląstelių	Jokio reaktyvumo arba membranos reaktyvumas bet kurioje naviko ląstelėje	Neigiamas
1+	Blyškus / vos pastebimas membranos reaktyvumas ≥ 10 % naviko ląstelių; reaktyvi tik ląstelių membranos dalis	Naviko ląstelių grupelė su blyškiu / vos pastebimu membranos reaktyvumu, nepriklausomai nuo nusidažiusių naviko ląstelių procentinės dalies	Neigiamas
2+	Silpnas ar vidutinio stiprumo visos membranos, bazolateralinės arba lateralinės membranos dalies reaktyvumas ≥ 10 % naviko ląstelių	Naviko ląstelių grupelė su silpnu ar vidutinio stiprumo visos membranos, bazolateralinės arba lateralinės membranos dalies reaktyvumu, nepriklausomai nuo nusidažiusių naviko ląstelių procentinės dalies	Neaiškus
3+	Stiprus visos membranos, bazolateralinės arba lateralinės membranos dalies reaktyvumas ≥ 10 % naviko ląstelių	Naviko ląstelių grupelė su stipriu visos membranos, bazolateralinės arba lateralinės membranos dalies reaktyvumu, nepriklausomai nuo nusidažiusių naviko ląstelių procentinės dalies	Teigiamas

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Metastazavęs krūties vėžys

Klinikinių tyrimų metu buvo skiriama trastuzumabo monoterapija (vien trastuzumabas) MKV sergantiems pacientams, kuriems buvo navikų, kurių HER2 raiška buvo padidėjusi, ir kurių metastazavusios ligos gydymas vienu ar daugiau chemoterapinių režimų buvo nesėkmingas.

Trastuzumabo taip pat buvo skirta kartu su paklitakseliu arba docetakseliu pacientams, kurių metastazavusi liga nebuvo gydyta chemoterapiniais vaistais, gydyti. Pacientai, kuriems prieš tai skirta antraciklino adjuvantinio chemoterapija, buvo gydomi paklitakseliu (175 mg/m², sulašinant per 3 valandas) kartu su trastuzumabu arba be jo. Pagrindinio klinikinio tyrimo metu, gydant docetakseliu (100 mg/m² sulašinant per 1 valandą) kartu su trastuzumabu arba be jo, 60 % pacientų prieš tai buvo skirta adjuvantinė antraciklinų chemoterapija. Pacientai trastuzumabu buvo gydomi iki ligos progresavimo.

Trastuzumabo ir paklitakselio derinio veiksmingumas pacientams, kuriems prieš tai nebuvo skirtas gydymas adjuvantiniais antraciklinais, neištirtas. Tačiau trastuzumabo ir docetakselio derinys pacientams buvo veiksmingas, nepriklausomai nuo to, ar jiems prieš tai buvo skirtas gydymas adjuvantiniais antraciklinais, ar toks gydymas neskirtas.

Siekiant nustatyti, kurie pacientai buvo tinkami dalyvauti pagrindiniuose klinikiniuose trastuzumabo monoterapijos ir trastuzumabo bei paklitakselio derinio tyrimuose, padidėjusiai HER2 raiškai nustatyti buvo atliekamas fiksuoto krūties navikų audinio imunohistocheminis dažymas, naudojant pelių monokloninius antikūnus CB11 ir 4D5. Šie audiniai buvo fiksuojami formalinu arba *Bouin* fiksatyvu. Ši klinikinių tyrimų atrankos analizė atlikta centrinėje laboratorijoje, naudojant nuo 0 iki 3+ balų skalę. Pacientai, kurių audinio dažymasis įvertintas 2+ arba 3+ balais, buvo įtraukti į klinikinius tyrimus, o tie, kurių audinio dažymasis įvertintas 0 arba 1+ balu, nebuvo įtraukti. Daugiau nei 70 % pacientų, įtrauktų į klinikinius tyrimus, padidėjusi raiška įvertinta 3+ balu. Gauti duomenys rodo, kad vaistinio preparato poveikis buvo geresnis tiems pacientams, kurių HER2 raiška buvo labiau padidėjusi (3+).

Pagrindinio klinikinio tyrimo metu gydant docetakseliu kartu su trastuzumabu arba be jo, svarbiausias tyrimo metodas teigiamai HER2 raiškai nustatyti buvo imunohistocheminis tyrimas. Mažesnę pacientų dalis tirta naudojant fluorescencijos *in situ* hibridizaciją (FISH). 87 % į šį klinikinį tyrimą įtrauktų pacientų liga buvo įvertinta IHC3+, o 95 % įtrauktų pacientų – įvertinta IHC3+ ir (arba) teigiamu FISH rezultatu.

Metastazavusio krūties vėžio gydymas, vartojant vaistinio preparato kartą per savaitę
Monoterapijos ir gydymo vaistų deriniu veiksmingumo rezultatai apibendrinti 4 lentelėje.

4 lentelė. Monoterapijos ir gydymo vaistų deriniu tyrimų metu gauti veiksmingumo rezultatai

Parametras	Monoterapija	Gydymas vaistų deriniu			
		Trastuzumabas ¹ N = 172	Paklitakselis ² N = 77	Trastuzumabas kartu su docetakseliu 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)
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)
LIP mediana (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 ligos progresavimo; „ne“ rodo, kad nebuvo įmanoma įvertinti arba rezultatas dar nebuvo pasiektas.

1. Tyrimas HO649g: IHC3+ pacientų pogrupis
2. Tyrimas HO648g: IHC3+ pacientų pogrupis
3. Tyrimas M77001: visos analizės populiacija (numatyta gydyti), 24 mėnesių rezultatai

Gydymas trastuzumabo ir anastrozolo deriniu

Tirtas trastuzumabo ir anastrozolo derinio kaip pirmaeilio gydymo pomenopauzės laikotarpiu poveikis MKV sergančioms pacientėms, kurių HER2 raiška yra padidėjusi ir hormono receptoriaus (t. y., estrogeno receptoriaus (ER) ir (arba) progesterono receptoriaus (PR)) rezultatas yra teigiamas. Trastuzumabo ir anastrozolo derinio vartojusių pacientų išgyvenamumas ligai neprogresuojant pailgėjo du kartus, palyginti su gydytų anastrozolu (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 tarp abiejų grupių 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 trastuzumabą turinčiu režimu.

Metastazavusio krūties vėžio gydymas, vartojant vaistinio preparato kas tris savaites

Monoterapijos ir gydymo vaistų deriniu veiksmingumo rezultatai apibendrinti 5 lentelėje.

5 lentelė. Monoterapijos ir gydymo vaistų deriniu nelyginamųjų klinikinių tyrimų metu gauti veiksmingumo rezultatai

Parametras	Monoterapija		Gydymas vaistų deriniu	
	Trastuzumabas ¹ N = 105	Trastuzumabas ² N = 72	Trastuzumabas kartu su paklitakseliu ³ N = 32	Trastuzumabas kartu su docetakseliu ⁴ N = 110
Atsako dažnis (95 % PI)	24 % (15-35)	27 % (14-43)	59 % (41-76)	73 % (63-81)
Atsako trukmės mediana (mėnesiai) (intervalas)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
LIP mediana (mėnesiai) (95 % PI)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2 – ne)	13,6 (11-16)
Išgyvenamumo mediana (mėnesiai) (95 % PI)	ne	ne	ne	47,3 (32 – ne)

LIP = laikas iki ligos progresavimo; „ne“ rodo, kad nebuvo įmanoma 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 kas savaitę x 3, paskui kas 3 savaites po 6 mg/kg
3. Tyrimas BO15935
4. Tyrimas MO16419

Ligos progresavimo sritys

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

Ankstyvasis krūties vėžys (adjuvantinis gydymas)

Ankstyvasis krūties vėžys apibrėžiamas kaip nemetastazavusi pirminė invazinė krūties karcinoma. Trastuzumabo poveikis adjuvantinio gydymo metu buvo ištirtas atlikus 4 didelės apimties, daugiacentrius, atsitiktinių imčių klinikinius tyrimus.

- Klinikinis tyrimas BO16348 buvo skirtas trastuzumabo, vartojamo kas tris savaites vienerius ir dvejus metus, poveikiui palyginti su stebėjimo duomenimis, tiriant HER2 teigiamu AKV sirgusius pacientus po operacijos, pripažintos chemoterapijos ir radioterapijos (jei taikytina). Be to, buvo palygintas vienerių metų trukmės gydymas trastuzumabu su dvejų metų trukmės gydymu trastuzumabu. Pacientams, atrinktiems vartoti trastuzumabą, pradinė įsotinamoji vaistinio preparato dozė buvo 8 mg/kg, paskesnės dozės – po 6 mg/kg kas tris savaites vienerius arba dvejus metus.
- NSABP B-31 ir NCCTG N9831 tyrimai, kurių duomenys sudarė jungtinę analizę, buvo skirti klinicinei gydymo trastuzumabo ir paklitakselio deriniu naudai ištirti, jų skiriant po chemoterapijos doksorubicinu ir ciklofosfamidą (AC chemoterapijos); be to, NCCTG N9831 tyrimo metu taip pat buvo tiriamas trastuzumabo poveikis, jo paskyrus po chemoterapijos doksorubicinu ir ciklofosfamidą ir vėliau paklitakseliu (AC→P chemoterapijos) pacientams, kurie serga AKV ir kurių HER2 rodmuo yra teigiamas po operacijos.
- BCIRG 006 tyrimas buvo skirtas gydymo trastuzumabo ir docetakselio deriniu poveikiui ištirti, jų skiriant arba po AC chemoterapijos, arba kartu su docetakseliu ir karboplatina HER2 teigiamu AKV sergantiems pacientams po operacijos.

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

Atliekant NSABP B-31 ir NCCTG N9831 tyrimų jungtinę analizę, AKV buvo apibrėžiamas 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 rezultatas buvo neigiamas arba naviko dydis > 2 cm, nepriklausomai nuo hormonų būklės).

Tyrimo BCIRG 006 metu AKV, kai HER2 rodmuo buvo teigiamas, buvo apibrėžiamas 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: navikas buvo didesnis kaip 2 cm, estrogeno receptoriaus ir progesterono receptoriaus rezultatas buvo neigiamas, histologinis ir (arba) branduolių piktybiškumas buvo 2-3 laipsnio arba amžius buvo < 35 metų.

Klinikinio tyrimo BO16348 metu po kontrolinio stebėjimo laikotarpių, kurių mediana buvo 12 mėnesių* ir 8 metai**, gauti veiksmingumo rezultatai apibendrinti 6 lentelėje.

6 lentelė. Klinikinio tyrimo BO16348 metu gauti veiksmingumo rezultatai

Parametras	Kontrolinio stebėjimo mediana 12 mėnesių*		Kontrolinio stebėjimo mediana 8 metai**	
	Stebėjimas N = 1 693	Trastuzumabas 1 metai N = 1 693	Stebėjimas N = 1 697***	Trastuzumabas 1 metai N = 1 702***
Išgyvenamumas be ligos požymių				
- Reiškinį patyrusių pacientų skaičius	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Reiškinių nepatyrusių pacientų skaičius	1 474 (87,1 %)	1 566 (92,5 %)	1 127 (66,4 %)	1 231 (72,3 %)
P vertė, palyginti su stebėjimu	< 0,0001		< 0,0001	
Rizikos santykis, palyginti su stebėjimu	0,54		0,76	

	Kontrolinio stebėjimo mediana 12 mėnesių*		Kontrolinio stebėjimo mediana 8 metai**	
Parametras	Stebėjimas N = 1 693	Trastuzumabas 1 metai N = 1 693	Stebėjimas N = 1 697***	Trastuzumabas 1 metai N = 1 702***
Išgyvenamumas be ligos atkryčio				
- Reiškinį patyrusių pacientų skaičius	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Reiškinio nepatyrusių pacientų skaičius	1 485 (87,7 %)	1 580 (93,3 %)	1 191 (70,2 %)	1 303 (76,6 %)
P vertė, palyginti su stebėjimu	< 0,0001		< 0,0001	
Rizikos santykis, palyginti su stebėjimu	0,51		0,73	
Išgyvenamumas be metastazių				
- Reiškinį patyrusių pacientų skaičius	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Reiškinio nepatyrusių pacientų skaičius	1 508 (89,1 %)	1 594 (94,6 %)	1 209 (71,2 %)	1 303 (76,6 %)
P vertė, palyginti su stebėjimu	< 0,0001		< 0,0001	
Rizikos santykis, palyginti su stebėjimu	0,50		0,76	
Bendras išgyvenamumas (mirtis)				
- Reiškinį patyrusių pacientų skaičius	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Reiškinio nepatyrusių pacientų skaičius	1 653 (97,6 %)	1 662 (98,2 %)	1 347 (79,4 %)	1 424 (83,7 %)
P vertė, palyginti su stebėjimu	0,24		0,0005	
Rizikos santykis, palyginti su stebėjimu	0,75		0,76	

*Pagrindinė gretutinė vertinamoji baigtis 1 metų IBLP, lyginant su stebėjimu, atitiko apibrėžtą statistinę ribą

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

***Yra bendrojo imties dydžio nesutapimas dėl mažo pacientų skaičiaus, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti 12 mėnesių medianos kontrolinio stebėjimo laikotarpio analizei po paskutinės duomenų datos

Šie veiksmingumo rezultatai, gauti tarpinės veiksmingumo analizės metu, peržengė protokolo iš anksto numatytą 1 metų gydymo trastuzumabu statistinę ribą, palyginti su stebėjimu. Po kontrolinio stebėjimo laikotarpio, kurio mediana buvo 12 mėnesių, išgyvenamumo be ligos požymių (IBLP) rizikos santykis (RS) buvo 0,54 (95 % PI: 0,44; 0,67), kuris interpretuojamas kaip absoliučioji nauda pagal išgyvenamumo be ligos požymių dažnį per 2 metus, kuris yra 7,6 procentinio punkto (85,8 %, palyginti su 78,2 %) trastuzumabą vartojusiųjų grupės naudai.

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

Šioje galutinėje analizėje gydymo trastuzumabu pailginimas iki dvejų metų papildomos naudos, palyginti su 1 metų trukmės gydymu, nerodo (IBLP RS ketinimo gydyti (angl. *Intent to Treat*, ITT) populiacijoje 2 metų, palyginti su 1 metų = 0,99 (95 % PI: 0,87; 1,13), p vertė = 0,90 bei BI RS = 0,98 (0,83; 1,15); p vertė = 0,78). Besimptomis širdies funkcijos sutrikimas 2 metų trukmės gydymo grupėje buvo dažnesnis (8,1 %, palyginti 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 reakciją, palyginti su 1 metų trukmės gydymo grupe (16,3 %).

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

Doksorubicino ir ciklofosfamido buvo skiriama kartu, kaip nurodyta toliau:

- doksorubicino 60 mg/m² leidžiama į veną greita srove kas 3 savaites 4 ciklus;
- doksorubicino 600 mg/m² suleidžiama į veną per 30 minučių kas 3 savaites 4 ciklus.

Paklitakselio kartu su trastuzumabu buvo skiriama, kaip nurodyta toliau:

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

Klinikinių tyrimų NSABP B-31 ir NCCTG 9831 duomenų jungtinės analizės veiksmingumo rezultatai, gauti atlikus galutinę IBLP* analizę, apibendrinti 7 lentelėje. Pacientų, kuriems buvo skiriama AC→P chemoterapija, kontrolinio stebėjimo trukmės mediana buvo 1,8 metų, o pacientų, kuriems buvo skiriama AC→PH chemoterapija, – 2,0 metų.

7 lentelė. Klinikinių tyrimų NSABP B-31 ir NCCTG N9831 jungtinės analizės veiksmingumo rezultatų galutinės IBLP analizės metu* santrauka

Parametras	AC→P (n = 1 679)	AC→PH (n = 1 672)	Rizikos santykis, palyginti su AC→P (95 % PI) p vertė
Išgyvenamumas be ligos požymių Reiškinį patyrusių pacientų skaičius (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001
Tolimasis recidyvas Reiškinį patyrusių pacientų skaičius	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p < 0,0001
Mirtis (BI reiškiny): Reiškinį patyrusių 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 mediana buvo 1,8 metų, o pacientų, kuriems buvo skiriama AC→PH chemoterapija, – 2,0 metų

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

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

Pakartotinai įvertinus saugumo duomenis po kontrolinio stebėjimo laikotarpio, kurio mediana buvo 3,5-3,8 metų, ir kartu atlikus išgyvenamumo be ligos požymių analizę, vėl patvirtintas naudos dydis, nurodytas galutinėje išgyvenamumo be ligos požymių analizėje. Nepaisant to, kad kontrolinėje grupėje perėjusiems prie trastuzumabo, prie chemoterapijos paklitakseliu pridėjus trastuzumabą,

ligos recidyvo rizika sumažėjo 52 %. Nustatyta, kad prie chemoterapijos paklitakseliu pridėjus trastuzumabą, taip pat 37 % sumažėjo mirties rizika.

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

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

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

Parametras	AC→P (N = 2 032)	AC→PH (N = 2 031)	p vertė, palyginti su AC→P	Rizikos santykis, palyginti su AC→P (95 % PI)
Mirtis (BI reiškinys): Reiškinį patyrusių pacientų skaičius (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

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

Kartu su galutine BI analize taip pat buvo atliekama išgyvenamumo be ligos požymių (IBLP) rodiklio analizė kaip klinikinių tyrimų NSABP B-31 ir NCCTG N9831 jungtinės analizės dalis. Atnaujintos IBLP analizės rezultatai (stratifikuotas RS = 0,61, 95 % PI [0,54, 0,69]) parodė panašią naudą, palyginti su galutiniu pirminės IBLP analizės rezultatu, nepaisant 24,8 % pacientų AC→P grupėje, kurie buvo perkelti į trastuzumabo grupę. Po 8 metų apytikriai apskaičiuotas išgyvenamumo be ligos požymių dažnis AC→PH grupėje buvo 77,2 % (95 % PI: 75,4, 79,1), o absoliučioji nauda – 11,8 %, palyginti su AC→P grupe.

BCIRG 006 tyrimo metu trastuzumabo buvo skiriama 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 (1-ojo ciklo 2-ąją dieną, po to 1-ąją kiekvieno kito ciklo dieną),

vėliau skiriant:

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

Trastuzumabo buvo skiriama kartą per savaitę kartu su chemoterapija, po to kas 3 savaites iš viso 52 savaites.

Klinikinio tyrimo BCIRG006 metu gauti veiksmingumo rezultatai apibendrinti 9 ir 10 lentelėse. Pacientų, kuriems buvo skiriama AC→D chemoterapija, kontrolinio stebėjimo trukmės mediana buvo 2,9 metų, o pacientų, kuriems buvo skiriama AC→DH arba DCarbH chemoterapija, – 3,0 metų.

9 lentelė. Klinikinio tyrimo BCIRG006 veiksmingumo analizės apžvalga (AC→D, palyginti su AC→DH)

Parametras	AC→D (n = 1 073)	AC→PH (n = 1 074)	Rizikos santykis, palyginti su AC→P (95 % PI) p vertė
Išgyvenamumas be ligos požymių Reiškinį patyrusių pacientų skaičius	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001
Tolimasis recidyvas Reiškinį patyrusių pacientų skaičius	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p < 0,0001
Mirtis (BI reiškiny)	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, palyginti su DCarbH)

Parametras	AC→D (n = 1 073)	DCarbH (n = 1 074)	Rizikos santykis, palyginti su AC→P (95 % PI)
Išgyvenamumas be ligos požymių Reiškinį patyrusių pacientų skaičius	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Tolimasis recidyvas Reiškinį patyrusių pacientų skaičius	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p = 0,0008
Mirtis (BI reiškiny)	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

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

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

Be to, buvo atlikta papildoma *post-hoc* žvalgomoji analizė, naudojant NSABP B-31/NCCTG N9831* ir BCIRG006 klinikinių tyrimų jungtinės analizės (JA) duomenų rinkinius, kurie apėmė IBLP reiškinius bei simptominius širdies funkcijos reiškinius; jos rezultatai apibendrinti 11 lentelėje.

11 lentelė. Klinikinių tyrimų NSABP B-31/NCCTG N9831* ir BCIRG006 *post-hoc* žvalgomosios analizės rezultatai, gauti atlikus jungtines analizes, kurios apėmė IBLP reiškinius bei simptominius širdies funkcijos reiškinius

	AC→PH (palyginti su AC→P) (NSABP B-31 ir NCCTG N9831)*	AC→DH (palyginti su AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (palyginti su AC→D) (BCIRG 006)
Pirminė veiksmingumo analizė IBLP rizikos santykis (95 % PI) p vertė	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
Ilgalaikio kontrolinio stebėjimo veiksmingumo analizė** IBLP rizikos santykis (95 % PI) p vertė	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 IBLP ir simptominiais širdies funkcijos reiškiniais Ilgalaikis kontrolinis stebėjimas** Rizikos santykis (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 IBLP analizės atlikimo metu. AC→P grupėje kontrolinio stebėjimo trukmės mediana buvo 1,8 metų, AC→PH grupėje – 2,0 metų

** Klinikinių tyrimų jungtinės analizės AC→PH grupėje ilgalaikio kontrolinio stebėjimo trukmės mediana buvo 8,3 metų (svyravo nuo 0,1 iki 12,1), o AC→P grupėje – 7,9 metų (svyravo nuo 0,0 iki 12,2). Klinikinio tyrimo BCIRG006 abiejose AC→D grupėse ilgalaikio kontrolinio stebėjimo trukmės mediana buvo 10,3 metų (svyravo nuo 0,0 iki 12,6), DCarbH grupėje (svyravo nuo 0,0 iki 13,1), ir AC→DH grupėje – 10,4 metų (svyravo nuo 0,0 iki 12,7)

Ankstysis krūties vėžys (neoadjuvantinis ir adjuvantinis gydymas)

Iki šiol nėra duomenų, lyginančių trastuzumabo veiksmingumą, jo skiriant su chemoterapija adjuvantu, su neoadjuvantu / adjuvantu vartojamo trastuzumabo veiksmingumu.

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

Tyrimo MO16432 metu trastuzumabo (8 mg/kg įsotinamoji dozė ir vėliau 6 mg/kg palaikomoji dozė kas 3 savaites) buvo skiriama kartu su 10 ciklų chemoterapijos neoadjuvantu

tokiu būdu:

- Doksorubicino 60 mg/m² ir paklitakselio 150 mg/m², jų skiriant kas 3 savaites 3 ciklus, vėliau skiriant
 - Paklitakselio 175 mg/m² kas 3 savaites 4 ciklus,

dar vėliau skiriant

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

galiausiai po operacijos skiriant

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

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

12 lentelė. Klinikinio tyrimo MO16432 metu gauti veiksmingumo rezultatai

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

* Apibrėžiamas kaip jokių invazinio vėžio požymių nebuvimas krūtyje ir pažasties limfmazgiuose

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

Metastazavęs skrandžio vėžys

Trastuzumabo poveikis buvo tirtas vieno atsitiktinių imčių, atvirojo, III fazės klinikinio tyrimo ToGA (BO18255) metu, jo skiriant kartu su chemoterapiniais preparatais, palyginti su vien chemoterapija.

Chemoterapija buvo skiriama taip:

- geriamasis kapecitabinas – 1 000 mg/m² du kartus per parą 14 dienų kas 3 savaites 6 gydymo ciklus (pradedant kiekvieno ciklo pirmosios dienos vakare ir baigiant 15 dienos ryte)
- arba
- intraveninis 5-fluorouracilas – 800 mg/m² per parą nepertraukiamos intraveninės infuzijos būdu 5 dienas, skiriant kas 3 savaites 6 gydymo ciklus (1-5 kiekvieno ciklo dienomis).

Bet kuri iš nurodytų chemoterapijų buvo skiriama kartu su:

- cisplatina – 80 mg/m² kas 3 savaites 6 gydymo ciklus (1-ąją kiekvieno ciklo dieną).

Klinikinio tyrimo BO18225 metu gauti veiksmingumo rezultatai apibendrinti 13 lentelėje.

13 lentelė. Klinikinio tyrimo BO18225 metu gauti veiksmingumo rezultatai

Parametras	FP N = 290	FP +H N = 294	Rizikos santykis (95 % PI)	p vertė
Bendras išgyvenamumas, mediana, mėn.	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Išgyvenamumas ligai neprogresuojant, 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
Bendras atsako dažnis, %	34,5 %	47,3 %	1,70 ^a (1,22, 2,38)	0,0017
Atsako trukmė, mediana, mėn.	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	< 0,0001

FP + H: fluoropirimidino / cisplatinos + trastuzumabo grupė

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. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas, kuris apibrėžiamas kaip laikas nuo atsitiktinių imčių datos iki mirties dėl bet kokios priežasties datos. Analizės metu iš viso buvo mirę 349 atsitiktinių imčių būdu atrinkti pacientai: 182 pacientai (62,8 %) kontrolinėje grupėje ir 167 pacientai (56,8 %) gydymo grupėje. Dauguma mirčių buvo susijusios su vėžio sukeliamais reiškiniais.

Post-hoc pogrupių analizės rodo, kad palankus gydomasis poveikis pasiekiamas tik tikslingai gydant navikus, kurių HER2 baltymo raiška yra labiau padidėjusi (IHC2+/FISH+ arba IHC3+). Lyginant tik tos pacientų, kuriems nustatyta didelė HER2 raiška, dalies rodiklius, FP grupėje bendro išgyvenamumo mediana buvo 11,8 mėnesio, palyginti su 16 mėnesių rodikliu FP + H grupėje, RS 0,65 (95 % PI 0,51-0,83), o išgyvenamumo ligai neprogresuojant mediana FP ir FP + H grupėse buvo atitinkamai 5,5 mėnesio ir 7,6 mėnesio, RS 0,64 (95 % PI 0,51-0,79). HC2+/FISH+ pogrupyje bendro išgyvenamumo rodiklių RS buvo 0,75 (95 %PI 0,51-1,11), o IHC3+/FISH+ pogrupyje – RS buvo 0,58 (95 % PI 0,41-0,81).

ToGA (BO18255) klinikinio tyrimo rezultatų žvalgomosios pogrupių analizės duomenys rodo, kad papildomai paskyrus gydymą trastuzumabu, akivaizdaus bendro išgyvenamumo pailgėjimo nenustatyta tiems pacientams, kuriems pradinio įvertinimo metu būklė buvo įvertinta ECOG PS 2 balu (RS 0,96 [95 % PI 0,51-1,79]), kuriems nustatyta neįvertinama (RS 1,78 [95 % PI 0,87-3,66]) ir vietiškai išplitusi liga (RS 1,20 [95 % PI 0,29-4,97]).

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Trastuzumabo farmakokinetika buvo vertinta populiacijos farmakokinetikos modelio analizės metu naudojant jungtinius duomenis apie 1 582 tiriamuosius, tarp kurių buvo teigiamą HER2 rodmenį turinčiu MKV, AKV, progresuojančiu skrandžio vėžiu (PSV) ar kitų tipų navikais sirgę pacientai ir sveiki savanoriai, kurie 18-os I, II ir III fazės klinikinių tyrimų metu buvo gydyti infuzija į veną leidžiamu trastuzumabu. Trastuzumabo koncentracijos ir laiko ryšį apibūdina dviejų komponentų modelis su lygiagrečiu tiesinio ir netiesinio pobūdžio šalinimu iš centrinio komponento. Dėl netiesinio pobūdžio eliminacijos bendrasis klirensas mažėjant koncentracijai didėjo. Dėl to trastuzumabo pusinės eliminacijos laiko pastovios vertės nustatyti negalima. Dozių intervale

mažėjant koncentracijai, $t_{1/2}$ mažėja (žr. 16 lentelę). MKV ir AKV sirgusių pacientų FK parametrai (pvz., klirensas (KL), centrinės kameros tūris (V_c)) ir populiacijai prognozuojamos pusiausvyrinės ekspozicijos (C_{min} , C_{max} ir AUC) buvo panašios. Tiesinio pobūdžio klirensas MKV sirgusių pacientų organizme buvo 0,136 l per parą, AKV – 0,112 l per parą, o PSV sirgusių pacientų – 0,176 l per parą. MKV, AKV ar PSV sirgusių pacientų organizme netiesinio pobūdžio eliminacijos parametrų vertės: didžiausias eliminacijos greitis (V_{max}) buvo 8,81 mg per parą, o *Michaelis-Menten* konstanta (K_m) buvo 8,92 µg/ml MKV ar AKV sirgusių pacientų organizme centrinės kameros tūris buvo 2,62 litro, o PSV sirgusių pacientų – 3,63 litro. Galutiniame populiacijos farmakokinetikos modelyje statistiškai reikšmingais kintamaisiais, turinčiais įtakos trastuzumabo ekspozicijai, be pirminio naviko tipo buvo identifikuoti kūno masė, aspartataminotransferazės ir albumino kiekis serume. Vis dėlto šių kintamųjų poveikio trastuzumabo ekspozicijai 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 vertės, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms (C_{max} ir C_{min}) MKV, AKV ir PSV sirgusių pacientų, gydytų taikant vaistinio preparato vartojimo vieną kartą per savaitę arba kas tris savaites režimą, organizme, išdėstytos žemiau pateiktose 14 lentelėje (1-ojo ciklo metu), 15 lentelėje (nusistovėjus pusiausvyrai) ir 16 lentelėje (FK parametrai).

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

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

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

Režimas	Pirminio naviko tipas	N	$C_{min,ss}$ * (µg/ml)	$C_{max,ss}$ ** (µg/ml)	AUC _{ss, 0-21 parą} (µg per parą/ml)	Laikotarpis iki pusiausvyros* ** (savaitė)
8 mg/kg + 6 mg/kg kas tris savaites	MKV	805	44,2 (1,8-85,4)	179 (123-266)	1 736 (618-2 756)	12
	AKV	390	53,8 (28,7-85,8)	184 (134-247)	1 927 (1 332-2 771)	15
	PSV	274	32,9 (6,1-88,9)	131 (72,5-251)	1 338 (557-2 875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg kas savaitę	MKV	805	63,1 (11,7-107)	107 (54,2-164)	1 710 (581-2715)	12
	AKV	390	72,6 (46-109)	115 (82,6-160)	1 893 (1 309-2 734)	14

* $C_{min,ss}$ – C_{min} nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai

** $C_{max,ss}$ = C_{max} nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai

*** laikas iki 90 % pusiausvyrinės koncentracijos

16 lentelė. Populiacijai prognozuojamos FK parametrų vertės MKV, AKV ir PSV sirgusių pacientų organizme nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai, trastuzumabą leidžiant infuzija į veną

Režimas	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 išsiplovimas (angl. washout)

Kas savaitę ir kas tris savaites į veną leidžiamo trastuzumabo išsiplovimo laikotarpis buvo vertinamas naudojant 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).

Cirkuliuojantys atitrūkę HER2 ECD

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

Nuo ląstelės atitrūkusio HER2-ECD koncentracija pradinio įvertinimo metu MSV, MKV ir AKV sirgusių pacientų kraujo serume buvo panaši, o akivaizdaus poveikio trastuzumabo klirensui nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ūminio ar su kartotinėmis dozėmis susijusio toksiškumo požymių iki 6 mėnesių trukusių tyrimų metu ar toksinio poveikio reprodukcijai, teratologijai, patelių vaisingumui, taip pat vėlyvosios vaikingų patelių intoksikacijos / prasiskverbimo pro placentos barjerą poveikio nenustatyta. Trastuzumabas nėra genotoksiškas. Trehalozės, kuri yra svarbiausia pagalbinė medžiaga, tyrimas toksiškumo neparodė.

Ilgalaikių tyrimų su gyvūnais, siekiant nustatyti galimą trastuzumabo kancerogeniškumą arba jo poveikį patinų vaisingumui, neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

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

6.2 Nesuderinamumas

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

Vaistinio preparato negalima skiesti gliukozės tirpalais, nes tai sukelia baltymo agregaciją.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai

4 metai.

Paruošus ir praskiedus

Įrodyta, kad aseptinėmis sąlygomis ištirpinus miltelius steriliame injekciniame vandenyje, paruoštas tirpalas, laikomas 2 °C – 8 °C temperatūroje, fiziškai ir chemiškai patvarus išlieka iki 7 parų.

Įrodyta, kad aseptinėmis sąlygomis praskiestas Ontruzant intraveniniai infuziniai tirpalai polivinilchlorido, polietileno ar polipropileno maišeliuose, kuriuose 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 Ontruzant 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 patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Paruošto koncentruoto tirpalo negalima užšaldyti.

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

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Ontruzant 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

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

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

Ontruzant 420 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Vienas 40 ml skaidraus I tipo stiklo flakonas, užkimštas butilo kaučiuko kamščiu, padengtu fluorplastiko plėvele, kuriame yra 420 mg trastuzumabo.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Ontruzant 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 vaistinių preparatų ruošimo;
- vykdomas laminarinėje traukos arba biologinės saugos spintoje, laikantis įprastų atsargumo priemonių, taikytinų saugiam į veną vartojamų vaistinių preparatų tvarkymui;
- norint užtikrinti, kad aseptinės sąlygos bus išlaikytos, paruoštas tirpalas taip pat turi būti tinkamai laikomas.

Ruošti Ontruzant reikia atsargiai. Jei ruošiant susidaro per daug putų arba tirpalas pakratomas, gali nepavykti iš flakono įtraukti reikiamą Ontruzant kiekį.

Paruošto tirpalo negalima užšaldyti.

Ontruzant 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Viename 150 mg Ontruzant flakone esantys milteliai ruošiami naudojant 7,2 ml sterilaus injekcinio vandens (į pakuotę neįeina). Reikia vengti vartoti kitus ruošimo tirpiklius.

Taip paruošiama 7,4 ml tirpalo vienkartinėi dozei, kurioje yra apie 21 mg/ml trastuzumabo, kurio pH yra maždaug 6,0 pH. Leistinas 4 % tirpalo tūrio perteklius užtikrina, kad iš kiekvieno flakono būtų galima įtraukti pažymėtą 150 mg trastuzumabo dozę.

Ontruzant 420 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Viename 420 mg Ontruzant flakone esantys milteliai ruošiami naudojant 20 ml sterilaus injekcinio vandens (į pakuotę neįeina). Reikia vengti vartoti kitus ruošimo tirpiklius.

Taip paruošiama 21 ml tirpalo vienkartinėi dozei, kurioje yra apie 21 mg/ml trastuzumabo, kurio pH yra maždaug 6,0 pH. Leistinas 5 % tirpalo tūrio perteklius užtikrina, kad iš kiekvieno flakono būtų galima įtraukti pažymėtą 420 mg trastuzumabo dozę.

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

Tirpinimo aseptinėmis sąlygomis instrukcijos

- Steriliu švirkštu į flakoną, kuriame yra liofilizuoti Ontruzant milteliai, nukreipę srovę į miltelius, iš lėto sušvirkščiamas atitinkamas sterilaus injekcinio vandens tūris (kaip aukščiau nurodyta).
- Flakoną atsargiai pasukiokite, kad vaistinis preparatas geriau ištirptų. NEKRATYKITE!

Ruošimo metu gali susidaryti šiek tiek putų. Tuomet flakoną pastatykite ir apie 5 minutes nejudinkite. Paruoštas Ontruzant yra bespalvis ar šiek tiek gelsvas, skaidrus tirpalas; jame neturi matytis dalelių.

Tirpalo skiedimo aseptinėmis sąlygomis instrukcijos

Reikiamas tirpalo kiekis apskaičiuojamas taip:

- remiantis 4 mg trastuzumabo/kg kūno svorio įsotinamąja doze arba 2 mg trastuzumabo/kg kūno svorio paskesne kas savaitę vartojama doze:

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

- remiantis 8 mg trastuzumabo/kg kūno svorio įsotinamąja doze arba 6 mg trastuzumabo/kg kūno svorio paskesne kas 3 savaites vartojama doze:

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

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.

Prieš vartojant parenteraliai skiriamus vaistus, reikia apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir spalvos pokyčių.

Nesuderinamumo tarp Ontruzant ir polivinilchlorido, polietileno ar polipropileno maišelių nepastebėta.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1241/001
EU/1/17/1241/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. lapkričio 15 d.
Paskutinio perregistravimo data 2022 m. liepos 19 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 (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-
Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI),
ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

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

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

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
Hillerød, 3400
Danija

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
Korėjos Respublika

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nyderlandai

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 numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

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

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą 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

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ontruzant 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
trastuzumabas

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos:
L-histidino hidrochloridas monohidratas, L-histidinas, α,α -trehalozė dihidratas, polisorbatas 20.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (AI)

Paruošus 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 (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1241/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Ontruzant 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

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ontruzant 420 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
trastuzumabas

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

Flakone yra 420 mg trastuzumabo. 1 ml paruošto koncentrato yra 21 mg trastuzumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos:
L-histidino hidrochloridas monohidratas, L-histidinas, α, α -trehalozė dihidratas, polisorbatas 20.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (AI)

Paruošus 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 (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1241/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Ontruzant 420 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
trastuzumabas
Leisti tik į veną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Ontruzant 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Ontruzant 420 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 Ontruzant ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Ontruzant
3. Kaip vartoti Ontruzant
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ontruzant
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Ontruzant ir kam jis vartojamas

Ontruzant 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, vadinamo žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriumi 2 (HER2). HER2 gausiai aptinkama ant kai kurių vėžinių ląstelių paviršiaus, kuriose jis skatina jų augimą. Kai Ontruzant prisijungia prie HER2, jis stabdo tokių ląstelių augimą ir sukelia jų žūtį.

Gydytojas gali skirti Ontruzant krūties ir skrandžio vėžiui gydyti, jei:

- Jums yra ankstyvasis krūties vėžys ir nustatytas didelis HER2 vadinamo baltymo kiekis.
- Jums yra metastazavęs krūties vėžys (už pradinio naviko ribų išplitęs krūties vėžys) ir nustatytas didelis HER2 kiekis. Ontruzant gali būti skiriamas kartu su chemoterapijos vaistais paklitakseliu ar docetakseliu kaip pirmaeilis metastazavusio krūties vėžio gydymas arba gali būti skiriamas vienas tais atvejais, kai kiti gydymo būdai buvo nesėkmingi. Ontruzant taip pat skiriamas kartu su vaistais, vadinamais aromatazės inhibitoriais, pacientams, kuriems nustatytas didelis HER2 kiekis ir teigiami metastazavusio krūties vėžio (vėžio, kuris jautrus moteriškų lytinių hormonų buvimui) hormono receptoriaus rezultatai.
- Jums yra metastazavęs skrandžio vėžys ir nustatytas didelis HER2 kiekis; šiuo atveju vaisto skiriama kartu su kitais priešvėžiniais vaistais kapecitabinu arba 5-fluorouracilu ir cisplatina.

2. Kas žinotina prieš vartojant Ontruzant

Ontruzant vartoti negalima, jeigu

- yra alergija (padidėjęs jautrumas) trastuzumabui, pelių baltymams arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- dėl vėžio Jums yra sunkių kvėpavimo ramybės būsenoje sutrikimų arba Jus reikia gydyti deguonimi.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gydytojas atidžiai stebės Jums skiriamą gydymą.

Širdies patikra

Gydymas Ontruzant (vienu arba kartu su taksanu) gali veikti širdį, ypač jeigu jau esate vartoję antraciklino (antraciklinas ir taksanas yra du kitų tipų vaistai vėžiui gydyti).

Poveikis gali būti vidutinio sunkumo arba sunkus ir gali sukelti mirtį. Dėl to Jūsų širdies veikla bus tikrinama prieš pradedant gydymą Ontruzant, gydymo metu (kas tris mėnesius) ir paskui (nuo dvejų iki penkerių metų). Jeigu atsirastų bet kokių širdies nepakankamumo požymių (širdis nepakankamai pumpuotų kraują), Jūsų širdies veikla gali būti tikrinama dažniau (kas šešias – aštuonias savaites), Jums gali skirti gydymą nuo širdies nepakankamumo arba Jums gali reikėti nustoti vartoti Ontruzant.

Prieš pradedant Jums leisti Ontruzant, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, jeigu:

- Jums buvo širdies nepakankamumas, vainikinių širdies arterijų liga, širdies vožtuvų liga (širdies užgesiai), padidėjęs kraujospūdis, vartojote vaistų nuo padidėjusio kraujospūdžio arba šiuo metu vartojate bet kurį vaistą nuo padidėjusio kraujospūdžio.
- Jus kada nors gydė arba šiuo metu esate gydomas vaistu, vadinamu doksorubicinu arba epirubicinu (vėžiui gydyti skirtais vaistais). Šie vaistai (arba bet kurie kiti antraciklinai) gali pažeisti širdies raumenį ir padidinti širdies sutrikimų vartojant Ontruzant riziką.
- Jus kamuoja dusulys, ypač jeigu šiuo metu vartojate taksaną. Ontruzant gali sukelti kvėpavimo sutrikimų, ypač kai jo skiriama pirmą kartą. Jeigu jau juntate dusulį, jis gali pasunkėti. Labai retais atvejais pacientus, kuriems prieš pradedant gydymą buvo sunkių kvėpavimo sutrikimų, vartojant Ontruzant ištiko mirtis.
- Jums kada nors anksčiau buvo skirtas kitas gydymas nuo vėžio.

Jeigu vartojate Ontruzant kartu su bet kuriuo kitu vaistu nuo vėžio, pavyzdžiui, paklitakseliu, docetakseliu, aromatazės inhibitoriumi, kapecitabinu, 5-fluorouracilu arba cisplatina, taip pat turite perskaityti šių vaistinių preparatų pakuotės lapelius.

Vaikams ir paaugliams

Jaunesniems kaip 18 metų pacientams Ontruzant vartoti nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir Ontruzant

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

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

Nėštumas

- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.
- Turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Ontruzant metu ir paskui bent 7 mėnesius.
- Apie gydymo Ontruzant riziką ir naudą nėštumo metu Jus informuos gydytojas. Retais atvejais pastebėta, kad Ontruzant vartojančioms nėščioms moterims gimdoje sumažėjo besivystantį kūdikį supančio skysčio (amniono) kiekis. Ši būklė gali būti pavojinga Jūsų kūdikiui gimdoje, ji buvo susijusi su sutrikusiu plaučių vystymusi, lemiančiu vaisiaus žūtį.

Žindymo laikotarpis

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

Prieš vartodama bet kokį vaistą, pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Ontruzant gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti automobilį bei valdyti mechanizmus. Jeigu Ontruzant 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 (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Ontruzant

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

Ontruzant leidžiamas infuzija į veną (lašinamas į veną). Į veną vartojamos farmacinės formos Ontruzant nėra skirtas vartoti po oda ir turi būti vartojamas tik infuzija į veną.

Pirmoji gydymo dozė sulašinama per 90 minučių, lašinimo metu sveikatos priežiūros specialistas stebės, ar Jums nepasireiškia šalutinis poveikis (žr. 2 skyriaus poskyrį „Išspėjimai ir atsargumo priemonės“). Jeigu pirmoji dozė toleruojama gerai, kitos dozės gali būti sulašinamos per 30 minučių. Kiek infuzijų Jums reikės, priklausys nuo Jūsų atsako į gydymą. Gydytojas tai aptars su Jumis.

Kad nebūtų suklysta dėl vaistinio preparato, svarbu patikrinti flakono ženklimą ir įsitikinti, kad vaistas, kurį ketinama ruošti ir lašinti, yra Ontruzant (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 Ontruzant vartojama kas 3 savaites. Metastazavusiam krūties vėžiui gydyti Ontruzant taip pat gali būti vartojamas kartą per savaitę.

Nustojus vartoti Ontruzant

Nenustokite vartoti šio vaisto, nepasitarę su gydytoju. Visos dozės turi būti sulašinamos reikiamu metu kas savaitę arba kas tris savaites (priklausomai nuo Jūsų dozavimo grafiko). Tai padės šiam vaistui veikti kiek įmanoma geriau.

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

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

4. Galimas šalutinis poveikis

Ontruzant, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kai kuris šalutinis poveikis gali būti sunkus ir gali prireikti gydymo ligoninėje.

Lašinant Ontruzant infuzijos gali pasitaikyti šaltkrėtis, karščiavimas ir kiti panašūs į gripo simptomai. Jie yra labai dažni (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, kai kuriuos jų patyrusius pacientus ištiko mirtis (žr. 2 skyriaus poskyrį „Išspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Dažniausiai šis poveikis pasireiškia pirmosios intraveninės infuzijos (pirmojo lašinimo į veną) metu ir per pirmąsias kelias valandas nuo infuzijos pradžios. Paprastai šie reiškiniai praeina. Sveikatos priežiūros specialistas stebės Jūsų lašinimo metu, taip pat mažiausiai šešias valandas nuo pirmosios infuzijos pradžios ir dvi valandas nuo kitų infuzijų pradžios. Jei Jums pasireikštų reakcija, specialistas sulėtins arba sustabdys infuziją ir galbūt skirs gydymą, šalinantį nepageidaujamą poveikį. Kai simptomai susilpnėja, infuziją galima tęsti.

Retai simptomų atsiranda vėliau nei po šešių valandų nuo infuzijos pradžios. Jeigu Jums taip 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 Ontruzant metu, ne tik susijęs su infuzija. **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 baigus gydymą gydytojas reguliariai tikrins Jūsų širdies funkciją, tačiau turite nedelsdami pasakyti gydytojui, jeigu pastebėsite bet kurį iš pirmiau 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 pirmiau išvardytų simptomų baigus gydymą Ontruzant, turite kreiptis į gydytoją ir jam pasakyti, kad anksčiau buvote gydomi Ontruzant.

Toliau nurodytas kitas šalutinis poveikis, kuris gali atsirasti bet kuriuo gydymo Ontruzant metu, ne tik susijęs su infuzija.

Labai dažnas Ontruzant 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,
- sumažėjęs svoris,
- 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 Ontruzant šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

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

Nedažnas Ontruzant šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

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

Retas Ontruzant šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- gelta,
- anafilaksinės reakcijos.

Kitas šalutinis poveikis, apie kurį pranešta vartojant Ontruzant (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- nenormalus ar sutrikęs 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,

Nėštumo metu:

- neįprastai mažas besivystantį kūdikį supančio skysčio kiekis gimdoje,
- nepakankamai išsivystę besivystančio kūdikio plaučiai,
- nenormalus besivystančio kūdikio inkstų vystymasis.

Kai kuris Jums pasireiškiantis šalutinis poveikis gali būti dėl esančio vėžio. Jeigu vartojate Ontruzant ir kartu Jums taikoma chemoterapija, kai kurį šį poveikį 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 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 Ontruzant

Ontruzant saugojamas sveikatos priežiūros specialisto ligoninėje arba klinikoje.

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės po „Tinka iki“ 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 tolesnę jų 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, Ontruzant vartoti negalima.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Ontruzant sudėtis

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

Ontruzant išvaizda ir kiekis pakuotėje

Ontruzant yra milteliai intraveninio infuzinio tirpalo koncentratui, tiekiami guminiu kamščiu užkimštame stikliniame flakone, kuriame yra 150 mg arba 420 mg trastuzumabo. Milteliai yra liofilizuoti, baltos ar šiek tiek gelsvos spalvos gumulėliai. Vienoje dėžutėje yra 1 flakonas su milteliais.

Registruotojas

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nyderlandai

Gamintojas

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nyderlandai

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

België/Belgique/Belgien

Organon Belgium
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.belux@organon.com

Lietuva

Organon Pharma B.V. Lithuania atstovybė
Tel.: + 370 52041693
dpoc.lithuania@organon.com

България

Органон (И.А.) Б.В. - клон България
Тел.: +359 2 806 3030
dpoc.bulgaria@organon.com

Luxembourg/Luxemburg

Organon Belgium
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.belux@organon.com

Česká republika

Organon Czech Republic s.r.o.
Tel.: +420 233 010 300
dpoc.czech@organon.com

Magyarország

Organon Hungary Kft.
Tel.: +36 1 766 1963
dpoc.hungary@organon.com

Danmark

Organon Denmark ApS
Tlf: + 45 44 84 68 00
info.denmark@organon.com

Malta

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Tel.: +356 22778116
dpoc.cyprus@organon.com

Deutschland

Organon Healthcare GmbH
Tel: 0800 3384 726 (+49 (0) 89 2040022 10)
dpoc.germany@organon.com

Nederland

N.V. Organon
Tel.: 00800 66550123 (+32 2 2418100)
dpoc.belux@organon.com

Eesti

Organon Pharma B.V. Estonian RO
Tel: +372 66 61 300
dpoc.estonia@organon.com

Norge

Organon Norway AS
Tlf: +47 24 14 56 60
info.norway@organon.com

Ελλάδα

BIANEΞ A.E
Τηλ: +30 210 80091 11
Mailbox@vianex.gr

España

Organon Salud, S.L.
Tel: +34 91 591 12 79

France

Organon France
Tél: + 33 (0) 1 57 77 32 00

Hrvatska

Organon Pharma d.o.o.
Tel: + 385 1 638 4530
dpoc.croatia@organon.com

Ireland

Organon Pharma (Ireland) Limited
Tel: +353 15828260
medinfo.ROI@organon.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

Organon Italia S.r.l.
Tel: +39 06 90259059
dpoc.italy@organon.com

Κύπρος

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Τηλ.: +357 22866730
dpoc.cyprus@organon.com

Latvija

Ārvalsts komersanta "Organon Pharma B.V."
pārstāvniecība
Tel: + 371 66968876
dpoc.latvia@organon.com

Österreich

Organon Healthcare GmbH
Tel: +49 (0) 89 2040022 10
dpoc.austria@organon.com

Polska

Organon Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 105 50 01
organonpolska@organon.com

Portugal

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: +351 218705500
geral_pt@organon.com

România

Organon Biosciences S.R.L.
Tel: + 40 21 527 29 90
dpoc.romania@organon.com

Slovenija

Organon Pharma B.V., Oss, podružnica Ljubljana
Tel: + 386 1 300 10 80
dpoc.slovenia@organon.com

Slovenská republika

Organon Slovakia s. r. o.
Tel: +421 2 44 88 98 88
dpoc.slovakia@organon.com

Suomi/Finland

Organon Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520
dpoc.finland@organon.com

Sverige

Organon Sweden AB
Tel: +46 8 502 597 00
dpoc.sweden@organon.com

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

Ontruzant 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 Ontruzant (trastuzumabas), o ne kitas vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra trastuzumabo (pvz. trastuzumabas emtansinas arba trastuzumabas derukstekanas).

Visada laikykite šį vaistą 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 antimikrobinų konservantų arba bakteriostatikų, būtina laikytis aseptikos metodų.

Aseptinėmis sąlygomis ištirpinus flakone esančius Ontruzant miltelius steriliame injekciniam vandenyje (pakuotėje nėra), paruoštas tirpalas 2 °C – 8 °C temperatūroje yra chemiškai ir fiziškai stabilus 7 paras; jo negalima užšaldyti.

Įrodyta, kad aseptinėmis sąlygomis praskiestas Ontruzant 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 Ontruzant 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 patvirtintomis 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 vaistinių preparatų ruošimo;
- vykdomas laminarinėje traukos arba biologinės saugos spintoje, laikantis įprastų atsargumo priemonių, taikytinų saugiam į veną vartojamų vaistinių preparatų tvarkymui;
- norint užtikrinti, kad aseptinės sąlygos bus išlaikytos, paruoštas tirpalas taip pat turi būti tinkamai laikomas.

Ontruzant 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Viename 150 mg Ontruzant flakone esantys milteliai ruošiami naudojant 7,2 ml injekcinio vandens (į pakuotę neįeina). Reikia vengti vartoti kitus ruošimo tirpiklius. Taip paruošiama 7,4 ml tirpalo vienkartinei dozei, kurioje yra apie 21 mg/ml trastuzumabo. Leistinas 4 % tirpalo tūrio perteklius užtikrina, kad iš kiekvieno flakono būtų galima įtraukti pažymėtą 150 mg trastuzumabo dozę.

Ontruzant 420 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Viename 420 mg Ontruzant flakone esantys milteliai ruošiami naudojant 20 ml injekcinio vandens (į pakuotę neįeina). Reikia vengti vartoti kitus ruošimo tirpiklius. Taip paruošiama 21 ml tirpalo vienkartinei dozei, kurioje yra apie 21 mg/ml trastuzumabo. Leistinas 5 % tirpalo tūrio perteklius užtikrina, kad iš kiekvieno flakono būtų galima įtraukti pažymėtą 420 mg trastuzumabo dozę.

Ontruzant flakonas		Sterilaus injekcinio vandens tūris		Galutinė koncentracija
150 mg flakonas	+	7,2 ml	=	21 mg/ml

420 mg flakonas	+	20 ml	=	21 mg/ml
-----------------	---	-------	---	----------

Tirpinimo aseptinėmis sąlygomis instrukcijos

Ruošti Ontruzant reikia atsargiai. Jei ruošiant susidaro per daug putų arba paruoštas Ontruzant pakratomas, gali nepavykti iš flakono įtraukti reikiamą Ontruzant kiekį.

- Steriliu švirkštu į flakoną, kuriame yra liofilizuoti Ontruzant milteliai, nukreipę srovę į miltelius, iš lėto sušvirkščiamas atitinkamas injekcinio vandens tūris (kaip aukščiau nurodyta).
- Flakoną atsargiai pasukiokite, kad vaistas geriau ištirptų. NEKRATYKITE!

Ruošimo metu gali susidaryti šiek tiek putų. Tuomet flakoną pastatykite ir apie 5 minutes nejudinkite. Paruoštas Ontruzant yra bespalvis ar šiek tiek gelsvas, skaidrus tirpalas; jame neturi matytis dalelių.

Tirpalo skiedimo aseptinėmis sąlygomis instrukcijos

Reikiamas tirpalo kiekis apskaičiuojamas taip:

- remiantis 4 mg trastuzumabo/kg kūno svorio įsotinamąja doze arba 2 mg trastuzumabo/kg kūno svorio paskesne kas savaitę vartojama doze:

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

- remiantis 8 mg trastuzumabo/kg kūno svorio įsotinamąja doze arba 6 mg trastuzumabo/kg kūno svorio paskesne kas 3 savaites vartojama doze:

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

Naudojant sterilius 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.