

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trazimera 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Trazimera 420 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Trazimera 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Viename flakone yra 150 mg trastuzumabo, humanizuotų IgG1 monokloninių antikūnų, gaminamų žinduolių (kininio žiurkėno kiaušidžių) ląstelių suspensijos kultūroje ir išgrynintų atliekant chromatografiją, įskaitant specifines virusų išaktyvinimo ir pašalinimo procedūras.

Trazimera 420 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Viename flakone yra 420 mg trastuzumabo, humanizuotų IgG1 monokloninių antikūnų, gaminamų žinduolių (kininio žiurkėno kiaušidžių) ląstelių suspensijos kultūroje ir išgrynintų atliekant chromatografiją, įskaitant specifines virusų išaktyvinimo ir pašalinimo procedūras.

Paruošto Trazimera tirpalo sudėtyje yra 21 mg/ml trastuzumabo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).

Balti liofilizuoti milteliai arba briketas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Krūties vėžys

Metastazavęs krūties vėžys

Metastazavusiu krūties vėžiu (MKV) sergančioms suaugusioms pacientėms, kurių HER2 rodmuo teigiamas, Trazimera skiriamas:

- pacienčių, kurių metastazavusiai ligai gydyti jau taikyti bent du chemoterapijos kursai, monoterapijai. Į jau taikytą chemoterapiją turėjo įeiti bent antraciklinas ir taksanas, išskyrus atvejus, kai toks gydymas pacientėms netikto. Teigiamą hormono receptorių rodmenį turinčioms pacientėms gydymas hormonais taip pat turėjo būti nesėkmingas, išskyrus atvejus, kai toks gydymas pacientėms netiko;
- kartu su paklitakseliu pacientėms, kurių metastazavusios ligos gydymui chemoterapija dar netaikyta, o gydymas antraciklinais netinka;
- kartu su docetakseliu pacientėms, kurių metastazavusios ligos gydymui chemoterapija dar netaikyta;
- kartu su aromatazės inhibitoriumi teigiamą hormono receptoriaus rodmenį turinčiu MKV sergančioms pacientėms pomenopauzės laikotarpiu, jeigu trastuzumabu jos dar negydytos.

Ankstyvasis krūties vėžys

Ankstyvučiu krūties vėžiu (AKV) sergančioms suaugusioms pacientėms, kurių HER2 rodmuo teigiamas, Trazimera skiriamas:

- po chirurginės operacijos, chemoterapijos (neoadjuvantu ar adjuvantu) ir radioterapijos (jeigu taikoma) (žr. 5.1 skyrių);
- kartu su paklitakseliu arba docetakseliu po adjuvantinės chemoterapijos doksorubicinu ir ciklofosfamidu;
- kartu su adjuvantine chemoterapija docetakseliu ir karboplatina;
- kartu su neoadjuvantine chemoterapija, po kurios taikomas gydymas adjuvantu Trazimera, vietiskai išplitusia (įskaitant uždegiminę) liga sergančioms pacientėms arba kai navikų skersmuo >2 cm (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Trazimera galima skirti tik metastazavusiu arba ankstyvučiu krūties vėžiu sergančioms pacientėms, kurių navikuose padidėjusi HER2 raiška arba stebima HER2 geno amplifikacija, nustatyta tikslu ir patvirtintu tyrimu (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Metastazavęs skrandžio vėžys

Trazimera kartu su kapecitabinu arba kartu su 5-fluorouracilu ir cisplatina skiriama suaugusiems pacientams, kurie serga HER2 teigiama metastazavusia skrandžio arba gastroezofaginės jungties adenokarcinoma, kurių metastazavusi liga dar negydyta vaistais nuo vėžio.

Trazimera galima skirti tik metastazavusiu skrandžio vėžiu (MSV) sergantiems pacientams, kai padidėjusi navikų HER2 raiška, apibūdinama IHC2+ rodikliu ir patvirtinamuoju SISH arba FISH rezultatu arba apibūdinama IHC3+ rodikliu. Turi būti naudojami tikslūs ir patvirtinti tyrimų metodai (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Prieš pradėdant gydymą būtina atlikti HER2 tyrimą (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Gydymą Trazimera gali pradėti tik gydytojas, turintis citotoksinės chemoterapijos skyrimo patirties (žr. 4.4 skyrių), o ją atlikti gali tik sveikatos priežiūros specialistas.

Į veną leidžiamos formos Trazimera neskirtas leisti po oda, ji galima leisti tik infuzijos į veną būdu.

Norint išvengti vaistų skyrimo klaidų svarbu patikrinti flakono ženklinį ir įsitikinti, kad vaistinis preparatas, kurį norima paruošti ir skirti, tikrai yra Trazimera (trastuzumabas), o ne kitas vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra trastuzumabo (pvz. trastuzumabas emtansinas arba trastuzumabas derukstekanas).

Dozavimas

Metastazavęs krūties vėžys

Vartojimo kartą per tris savaites režimas

Rekomenduojama pradinė įsotinamoji dozė – 8 mg/kg kūno masės. Rekomenduojama palaikomoji dozė, skiriama kas tris savaites, – 6 mg/kg kūno masės; ji pradėdama vartoti praėjus trimis savaitėms po įsotinosios dozės.

Vartojimo kartą per savaitę režimas

Rekomenduojama pradinė įsotinamoji dozė – 4 mg/kg kūno masės. Rekomenduojama palaikomoji

savaitės dozė – 2 mg/kg kūno masės; ji pradama vartoti praėjus savaitei po įsotinamosios dozės.

Vartojimas kartu su paklitakseliu arba docetakseliu

Pagrindinių klinikinių tyrimų (H0648g, M77001) metu paklitakselis arba docetakselis (dozės žr. paklitakselio arba docetakselio charakteristikų santrauką [PCS]) vartoti kitą dieną po pirmosios trastuzumabo dozės ir iškart po vėlesnių trastuzumabo dozių, jei ankstesnė trastuzumabo dozė toleruota gerai.

Vartojimas kartu su aromatazės inhibitoriumi

Pagrindinio klinikinio tyrimo (BO16216) metu trastuzumabo ir anastrozolo vartota nuo 1-osios dienos. Trastuzumabo ir anastrozolo vartojimo laikas vienas kito atžvilgiu ribojamas nebuvo (dozės žr. anastrozolo arba kitų aromatazės inhibitorių PCS).

Ankstyvasis krūties vėžys

Vartojimo kartą per tris savaites arba kartą per savaitę režimas

Kartą per tris savaites režimu rekomenduojama pradinė įsotinamoji Trazimera dozė yra 8 mg/kg kūno masės. Rekomenduojama palaikomoji Trazimera dozė kartą per tris savaites režimu – 6 mg/kg kūno masės; ji pradama vartoti praėjus trimis savaitėmis po įsotinamosios dozės.

Kartą per savaitę režimu (pradinė įsotinamoji dozė – 4 mg/kg kūno masės, paskui po 2 mg/kg kūno masės kartą per savaitę) vaisto skiriama kartu su paklitakseliu po chemoterapijos doksorubicinu ir ciklofosfamidų.

Dėl informacijos apie chemoterapijos derinių dozavimą žr. 5.1 skyrių.

Metastazavęs skrandžio vėžys

Vartojimo kartą per tris savaites režimas

Rekomenduojama pradinė įsotinamoji dozė – 8 mg/kg kūno masės. Rekomenduojama palaikomoji dozė, vartojant kartą per tris savaites, – 6 mg/kg kūno masės; ji pradama vartoti praėjus trimis savaitėmis po įsotinamosios dozės.

Krūties vėžys ir skrandžio vėžys

Gydymo trukmė

MKV arba MSV sergančius pacientus Trazimera reikia gydyti, iki liga pradės progresuoti.

AKV sergančias pacientes Trazimera reikia gydyti vienus metus arba iki ligos atkryčio, atsižvelgiant į tai, kas bus pirmiau; AKV gydymo tęsti ilgiau nei vienus metus nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

Dozės mažinimas

Klinikinių tyrimų metu trastuzumabo dozė nemažinta. Pacientus galima toliau gydyti grįžtamosios mielosupresijos, kurią sukėlė chemoterapija, laikotarpiais, bet tada juos reikia atidžiai stebėti dėl neutropenijos komplikacijų. Informaciją apie paklitakselio, docetakselio arba aromatazės inhibitoriaus dozės mažinimą ir jų vartojimo sustabdymą žiūrėkite jų PCS.

Jeigu kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (KSIF) procentinė dalis nuo pradinės vertės sumažėja ≥ 10 punktų IR pasiekia mažiau nei 50 %, gydymą reikia laikinai nutraukti ir maždaug per 3 savaites pakartotinai įvertinti KSIF. Jeigu KSIF nepagerėjo ar toliau mažėja, arba jeigu išsivystė simptominis stazinis širdies nepakankamumas (SSN), reikia gerai apsvarstyti gydymo Trazimera nutraukimo galimybę, išskyrus atvejus, kai manoma, kad konkrečiam pacientui gydymo nauda nusveria riziką. Visų tokių pacientų būklę turi įvertinti kardiologas ir juos reikia stebėti.

Praleistos dozės

Jeigu pacientas vėluoja pavartoti Trazimera dozę vieną savaitę ar trumpiau, įprastą palaikomąją dozę (kartą per savaitę režimu – 2 mg/kg kūno masės; kartą per tris savaites režimu – 6 mg/kg kūno masės) reikia suleisti kuo skubiau. Pacientas turi nelaukti, kol ateis kitos planuotos dozės vartojimo laikas. Paskui kitą palaikomąją dozę reikia suleisti po 7 parų vartojant kartą per savaitę, arba po 21 paros

vartojant kartą per tris savaites.

Jeigu pacientas vėluoja pavartoti Trazimera dozę daugiau kaip vieną savaitę, kuo skubiau maždaug per 90 minučių reikia suleisti įsotinamąją Trazimera dozę (kartą per savaitę režimu – 2 mg/kg kūno masės; kartą per tris savaites režimu – 6 mg/kg kūno masės). Paskui kitą palaikomąją Trazimera dozę (kartą per savaitę režimu – 2 mg/kg kūno masės; kartą per tris savaites režimu – 6 mg/kg kūno masės) reikia suleisti po 7 parų vartojant kartą per savaitę, arba po 21 paros vartojant kartą per tris savaites.

Ypatingos populiacijos

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

Vaiku populiacija

Trazimera nėra skirtas vaikams.

Vartojimo metodas

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

Jei pradinė įsotinamoji dozė gerai toleruota, kitas dozes galima sulašinti atliekant 30 minučių infuziją.

Į veną leidžiamos formos Trazimera ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Norint pagerinti biologinio vaistinio preparato atsekamumą, paskirto vaistinio preparato prekinis pavadinimas ir serijos numeris turi būti aiškiai užrašyti paciento ligos istorijoje.

HER2 tyrimą būtina atlikti specializuotoje laboratorijoje, kuri gali užtikrinti tinkamą tyrimo procedūrų patvirtinimą (žr. 5.1 skyrių).

Šiuo metu neturima klinikinių tyrimų duomenų apie pacientų, kurie ankščiau vartojo trastuzumabo kaip adjuvanto, kartotinį gydymą.

Širdies funkcijos sutrikimas

Bendroji informacija

Trazimera gydomiems pacientams stazinio širdies nepakankamumo (SŠN) (II–IV klasės pagal

Niujorko širdies asociacijos (angl. *New York Heart Association*, NYHA) klasifikaciją) arba asimptominio širdies funkcijos sutrikimo išsivystymo pavojus yra didesnis. Šie reiškiniai stebėti vienu trastuzumabu arba jo ir paklitakselio ar docetakselio deriniu gydytiems pacientams, ypač po chemoterapijos su antraciklinu (doksorubicinu ar epirubicinu). Šie reiškiniai gali būti vidutinio sunkumo arba sunkūs ir gali baigtis mirtimi (žr. 4.8 skyrių). Be to, reikia atsargiai gydyti pacientus, kuriems širdies sutrikimų pavojus didesnis: pvz., sergančius hipertenzija, dokumentuota vainikinių arterijų liga, SŠN, kai KSIF mažesnė nei 55 %, vyresnio amžiaus pacientus.

Visiems Trazimera vaistiniu preparatu numatytiems gydyti pacientams, ypač kuriems anksčiau skirta antraciklino ir ciklofosfamido (AC), reikia nuodugniai įvertinti širdies funkciją, įskaitant anamnezės, fizinio ištyrimo, elektrokardiogramos (EKG), echokardiogramos ir (arba) daugiakanalės radionuklidinės angiografijos (angl. *Multi-Gated Radionuclide Angiography*, MUGA) skenavimą arba magnetinio rezonanso tyrimo duomenis. Nustatyti pacientus, kuriems sutriko širdies veikla, gali padėti stebėjimas. Prieš pradėdant gydymą atliktus širdies funkcijos tyrimus gydymo metu reikia kartoti kas 3 mėnesius, o dar 24 mėnesius po gydymo Trazimera pabaigos kartoti kas 6 mėnesius. Prieš nutariant skirti Trazimera reikia kruopščiai įvertinti galimos rizikos ir naudos santykį.

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

Pacientams, kurių širdies ir kraujagyslių funkcija po pradinio ištyrimo kelia susirūpinimą, turi būti atliekamas standartinis kardiologinis įvertinimas. Visiems pacientams gydymo metu (pvz., kas 12 savaičių) reikia stebėti širdies funkciją. Tai gali padėti išaiškinti 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 simptomų nėra, gydytojas turi nuspręsti, ar nutraukti gydymą, jeigu nepastebima gydymo trastuzumabu klinikinės naudos.

Tęsiamo arba atnaujinto gydymo trastuzumabu saugumas pacientams, kuriems sutriko širdies veikla, nėra perspektyviai ištirtas. Jeigu KSIF procentinė dalis nuo pradinės sumažėja ≥ 10 punktų IR pasiekia mažiau nei 50 %, gydymą reikia laikinai nutraukti ir maždaug per 3 savaites pakartotinai įvertinti KSIF. Jeigu KSIF nepagerėjo ar toliau mažėja, arba išsivysto simptominis SŠN, reikia gerai apsvarstyti gydymo trastuzumabu nutraukimo galimybę, išskyrus atvejus, kai manoma, kad konkrečiam pacientui gydymo nauda nusveria riziką. Visų tokių pacientų būklę turi įvertinti kardiologas ir juos reikia stebėti.

Jeigu gydymo Trazimera metu išsivysto simptominis širdies nepakankamumas, jį reikia gydyti standartiniais SŠN gydyti skiriamais vaistinėmis preparatais. Daugumos pacientų, kuriems pagrindinių klinikinių tyrimų metu išsivystė SŠN ar besimptomis širdies funkcijos sutrikimas, būklė pagerėjo skyrus standartinį SŠN gydymą, kurį sudarė angiotenziną konvertuojančių fermentų (AKF) inhibitorius arba angiotenzino receptorių blokatorius (ARB) ir beta blokatorius. Daugumai pacientų, kuriems pasireiškė širdies sutrikimų ir kuriems gydymas trastuzumabu kliniškai buvo naudingas, šis gydymas buvo tęsiamas, o papildomų klinikinių širdies sutrikimų nenustatyta.

Metastazavęs krūties vėžys

Trazimera kartu su antraciklinais negalima skirti MKV sergančioms pacientėms.

MKV sergančioms pacientėms, kurios anksčiau vartojo antraciklinų, Trazimera sukeliamo širdies funkcijos sutrikimo pavojus taip pat padidėjęs, tačiau jis mažesnis nei Trazimera ir antraciklinų vartojant kartu.

Ankstyvasis krūties vėžys

AKV sergančioms pacientėms prieš pradedant gydymą atliktą širdies funkcijos įvertinimą gydymo metu reikia kartoti kas 3 mėnesius ir dar iki 24 mėnesių po paskutiniosios Trazimera dozės suvartojimo – kas 6 mėnesius. Chemoterapija su antraciklinu gydytų pacienčių būklę rekomenduojama stebėti ilgiau; jų širdies funkciją reikia įvertinti kasmet iki 5 metų nuo paskutiniosios Trazimera dozės vartojimo arba dar ilgiau, jeigu toliau stebimas nuolatinis KSIF mažėjimas.

Miokardo infarktu (MI) ar krūtinės angina, kurią reikėjo gydyti vaistais, sirgusios pacientės, SŠN (II-IV klasės pagal NYHA), KSIF <55 %, kitokia kardiomiopatija, širdies aritmija, kurią reikėjo gydyti vaistais, kliniškai reikšminga širdies vožtuvų liga, blogai kontroliuojama arterine hipertenzija (išskyrus standartiniu gydymu vaistais kontroliuojama hipertenzija) bei hemodinamai poveikį darančia perikardo efuzija sirgusios arba sergančios pacientės į pagrindinius AKV adjuvantinio ar neoadjuvantinio gydymo trastuzumabu klinikinius tyrimus nebuvo įtrauktos, todėl tokioms pacientėms gydymo rekomendacijų nėra.

Adjuvantinis gydymas

Trazimera negalima skirti kartu su antraciklinais, kai jo vartojama kaip adjuvanto.

AKV sergančioms pacientėms paskyrus trastuzumabo po chemoterapijos su antraciklinais, dažniau pasireiškė simptominių ir besimptominių širdies sutrikimų, palyginti su trastuzumabo skiriamu kartu su chemoterapija docetakseliu ir karboplatina be antraciklinų; taip pat šie sutrikimai buvo ryškesni trastuzumabo skiriant kartu su taksanais, nei tais atvejais, kai jo skirta po taksanų. Nepriklausomai nuo režimo, daugelis simptominių širdies sutrikimų pasireiškė per pirmuosius 18 mėnesių. Vienu iš trijų pagrindinių tyrimų (BCIRG006), kurio stebėjimo trukmės mediana buvo 5,5 metų, nustatytas tolesnis kumuliacinis simptominių širdies sutrikimų ar KSIF atvejų dažnio didėjimas iki 2,37 % pacientams, kuriems po gydymo antraciklinais buvo skiriama trastuzumabo kartu su taksanais, lyginant su maždaug 1 % didėjimu dviejose palyginamųjų preparatų (antraciklinų su ciklofosfamidu, o paskui taksano ir taksano, karboplatinės ir trastuzumabo) vartojusiųjų grupėse.

Širdies reiškinių rizikos veiksniai, nustatyti keturių didelių adjuvantinio gydymo klinikinių tyrimų metu, buvo senyvas amžius (>50 metų), prieš pradedant gydymą nustatyta maža KSIF (<55 %), prieš pradedant gydymą ar pradėjus gydymą paklitakseliu KSIF sumažėjimas 10–15 punktų, bei ankstesnis antihipertenzinių vaistinių preparatų vartojimas ar jų vartojimas kartu. Trastuzumabu gydytiems pacientams baigus adjuvantinę chemoterapiją, minėtas širdies funkcijos sutrikimų pavojus buvo susijęs su didesne kumuliacine antraciklino, skirto prieš pradedant gydymą trastuzumabu, doze, bei didesniu kaip 25 kg/m² kūno masės indeksu (KMI).

Neoadjuvantinis ir adjuvantinis gydymas

AKV sergančioms pacientėms, kurias galima gydyti neoadjuvantu ir adjuvantu, Trazimera kartu su antraciklinais galima skirti, tik jeigu anksčiau nebuvo skirta chemoterapija ir tik kartu su nedidelėmis antraciklinų dozėmis, t.y. kai didžiausia kumuliacinė doksorubicino dozė – 180 mg/m², arba didžiausia kumuliacinė epirubicino dozė – 360 mg/m².

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

Trastuzumabo skyrimo kartu su nedidelėmis antraciklino dozėmis patirtis šiuo metu ribota dviejų klinikinių tyrimų (MO16432 ir BO22227) duomenimis.

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

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

Pagrindinio klinikinio tyrimo BO22227 metu trastuzumabas buvo skiriamas kartu su neoadjuvantine chemoterapija, kurią sudarė keturi epirubicino vartojimo ciklai (sukauptoji dozė buvo 300 mg/m²), jo

metu stebėsenos mediana didesnė nei 70 mėnesių, o širdies nepakankamumo ir stazinio širdies nepakankamumo dažnis gydymo į veną vartojamo trastuzumabo pogrupyje buvo 0,3 %.

Klinikinės patirties su vyresniais kaip 65 metų pacientais nedaug.

Su infuzija susijusios reakcijos (ISR) ir padidėjusio jautrumo reakcijos

Pastebėta sunkių trastuzumabo infuzijos sukeltų ISR, pvz., dusulys, hipotenzija, švokštimas, hipertenzija, bronchų spazmas, supraventrikulinė tachiaritmija, kraujo įsotinimo deguonimi sumažėjimas, anafilaksija, respiracinis distresas, dilgėlinė ir angioneurozinė edema (žr. 4.8 skyrių). Norint sumažinti šių reiškinių pavojų galima taikyti išankstinį gydymą vaistais. Dauguma šių reakcijų kyla pirmosios infuzijos metu arba per 2,5 valandos nuo jos pradžios. Jeigu pasireiškia su infuzija susijusių reakcijų, reikia nutraukti infuziją arba sumažinti jos greitį ir paciento stebėti būklę, kol visi atsiradę simptomai išnyks (žr. 4.2 skyrių). Minėtus simptomus galima gydyti analgetikais ar antipiretikais (pvz., meperidinu ar paracetamoliu) arba antihistamininiais vaistais (pvz., difenhidraminu). Daugumai pacientų simptomai išnyko, ir vėliau jiems buvo skirtos tolesnės trastuzumabo infuzijos. Sunkios nepageidaujamos reakcijos sėkmingai gydytos palaikomosiomis priemonėmis, pvz., skiriant deguonies, beta adrenomimetikų ir kortikosteroidų. Labai retais atvejais šių reakcijų klinikinė eiga sunkėjo ir pacientai mirė. Pacientams, kuriuos dėl progresuojančio piktybinio proceso ar gretutinių ligų komplikacijų ramybės būsenoje kamuoja dusulys, gali kilti didesnė mirtinos su infuzija susijusios reakcijos rizika. Dėl to šiems pacientams trastuzumabo skirti negalima (žr. 4.3 skyrių).

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

Plaučių funkcijos sutrikimai

Vaistui patekus į rinką pranešta apie su trastuzumabo vartojimu susijusius sunkius plaučių funkcijos sutrikimus (žr. 4.8 skyrių). Šie sutrikimai pavieniais atvejais buvo mirtini. Be to, pranešta apie intersticinės plaučių ligos atvejus, įskaitant plaučių infiltratus, ūminio respiracinio distreso sindromą, pneumonijas, pneumonitą, eksudacijas į pleuros ertmę, respiracinį distresą, ūmines plaučių edemas ir kvėpavimo nepakankamumą. Rizikos veiksniai, susiję su intersticine plaučių liga, yra ankstesnis arba kartu taikomas kitoks antineoplazinis gydymas, apie kurį žinoma, kad sukelia tokius sutrikimus, pvz., gydymas taksanais, gemcitabinu, vinorelbinu ir spindulinis gydymas. Šių reiškinių gali atsirasti kaip su infuzija susijusios reakcijos dalis arba pasireikšti vėliau. Pacientams, kuriuos dėl progresuojančio piktybinio proceso ar gretutinių ligų komplikacijų ramybės būsenoje kamuoja dusulys, gali kilti didesnė plaučių funkcijos sutrikimų rizika. Dėl to šiems pacientams trastuzumabo skirti negalima (žr. 4.3 skyrių). Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl pneumonito išsivystymo, ypač tuos, kurie kartu gydomi taksanais.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

Trastuzumabo poveikis kitų antineoplazinių vaistų farmakokinetikai

Klinikinių tyrimų BO15935 ir M77004, atliktų su teigiamą HER-2 rodmenį turinčiu MKV sirgusiomis moterimis, farmakokinetikos duomenys rodo, kad dėl trastuzumabo vartojimo (atitinkamai 8 mg/kg arba 4 mg/kg įsotinamoji dozė į veną, skirta atitinkamai po 6 mg/kg (kartą per tris savaites režimu) ar 2 mg/kg (kartą per savaitę režimu) dozės į veną) paklitakselio ir doksorubicino (bei jų pagrindinio metabolitų 6-alfa hidroksilpaklitakselio (POH) ir doksorubicinolo (DOL)) ekspozicija nepakito. Vis

dėlto trastuzumabas gali padidinti bendrąjį vieno doksorubicino metabolito (7-deoksi-13-dihidro-doksorubicinono (D7D)) ekspoziciją. D7D biologinis aktyvumas ir šio metabolito kiekio padidėjimo klinikinė reikšmė buvo neaiškūs.

Klinikinio tyrimo JP16003 su teigiamą HER-2 turinčiu MKV sergančiomis japonėmis, kuriame buvo viena gydymo trastuzumabo (4 mg/kg įsotinamoji dozė į veną ir 2 mg/kg į veną kartą per savaitę dozė) ir docetakselio (60 mg/m² dozė į veną) deriniu grupė, duomenys rodo, kad kartu vartojamas trastuzumabas vienkartinės docetakselio dozės farmakokinetikai poveikio neturi. Tyrimas JP19959 buvo klinikinio tyrimo BO18255 (ToGA) antrinis tyrimas, atliktas su pažengusiu skrandžio vėžiu sirgusiais japonais vyrais ir moterimis, siekiant ištirti kapecitabino ir cisplatinos farmakokinetiką, kai jie vartojami kartu su trastuzumabu arba be jo. Šio antrinio tyrimo rezultatai rodo, kad biologiškai aktyvių 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 rodo, kad kartu vartotas kapecitabinas arba kapecitabino ir trastuzumabo derinys cisplatinos farmakokinetikos nepaveikė.

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

Antineoplazinių vaistų poveikis trastuzumabo farmakokinetikai

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

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

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

Neatrodė, kad kartu vartojamas anastrozolas paveikia trastuzumabo farmakokinetiką.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / kontracepcija

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

Nėštumas

Poveikio reprodukcijai tyrimai, kai *Cynomolgus* beždžionėms skirtos iki 25 kartų didesnės dozės nei palaikomoji 2 mg/kg į veną vartojamos formos dozė kartą per savaitę žmogui, parodė, kad

trastuzumabas vislumui ar vaisiui nepakenkė. Nustatyta, kad ir ankstyvuojų (20–50 vaikingumo paromis) ir vėlyvuojų (120–150 vaikingumo paromis) vaisiaus raidos periodu trastuzumabas prasiskverbė pro placentą. Ar trastuzumabas gali veikti reprodukcinę gebą, nežinoma. Kadangi žmogaus reakcija ne visuomet atitinka poveikio gyvūnų reprodukcijai duomenis, trastuzumabo skyrimo nėščiosioms reikia vengti, išskyrus tuos atvejus, kai tikėtina nauda motinai didesnė nei galimas pavojus vaisiui.

Nėščiosioms vartojant trastuzumabą poregistraciniu laikotarpiu, gauta pranešimų apie sutrikusio vaisiaus inkstų augimo ir (arba) sutrikusios jų funkcijos atvejus, susijusius su oligohidramnionu, kai kurie iš jų buvo susiję su mirtina vaisiaus plaučių hipoplazija. Pastojusias moteris reikia informuoti apie galimą žalą vaisiui. Jeigu trastuzumabu gydoma nėščioji arba jeigu pacientė pastoja gydymo trastuzumabu metu ar per 7 mėnesius po paskutiniosios trastuzumabo dozės, jos būklę turi atidžiai stebėti įvairių sričių gydytojai.

Žindymas

Atliktas tyrimas, kai *Cynomolgus* beždžionėms nuo 120-os iki 150-os vaikingo laikotarpio dienos skirtos 25 kartus didesnės dozės nei palaikomoji 2 mg/kg į veną vartojamos trastuzumabo formos dozė žmogui, parodė, kad po atsivedimo trastuzumabo patenka į patelės pieną. Su trastuzumabo ekspozicija vaisiui esant gimdoje ir beždžionių jauniklių serume cirkuliuojančiu trastuzumabu nepageidaujamo poveikio jauniklių augimui ir raidai nuo gimimo iki 1 mėnesio amžiaus nesusieta. Nežinoma, ar trastuzumabo patenka į motinos pieną. Kadangi žmogaus IgG1 išsiskiria į motinos pieną ir galimas žalingas jo poveikis kūdikiui nežinomas, Trazimera vartojimo metu ir 6 mėnesius po paskutinės jo dozės motinoms kūdikių žindyti negalima.

Vaisingumas

Duomenų apie vaisingumą nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vartojant trastuzumabą (į veną arba po oda leidžiamų formų) pasireiškusios sunkiausios ir (arba) dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta, buvo širdies funkcijos sutrikimas, su infuzija susijusios reakcijos, toksinis poveikis kraujui (ypatingai neutropenija), infekcijos ir nepageidaujamos plaučių reakcijos.

Nepageidaujamų reakcijų lentelė

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 įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

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

Ištrauktos reakcijos, kurios pagrindinių klinikinių tyrimų metu pasireiškė dažniausiai. Be to, 1 lentelėje

yra pateiktos ir po vaisto pateikimo į rinką pastebėtos nepageidaujamos reakcijos.

1 lentelė. Pagrindinių klinikinių tyrimų (N = 8386) metu ir poregistraciniu laikotarpiu pastebėtas nepageidaujamas poveikis skiriant į veną trastuzumabą vieną arba kartu su chemoterapija

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija	Labai dažni
	Nazofaringitas	Labai dažni
	Neutropeninis sepsis	Dažni
	Cistitas	Dažni
	Gripas	Dažni
	Sinusitas	Dažni
	Odos infekcija	Dažni
	Rinitas	Dažni
	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Dažni
	Šlapimo takų infekcija	Dažni
	Faringitas	Dažni
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Piktybinio naviko progresavimas	Dažnis nežinomas
	Naviko progresavimas	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Febrili neutropenija	Labai dažni
	Anemija	Labai dažni
	Neutropenija	Labai dažni
	Sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius (leukopenija)	Labai dažni
	Trombocitopenija	Labai dažni
	Hipoprotrombinemija	Dažnis nežinomas
	Imuninė trombocitopenija	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjusio jautrumo reakcija	Dažni
	+Anafilaksinė reakcija	Reti
	+Anafilaksinis šokas	Reti
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Sumažėjusi kūno masė (kūno masės netekimas)	Labai dažni
	Anoreksija	Labai dažni
	Naviko lizės sindromas	Dažnis nežinomas
	Hiperkalemija	Dažnis nežinomas
Psichikos sutrikimai	Nemiga	Labai dažni
	Nerimo sutrikimas	Dažni
	Depresija	Dažni
Nervų sistemos sutrikimai	¹ Tremoras	Labai dažni
	Galvos svaigimas	Labai dažni
	Galvos skausmas	Labai dažni
	Parestezija	Labai dažni
	Sutrikęs skonio pojūtis	Labai dažni
	Periferinė neuropatija	Dažni
	Padidėjęs raumenų tonusas	Dažni
	Mieguistumas	Dažni
Akių sutrikimai	Konjunktyvitas	Labai dažni
	Sustiprėjęs ašarojimas	Labai dažni
	Akies sausmė	Dažni
	Regos nervo disko edema	Dažnis nežinomas
	Tinklainės kraujosruva	Dažnis nežinomas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Kurtumas	Nedažni
Širdies sutrikimai	¹ Sumažėjęs kraujospūdis	Labai dažni
	¹ Padidėjęs kraujospūdis	Labai dažni
	¹ Nereguliarus širdies ritmas	Labai dažni

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija		Dažnis
	¹ Širdies plazdėjimas		Labai dažni
	Sumažėjusi širdies išstūmimo frakcija*		Labai dažni
	⁺ Širdies nepakankamumas (stazinis)		Dažni
	⁺¹ Supraventrikulinė tachiaritmija		Dažni
	Kardiomiopatija		Dažni
	¹ Palpitacijos		Dažni
	Eksudatas perikardo ertmėje		Nedažni
	Kardiogeninis šokas		Dažnis nežinomas
	Širdies galopo ritmo pasireiškimas		Dažnis nežinomas
Kraujagyslių sutrikimai	Veido raudonis		Labai dažni
	⁺¹ Hipotenzija		Dažni
	Vazodilatacija		Dažni
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	⁺ Dusulys		Labai dažni
	Kosulys		Labai dažni
	Kraujavimas iš nosies		Labai dažni
	Rinorėja		Labai dažni
	⁺ Pneumonija		Dažni
	Astma		Dažni
	Plaučių funkcijos sutrikimas		Dažni
	⁺ Eksudatas pleuros ertmėje		Dažni
	⁺¹ Švokštimas		Nedažni
	Pneumonitas		Nedažni
	⁺ Plaučių fibrozė		Dažnis nežinomas
	⁺ Respiracinis distresas		Dažnis nežinomas
	⁺ Kvėpavimo nepakankamumas		Dažnis nežinomas
	⁺ Plaučių infiltracija		Dažnis nežinomas
	⁺ Ūminė plaučių edema		Dažnis nežinomas
	⁺ Ūminis respiracinio distreso sindromas		Dažnis nežinomas
	⁺ Bronchų spazmas		Dažnis nežinomas
	⁺ Hipoksija		Dažnis nežinomas
	⁺ Sumažėjęs kraujo įsotinimas deguonimi		Dažnis nežinomas
	Gerklų edema		Dažnis nežinomas
	Ortopnėja		Dažnis nežinomas
	Plaučių edema		Dažnis nežinomas
	Intersticinė plaučių liga		Dažnis nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas		Labai dažni
	Vėmimas		Labai dažni
	Pykinimas		Labai dažni
	¹ Lūpų patinimas		Labai dažni
	Pilvo skausmas		Labai dažni
	Dispepsija		Labai dažni
	Vidurių užkietėjimas		Labai dažni
	Burnos uždegimas		Labai dažni
	Hemorojus		Dažni
	Burnos sausmė		Dažni
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Kepenų ląstelių pažeida		Dažni
	Hepatitas		Dažni
	Kepenų jautrumas		Dažni
	Gelta		Reti
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Eritema		Labai dažni
	Išbėrimas		Labai dažni
	¹ Veido patinimas		Labai dažni
	Alopecija		Labai dažni
	Nagų sutrikimas		Labai dažni

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
	Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas	Labai dažni
	Aknė	Dažni
	Odos sausmė	Dažni
	Ekchimozė	Dažni
	Sustiprėjęs prakaitavimas	Dažni
	Makulopapulinis bėrimas	Dažni
	Niežulys	Dažni
	Nagų skilinėjimas	Dažni
	Dermatitas	Dažni
	Dilgėlinė	Nedažni
	Angioneurozinė edema	Dažnis nežinomas
	Sąnarių skausmas	Labai dažni
	¹ Raumenų įtempimas	Labai dažni
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Raumenų skausmas	Labai dažni
	Artritas	Dažni
	Nugaros skausmas	Dažni
	Kaulų skausmas	Dažni
	Raumenų spazmas	Dažni
	Sprando skausmas	Dažni
	Galūnių skausmas	Dažni
	Inkstų funkcijos sutrikimas	Dažni
	Membraninis glomerulonefritas	Dažnis nežinomas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Glomerulonefropatija	Dažnis nežinomas
	Inkstų nepakankamumas	Dažnis nežinomas
	Būklės nėštumo, pogimdyminiu ir perinataliniu laikotarpiu	Oligohidramnionas
	Inkstų hipoplazija	Dažnis nežinomas
Būklės nėštumo, pogimdyminiu ir perinataliniu laikotarpiu	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, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Kontuzija
		Dažni

⁺ Žymi nepageidaujamas reakcijas, kurios pagal pranešimus buvo susijusios su pacientų mirtimi.

¹ Žymi nepageidaujamas reakcijas, kurios pagal pranešimus buvo daugiausiai susijusios su infuzija. Konkretus jų dažnis (procentais) nežinomas.

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

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Širdies funkcijos sutrikimas

II–IV klasės pagal NYHA klasifikaciją sunkumo stazinis širdies nepakankamumas yra dažna su trastuzumabo vartojimu susijusi nepageidaujama reakcija, dėl kurios pacientai mirė (žr. 4.4 skyrių). Trastuzumabu gydytiems pacientams pastebėta širdies funkcijos sutrikimo požymių ir simptomų, pvz.,

dusulys, ortopnėja, sustiprėjęs kosulys, plaučių edema, S3 galopas ar skilvelio išstūmimo frakcijos sumažėjimas (žr. 4.4 skyrių).

3 pagrindinių klinikinių tyrimų, kuriuose kartu su chemoterapija skirta adjuvanto trastuzumabo, 3/4 laipsnio širdies funkcijos sutrikimų (būtent simptominio stazinio širdies nepakankamumo) pasireiškimo dažnis buvo panašus tiek pacientams, kuriems skirta tik chemoterapija (t. y. negavusiems trastuzumabo), tiek tiems, kuriems po taksano vartojimo skirta trastuzumabo (0,3–0,4 %). Šių sutrikimų dažnis buvo didžiausias pacientams, kuriems trastuzumabo skirta kartu su taksanu (2,0 %). Kaip neoadjuvanto skiriamo trastuzumabo ir mažų antraciklinų dozių vartojimo patirtis ribota (žr. 4.4 skyrių).

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

Sunkaus SŠN atsistatymas (apibrėžiamo kaip po reiškinio ne mažiau kaip du kartus iš eilės nustatomi KSIF rodmenys, kurie ≥ 50 %) buvo akivaizdžiai geresnis (71,4 %) trastuzumabu gydytų pacientų grupėje. Lengvo simptominio ir besimptomio kairiojo širdies skilvelio funkcijos sutrikimo atsistatymas nustatytas 79,5 % pacientų. Maždaug 17 % su širdies sutrikimais susijusių reiškinį įvyko baigus gydymą trastuzumabu.

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

Infuzijos sukeliamos reakcijos, į alergiją panašios reakcijos ir padidėjęs jautrumas

Apskaičiuota, kad maždaug 40 % trastuzumabu gydomų pacientų patiria tam tikros formos su infuzija susijusią reakciją. Visgi dauguma su infuzija susijusių reakcijų nesunkios ar vidutinio sunkumo (vertinant pagal Nacionalinio vėžio instituto bendrinių toksinio poveikio kriterijų (NVI-BTK) laipsniavimo sistemą), taip pat jos paprastai pasireiškia ankstyvuojų gydymo laikotarpiu, t.y. pirmosios, antrosios ar trečiosios infuzijos metu, o vėlesnių infuzijų metu jų pasireiškimo dažnis mažėja. Šios reakcijos, tai 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 VSR dažnis įvairiuose tyrimuose skyrėsi priklausomai nuo indikacijos, duomenų rinkimo metodologijos bei nuo to, ar trastuzumabas būdavo skiriamas kartu su chemoterapija, ar vienas.

Sunkios anafilaksinės reakcijos, dėl kurių reikia imtis neatidėliotinų papildomų intervencijų, paprastai gali pasireikšti pirmosios arba antrosios trastuzumabo infuzijos metu (žr. 4.4 skyrių), kai kurios jų baigėsi pacientų mirtimi.

Pastebėti pavieniai anafilaktoidinių reakcijų atvejai.

Toksinis poveikis kraujui

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

Plaučių funkcijos sutrikimai

Nustatyta sunkių su trastuzumabo vartojimu susijusių nepageidaujamų plaučių funkcijos sutrikimų, kai kurie jų pasibaigę pacientų mirtimi. Tai gali būti plaučių infiltratai, ūminis respiracinio distreso sindromas, pneumonija, pneumonitas, eksudacija į pleuros ertmę, respiracinis distresas, ūminė plaučių edema ir kvėpavimo nepakankamumas ir kiti (žr. 4.4 skyrių).

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

Imunogeniškumas

AKV gydymo neoadjuvantu ir adjuvantu metu klinikiniame tyrime (BO22227) stebėsenos mediana viršijo 70 mėnesių 10,1 % (30 iš 296) pacientams, kurie buvo gydomi į veną vartojamo trastuzumabu, susidarė antikūnų prieš trastuzumabą. 2 iš 30 trastuzumabu į veną gydytų pacientų bandiniuose, paimtuose po gydymo pradžios, buvo aptikti neutralizuojantieji prieš trastuzumabą nukreipti antikūnai.

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

Trastuzumabo imunogeniškumo sergant skrandžio vėžiu duomenų nėra.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu perdozavimo atvejų nepasitaikė. Atliekant šiuos tyrimus, monoterapijai vartotos ne didesnės kaip 10 mg/kg vienkartinės trastuzumabo dozės. Klinikinių tyrimų su metastazavusiu skrandžio vėžiu sergančiais pacientais metu tirta palaikomoji 10 mg/kg kūno masės dozė, vartojama kartą per tris savaites po įsotinanamosios 8 mg/kg kūno masės dozės. Tokios ir mažesnės dozės toleruotos gerai.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplaziniai preparatai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L01FD01.

Trazimera yra biologiškai panašus vaistas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <https://www.ema.europa.eu>.

Trastuzumabas – tai rekombinaciniai humanizuoti IgG1 monokloniniai antikūnai prieš 2-ojo tipo žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptorių (angl. *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*, HER2). Padidėjusi HER2 raiška nustatoma 20–30 % pacienčių, sergančių pirminiu krūties vėžiu. Teigiamo HER2 rodmens dažnio tyrimai sergant skrandžio vėžiu parodė, kad teigiamas HER2 rodmuo imunohistocheminiu (IHC) metodu ir fluorescuojančios *in situ* hibridizacijos (FISH) arba chromogeninės *in situ* hibridizacijos (CISH) metodais nustatomas labai įvairiu dažniu (nuo 6,8 % iki 34,0 % IHC metodu ir nuo 7,1 % iki 42,6 % FISH metodu). Tyrimai parodė, kad krūties vėžiu sergančių pacienčių, kurių navikų HER2 raiška padidėjusi, palyginti su pacientėmis, kurių navikų

HER2 raiška nepadidėjusi, išgyvenamumo iki ligos progresavimo laikotarpis trumpesnis. Ekstraceliulinis receptoriaus domenas (ECD, p105) gali atitrūkti ir cirkuliuoti kraujyje, todėl jį galima nustatyti kraujo serumo pavyzdžiuose.

Veikimo mechanizmas

Trastuzumabas dideliu afiniškumu ir savitumu jungiasi prie IV subdomeno – greta membranos esančios HER2 ekstraceliulinio domeno srities. Trastuzumabui prisijungus prie HER2 slopinamas nuo ligando nepriklausomas HER2 signalo perdavimas, todėl nevyksta proteolizinis jo ekstraceliulinio domeno skilimas, t.y. slopinamas HER2 aktyvinimo mechanizmas. *In vitro* ir su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad dėl tokio poveikio trastuzumabas slopina žmogaus navikų ląstelių, kurių padidėjusi HER2 raiška, proliferaciją (vešėjimą). Be to, trastuzumabas yra stiprus nuo antikūnų priklausomo ląstelinio citotoksiškumo (angl. Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity, ADCC) mediatorius. Tyrimais *in vitro* įrodyta, kad trastuzumabo sukeltas ADCC labiau veikia vėžio ląstelės, kurių padidėjusi HER2 raiška, nei tas, kurių HER2 raiška nepadidėjusi.

Padidėjusios HER2 raiškos ar HER2 geno amplifikacijos nustatymas

Padidėjusios HER2 raiškos ar HER2 geno amplifikacijos nustatymas sergant krūties vėžiu
Trastuzumabą galima skirti tik tiems pacientams, kurių navikų HER2 raiška padidėjusi arba yra HER2 geno amplifikacija, nustatyta tiksliai ir patvirtintu tyrimu. Padidėjusią HER2 raišką būtina nustatyti fiksuotų naviko blokų imunohistocheminiu tyrimu (IHC) (žr. 4.4 skyrių). Padidėjusi HER2 geno amplifikacija turi būti nustatyta naudojant fluorescuojančios *in situ* hibridizacijos (FISH) arba fiksuotų naviko blokų chromogeninės *in situ* hibridizacijos (CISH) metodus. Gydyti Trastuzumaba preparatu parenkami tik tie pacientai, kurių labai padidėjusi HER2 raiška, tiriant IHC metodu apibūdinama 3+ balu, arba kaip teigiamas FISH arba CISH rezultatas.

Siekiant gauti tikslius ir atkartojamus rezultatus, tyrimus būtina atlikti specializuotoje laboratorijoje, kuri gali užtikrinti tyrimo 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 apibūdinimas	Padidėjusios HER2 raiškos vertinimas
0	Dažymosi nematyti arba membranos nusidažo <10 % naviko ląstelių	Neigiamas
1+	Blyškiai / vos pastebimai membranos nusidažo >10 % naviko ląstelių. Ląstelėse nusidažo tik dalis membranos	Neigiamas
2+	Visos membranos silpnai arba vidutiniškai nusidažo >10 % naviko ląstelių	Neaiškus
3+	Visos membranos stipriai nusidažo >10 % naviko ląstelių	Teigiamas

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

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

Visos instrukcijos, kaip atlikti ir interpretuoti patvirtintus FISH ir CISH tyrimus, pateiktos pakuotės lapelyje. Taip pat galima taikyti oficialias HER2 tyrimo rekomendacijas.

Taikant bet kurį kitą metodą, kuriuo galima nustatyti HER2 baltymą arba geno raišką, tyrimai turi būti atliekami tik tose laboratorijose, kurios užtikrina tinkamą šiuolaikišką tyrimų pagal įteisintus metodus atlikimą. Tokie metodai privalo būti aiškiai apibrėžti ir pakankamai tikslūs, kad rodytų padidėjusią

HER2 raišką ir būtų galima atskirti vidutiniškai (atitinkančią 2+) arba labai (atitinkančią 3+) padidėjusią HER2 raišką.

Padidėjusios HER2 raiškos ar HER2 geno amplifikacijos nustatymas sergant skrandžio vėžiu

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, naudojamas sidabru sustiprintos *in situ* hibridizacijos (SISH), arba FISH tyrimo metodas. Visgi patartina rinktis SISH tyrimo metodiką, kad būtų galima kartu ištirti ir naviko histologiją bei morfologiją. Siekiant užtikrinti tyrimo procedūrų patikimumą ir tikslų bei atkartojamų rezultatų gavimą, HER2 tyrimus būtina atlikti laboratorijoje, kurioje dirba kvalifikuotas personalas. Reikia vadovautis kartu su HER2 tyrimų reagentų rinkiniais pateikiamame preparato informacijos lapelyje nurodytomis išsamiomis tyrimų atlikimo ir rezultatų interpretavimo instrukcijomis.

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

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

Padidėjusią HER2 raišką būtina nustatyti fiksuotų naviko blokų imunohistocheminio tyrimo (IHC) metodu. HER2 geno amplifikacija turi būti nustatyta naudojant fiksuotų naviko blokų *in situ* hibridizacijos tyrimą arba 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	Chirurginiu būdu gautas mėginys – dažymosi pobūdis	Biopsijos būdu gautas mėginys – dažymosi pobūdis	Padidėjusios HER2 raiškos vertinimas
0	Reaktyvumo nenustatoma arba stebimas membraninis reaktyvumas <10 % naviko ląstelių	Reaktyvumo arba membraninio reaktyvumo nenustatoma nė vienoje naviko ląstelėje	Neigiamas
1+	Blyškus ar vos pastebimas membraninis reaktyvumas ≥10 % naviko ląstelių; reaguoja tik dalis ląstelių membranos	Naviko ląstelių sankaupos su blyškiu ar vos pastebimu membraniniu reaktyvumu, neatsižvelgiant į nusidažiusių naviko ląstelių procentą	Neigiamas
2+	Silpnas ar vidutinio stiprumo visos membranos, bazolateralinės arba lateralinės membranos dalies reaktyvumas ≥10 % naviko ląstelių	Naviko ląstelių sankaupos su silpnu ar vidutinio stiprumo visos membranos, bazolateralinės arba lateralinės membranos dalies reaktyvumu, neatsižvelgiant į nusidažiusių naviko ląstelių procentą	Neaiškus

Balas	Chirurginiu būdu gautas mėginys – dažymosi pobūdis	Biopsijos būdu gautas mėginys – dažymosi pobūdis	Padidėjusios HER2 raiškos vertinimas
3+	Stiprus visos membranos, bazolateralinės arba lateralinės membranos dalies reaktyvumas ≥ 10 % naviko ląstelių	Naviko ląstelių sankaupos su stipriu visos membranos, bazolateralinės arba lateralinės membranos dalies reaktyvumu, neatsižvelgiant į nusidažiusių naviko ląstelių procentą	Teigiamas

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Metastazavęs skrandžio vėžys

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

Trastuzumabo taip pat buvo skirta kartu su paklitakseliu arba docetakseliu pacientams, kurių metastazavusi liga dar negydyta chemoterapiniais vaistais. Pacientai, kuriems prieš tai skirta antraciklino adjuvanto chemoterapija, buvo gydomi paklitakseliu (175 mg/m^2 sulašinama per 3 valandas) kartu su trastuzumabu arba be jo. Pagrindinių klinikinių tyrimų metu, gydant docetakseliu (100 mg/m^2 sulašinama per 1 valandą) ir trastuzumabo deriniu arba vien docetakseliu, 60 % pacientų prieš tai buvo skirta antraciklino adjuvanto chemoterapija. Pacientai trastuzumabo preparatu gydyti iki ligos progresavimo.

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

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

Pagrindinių klinikinių tyrimų metu gydant docetakseliu ir trastuzumabo deriniu arba vien docetakseliu, svarbiausias metodas teigiamai HER2 raiškai nustatyti buvo imunohistocheminis tyrimas. Mažesnioji pacientų dalis tirta naudojant fluorescencijos *in situ* hibridizaciją (FISH). Nustatyta, kad 87 % į klinikinius tyrimus įtrauktų pacientų HER2 raiška buvo įvertinta IHC3+, o 95 % pacientų - įvertinta IHC3+ ir (arba) teigiamu FISH rezultatu.

Metastazavusio krūties vėžio gydymo režimas vartojant vaisto kartą per savaitę

Monoterapijos ir sudėtinio gydymo veiksmingumo rezultatai apibendrinti 4 lentelėje.

4 lentelė. Tyrimų metu gauti monoterapijos ir sudėtinio gydymo veiksmingumo rezultatai

Rodmuo	Monoterapija	Sudėtinis gydymas			
	Trastuzumabas ¹ N = 172	Trastuzumabas + paklitakselis ² N = 68	Paklitakselis ² N = 77	Trastuzumabas + docetakselis ³ N = 92	Docetakselis ³ N = 94
Atsako dažnis (95 % PI)	18 % (13–25)	49 % (36–61)	17 % (9–27)	61 % (50–71)	34 % (25–45)
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–NĮ)	24,8 (18,6–33,7)	17,9 (11,2–23,8)	31,2 (27,3–40,8)	22,74 (19,1–30,8)

LIP = laikas iki progresavimo; NĮ reiškia, kad buvo neįmanoma įvertinti, arba rezultatas dar nebuvo pasiektas.

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

Gydymas trastuzumabo ir anastrozolo deriniu

Tirtas trastuzumabo ir anastrozolo derinio kaip pirmosios gydymo priemonės poveikis postmenopauzinio amžiaus pacientėms, sergančioms MKV, kurių HER2 raiška padidėjusi ir hormono receptoriaus (t.y. estrogeno receptorių (ER) ir (arba) progesterono receptorių (PR)) mėginys teigiamas. Trastuzumabo + anastrozolo vartojusių pacienčių išgyvenamumas iki ligos progresavimo, palyginti su gydytų anastrozolu, pailgėjo du kartus (4,8 mėn., palyginti su 2,4 mėn.). 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 mėn., palyginti su 2,4 mėn.). Laikas iki atsako pasireiškimo ir atsako trukmė abiejų grupių pacientėms nesiskyrė. Vaistų deriniu gydytų pacienčių bendrojo išgyvenamumo mediana pailgėjo 4,6 mėnesių. Skirtumas buvo statistiškai nereikšmingas, vis dėlto daugiau negu pusė pacienčių, gydytų vien anastrozolu, pradėjus ligai progresuoti perėjo į grupę, kurioje gydyta trastuzumabo turinčiu režimu.

Metastazavusio krūties vėžio gydymo režimas vartojant vaisto kartą per tris savaites

Monoterapijos ir sudėtinio gydymo veiksmingumo rezultatai apibendrinti 5 lentelėje.

5 lentelė. Nepalyginamųjų klinikinių tyrimų metu gauti monoterapijos ir sudėtinio gydymo veiksmingumo rezultatai

Rodmuo	Monoterapija		Sudėtinis gydymas	
	Trastuzumabas ¹ N=105	Trastuzumabas ² N=72	Trastuzumabas + paklitakselis ³ N=32	Trastuzumabas + docetakselis 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	3,4	7,7	12,2	13,6

(mėnesiais) (95 % PI)	(2,8–4,1)	(4,2–8,3)	(6,2–NĮ)	(11–16)
Išgyvenamumo trukmės mediana (mėnesiais) (95 % PI)	NĮ	NĮ	NĮ	47,3 (32–NĮ)

LIP = laikas iki progresavimo; NĮ reiškia, kad buvo neįmanoma įvertinti, arba rezultatas dar nebuvo pasiektas

1. Tyrimas WO16229: pradinė dozė 8 mg/kg, paskui kas 3 savaites po 6 mg/kg
2. Tyrimas MO16982: pradinė dozė 6 mg/kg kartą per savaitę x 3, paskui kas 3 savaites po 6 mg/kg
3. Tyrimas BO15935
4. Tyrimas MO16419

Ligos progresavimo sritys

Ligos plitimo į kepenis atvejų dažnis buvo reikšmingai mažesnis pacientėms, gydytoms trastuzumabo ir paklitakselio deriniu, palyginti su gydytomis vien paklitakseliu (21,8 % ir 45,7 %; $p = 0,004$).

Didesnei daliai trastuzumabo ir paklitakselio deriniu gydytų pacienčių liga išplito į centrinę nervų sistemą, palyginti su pacientėmis, gydytomis vien paklitakseliu (12,6 % ir 6,5 %; $p = 0,377$).

Ankstyvasis krūties vėžys (adjuvantinis gydymas)

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

- klinikinis tyrimas BO16348 buvo skirtas palyginti trastuzumabo, vartojamo kartą per tris savaites vienus ar du metus, poveikį su pacienčių stebėjimo rezultatais AKV sirgusioms pacientėms, kurių HER2 mėginys buvo teigiamas, ir kurioms jau atlikta operacija, taikyta nustatyta chemoterapija ir spindulinis gydymas (jei taikoma). Be to, palygintas vieno metų trukmės gydymas trastuzumabu su dviejų metų trukmės gydymu trastuzumabu. Pacientėms, atrinktoms vartoti trastuzumabą, pradinė įsotinamoji vaisto dozė buvo 8 mg/kg, paskesnės dozės — po 6 mg/kg kas tris savaites gydymą tęsiant vienus arba du metus.
- NSABP B-31 ir NCCTG N9831 tyrimų duomenys analizuoti kartu; šie tyrimai buvo skirti ištirti klinikinę gydymo trastuzumabo ir paklitakselio deriniu naudą, jų vartojant po chemoterapijos doksorubicinu ir ciklofosfamidų (AC chemoterapijos); be to, NCCTG N9831 tyrimo metu taip pat tirtas trastuzumabo poveikis jo vartojant po chemoterapijos doksorubicinu ir ciklofosfamidų ir vėliau paklitakseliu (AC→P chemoterapijos) pacientėms, sergančioms AKV, kurių HER2 rodmuo teigiamas bei kurioms jau atlikta operacija.
- BCIRG 006 tyrimas buvo skirtas ištirti gydymo trastuzumabo ir docetakselio deriniu poveikį, jų skiriant po AC chemoterapijos arba kartu su docetakseliu ir karboplatina pacientėms, sergančioms AKV, kurių HER2 rodmuo yra teigiamas bei kurioms jau atlikta operacija.

HERA tyrimo metu ankstyvasis krūties vėžys apibūdinamas kaip operuojama pirminė invazinė krūties adenokarcinoma, išplitus arba neišplitusi į pažasties limfmazgius, kai navikas ne mažesnis kaip 1 cm skersmens.

Bendroji NSABP B-31 ir NCCTG N9831 tyrimų AKV duomenų analizė atlikta tik su operuojamais krūties vėžiu sergančiomis moterimis, kurių padidėjusi rizika, apibūdinta kaip teigiamas HER2 rodmuo ir vėžys išplitęs į pažasties limfmazgius arba teigiamas HER2 rodmuo ir vėžys neišplitęs į pažasties limfmazgius, bet yra kitų didelės rizikos požymių (naviko dydis >1 cm ir ER mėginys neigiamas arba naviko dydis >2 cm, neatsižvelgiant į hormonų būklę).

BCIRG 006 tyrimo esant teigiamam HER2 rodmeniui AKV apibūdinamas kaip į limfmazgius išplitęs vėžys arba kaip į limfmazgius neišplitęs vėžys didelės rizikos pacientams, kai limfmazgiai neapimti (pN0), bet nustatytas bent vienas iš toliau išvardytų veiksnių: naviko dydis didesnis kaip 2 cm, estrogeno receptorių ir progesterono receptorių rezultatas neigiamas, histologinis ir (arba) branduolių piktybiškumas 2–3 laipsnio arba amžius <35 metai.

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

6 lentelė. Klinikinio tyrimo BO16348 metu gauti veiksmingumo rezultatai

Parametras	Stebėjimo mediana 12 mėnesių*		Stebėjimo mediana 8 metai**	
	Stebėjimas N = 1693	Trastuzumabas 1 metai N = 1693	Stebėjimas N = 1697***	Trastuzumabas 1 metai N = 1702***
Išgyvenamumas be ligos				
- reiškinių patyrusių pacientų skaičius	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- reiškinių nepatyrusių pacientų skaičius	1474 (87,1%)	1566 (92,5%)	1127 (66,4%)	1231 (72,3%)
P-vertė, lyginant su stebėjimu	< 0,0001		< 0,0001	
Rizikos santykis, lyginant su stebėjimu	0,54		0,76	
Išgyvenamumas be ligos atkryčio				
- reiškinių patyrusių pacientų skaičius	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
- reiškinių nepatyrusių pacientų skaičius	1485 (87,7%)	1580 (93,3%)	1191 (70,2%)	1303 (76,6%)
P-vertė, lyginant su stebėjimu	< 0,0001		< 0,0001	
Rizikos santykis, lyginant su stebėjimu	0,51		0,73	
Išgyvenamumas ligos, pasireiškusių nutolusioje vietoje				
- reiškinių patyrusių pacientų skaičius	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
- reiškinių nepatyrusių pacientų skaičius	1508 (89,1%)	1594 (94,6%)	1209 (71,2%)	1303 (76,6%)
P-vertė, lyginant su stebėjimu	< 0,0001		< 0,0001	
Rizikos santykis, lyginant su stebėjimu	0,50		0,76	
Bendrasis išgyvenamumas (mirtis)				
- reiškinių patyrusių pacientų skaičius	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- reiškinių nepatyrusių pacientų skaičius	1653 (97,6%)	1662 (98,2%)	1347 (79,4%)	1424 (83,7%)
P-vertė, lyginant su stebėjimu	0,24		0,0005	
Rizikos santykis, lyginant su stebėjimu	0,75		0,76	

*Lyginant su stebėjimu, pagrindinės vertinamosios baigties (IBL) vieno metų dedamoji atitiko iš anksto numatytą statistinę ribą

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

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

Šie veiksmingumo rezultatai, gauti tarpinės veiksmingumo analizės metu, peržengė protokolą iš anksto numatytą vieną gydymo trastuzumabu metų statistinę ribą, lyginant su stebėjimu. Po stebėjimo laikotarpio, kurio mediana buvo 12 mėnesių, išgyvenamumo be ligos (IBL) rizikos santykis (RS) buvo

0,54 (95 % PI: 0,44; 0,67), interpretuojamas kaip absoliučioji nauda, atsižvelgiant į išgyvenamumą iki ligos progresavimo per 2 metus, kuris yra 7,6 procentinio punkto (85,8 %, lyginant su 78,2 %) trastuzumabą vartojusiųjų grupės naudai.

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

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

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

Doksorubicino ir ciklofosfamido skirta kartu, kaip nurodyta toliau:

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

Paklitakselio kartu su trastuzumabu skirta, kaip nurodyta toliau:

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

Klinikinių tyrimų NSAPB B31 ir NCCTG N9831 duomenų jungtinės analizės veiksmingumo rezultatai, gauti atlikus galutinę IBL* analizę, apibendrinti 7 lentelėje. Pacientų, kuriems buvo skiriama AC→P chemoterapija, stebėjimo trukmės mediana buvo 1,8 metų, o pacientų, kuriems buvo skiriama AC→PH chemoterapija, – 2,0 metai.

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

Rodmuo	AC→P (n=1679)	AC→PH (n = 1672)	Rizikos santykis lyginant su AC→P (95 % PI) p reikšmė
Pacientų, kurių liga progresavo, skaičius (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) $p < 0,0001$
Tolimasis recidyvas Pacientų, kurių liga recidyvavo, skaičius	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) $p < 0,0001$
Mirtys (bendras išgyvenamumas) Mirusių pacientų skaičius	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) $p = 0,014^{**}$

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

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

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

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

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

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

Klinikinių tyrimų NSABP B31 ir NCCTG N9831 duomenų jungtinės analizės galutiniai BI rezultatai apibendrinti 8 lentelėje.

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

Rodmuo	AC→P (N = 2032)	AC→PH (N = 2031)	p- reikšmė, lyginant su AC→P	Rizikos santykis, lyginant su AC→P (95 % PI)
Mirtis (BI įvykis) Įvykių 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 (IBL) rodiklio analizė, kaip klinikinių tyrimų NSABP B-31 ir NCCTG N9831 jungtinės analizės dalis. Atnaujintos IBL analizės rezultatai (stratifikuotas RS = 0,61, 95 % PI [0,54, 0,69]) parodė panašią naudą, lyginant su galutiniu pirminės IBL analizės rezultatu, nepaisant 24,8% pacientų AC→P grupėje, kurie buvo pervesti į kitą grupę ir gavo trastuzumabą. 8-aisiais metais apytikriai apskaičiuotas išgyvenamumo dažnis AC→PH grupėje buvo 77,2% (95 % PI: 75,4, 79,1) o absoliučioji nauda – 11,8 %, lyginant su AC→P grupe.

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

Docetakselio buvo skiriama, kaip nurodyta toliau:

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

arba

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

vėliau skiriant:

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

Trastuzumabo skirta kartą per savaitę kartu su chemoterapija ir vėliau kas 3 savaites gydymą tęsiant iš viso 52 savaites.

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

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

Rodmuo	AC→D (n = 1073)	AC→DH (n = 1074)	Rizikos santykis lyginant su AC→D (95 % PI) p reikšmė
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo Pacientų, kurių liga progresavo, skaičius	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001
Tolimasis recidyvas Pacientų, kurių liga recidyvavo, skaičius	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p < 0,0001
Mirtys (bendras išgyvenamumas) Mirusių pacientų skaičius	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p = 0,0024

AC→D = doksorubicinas ir ciklofosfamidai bei vėliau docetakselis; AC→DH = doksorubicinas ir ciklofosfamidai bei vėliau docetakselis ir trastuzumabas; PI = pasikliautinis intervalas

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

Rodmuo	AC→D (n = 1073)	DCarbH (n=1074)	Rizikos santykis lyginant su AC→D (95 % PI)
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo Pacientų, kurių liga progresavo, skaičius	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Tolimasis recidyvas Pacientų, kurių liga recidyvavo, skaičius	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p = 0,0008
Mirtys (bendras išgyvenamumas) Mirusių pacientų skaičius	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p = 0,0182

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

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

BCIRG 006 tyrimo duomenimis, 213 iš 1075 pacientų DCarbH (TCH) vartojusiųjų grupėje, 221 iš 1074 pacientų AC→DH (AC→TH) vartojusiųjų grupėje ir 217 iš 1073 pacientų AC→D (AC→T) vartojusiųjų grupėje Karnofsky fizinės būklės rodiklis buvo ≤90 (t. y., arba 80, arba 90). Šių pacientų pogrupiams naudos vertinant išgyvenamumą iki ligos progresavimo nenustatyta (rizikos santykis = 1,16, 95% PI [0,73, 1,83] DCarbH (TCH) vartojusiųjų grupėje lyginant su AC→D (AC→T) grupe; rizikos santykis 0,97, 95% PI [0,60, 1,55] AC→DH (AC→TH) vartojusiųjų grupėje lyginant su AC→D grupe).

Be to, buvo atlikta papildoma *post-hoc* žvalgomoji analizė, naudojant jungtinės NSABP B-31/NCCTG N9831* ir BCIRG006 klinikinių tyrimų analizės duomenis. Analizuoti bendrai išgyvenamumo iki ligos progresavimo bei simptominių širdies sutrikimų atvejų duomenys, jų santrauka yra pateikta 11 lentelėje.

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

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

A – doksorubicinas; C – ciklofosfamid; P – paklitakselis; D – docetakselis; Carb – karboplatina; H – trastuzumabas
PI = pasikliautinis intervalas

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

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

Ankstyvasis krūties vėžys (neoadjuvantinis ir adjuvantinis gydymas)

Šiuo metu nėra duomenų, palyginančių trastuzumabo veiksmingumą jo skiriant su chemoterapija kaip adjuvanto, su jo, skiriamo kaip neoadjuvanto-adjuvanto, veiksmingumu.

Tiriant gydymą neoadjuvantu ir vėliau adjuvantu, atliktas MO16432 tyrimas – daugiacentris atsitiktinių imčių tyrimas, kurio metu vertintas klinikinis veiksmingumas kartu skiriant trastuzumabą ir chemoterapiją neoadjuvantu, įskaitant tiek antracikliną, tiek taksaną, vėliau skiriant adjuvantą trastuzumabą; bendroji gydymo trukmė buvo 1 metai. Į tyrimą įtrauktos pacientės, kurioms naujai diagnozuotas vietiškai išplitęs (III stadijos) arba uždegiminis AKV. Pacientės, kurių HER2+ rodmuo buvo teigiamas, atsitiktiniu būdu suskirstytos į grupes ir joms skirta chemoterapija neoadjuvantu kartu su kaip neoadjuvantu-adjuvantu vartojamu trastuzumabu, arba tik chemoterapija neoadjuvantu.

MO16432 tyrimo metu trastuzumabu (8 mg/kg pradinė dozė ir vėliau 6 mg/kg palaikomoji dozė kartą per 3 savaites) skirta kartu su 10 ciklų chemoterapijos neoadjuvantu, kaip nurodyta toliau:

- Doksorubicino 60 mg/m² ir paklitakselio 150 mg/m², jų skiriant kartą per 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,

po ko atlikta operacija ir skirti

- papildomi ciklai adjuvanto trastuzumabo (siekiant baigti 1 metų trukmės gydymą).

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

12 lentelė. Klinikinio tyrimo MO16432 veiksmingumo rezultatai

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

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

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

Metastazavęs skrandžio vėžys

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

Chemoterapija skirta toliau nurodytu būdu:

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

Bet kuri iš nurodytų chemoterapijų buvo skiriama kartu su:

- cisplatina – 80 mg/m² kas 3 savaites 6 gydymo ciklus (pirmąją kiekvieno ciklo dieną).
- Klinikinio tyrimo BO18225 metu gauti veiksmingumo rezultatai apibendrinti 13 lentelėje.

13 lentelė. Klinikinio tyrimo BO18225 veiksmingumo rezultatai

Rodmuo	FP N = 290	FP + H N = 294	Rizikos santykis (95 % PI)	p reikšmė
Bendras išgyvenamumas, mediana, mėn.	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Išgyvenamumas be ligos progresavimo, mediana, mėn.	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Laikas iki ligos progresavimo, mediana, mėn.	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
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 įtraukti pacientai, kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas nuo HER2 teigiamos neoperuotinos vietinės ar metastazavusios ir (arba) metastazavusios skrandžio ar gastroezofaginės jungties adenokarcinomos, nepasiduodančios veiksmingam gydymui. Pirminė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas, apibūdinamas kaip laikas nuo randomizacijos datos iki mirties dėl bet kokios priežasties datos. Tyrimo duomenų analizės metu buvo mirę iš viso 349 randomizuoti pacientai: 182 kontrolinės grupės pacientai (62,8 %) ir 167 tiriamųjų preparatų vartojusiųjų grupės pacientai (56,8 %). Daugelis mirčių buvo susijusios su vėžio sukeliama reiškiniais.

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

ToGA (BO18255) klinikinio tyrimo rezultatų žvalgomosios pogrupių analizės duomenys rodo, kad papildomai skyrus gydymą trastuzumabu, akivaizdus bendrojo išgyvenamumo pailgėjimo negauta pacientams, kurių būklė tyrimo pradžioje būklė įvertinta ECOG PS 2 balu [RS 0,96 (95 % PI 0,51-1,79)], kuriems nustatyta neišmatuojama [RS 1,78 (95 % PI 0,87-3,66)] ir vietškai išplitusi liga [RS 1,20 (95 % PI 0,29-4,97)].

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Trastuzumabo farmakokinetika vertinta populiacijos farmakokinetikos modelio analizės metu naudojant sukauptus duomenis apie 1582 tiriamuosius, tarp kurių buvo HER2 teigiamu MKV, AKV, progresuojančiu skrandžio vėžiu (PSV) ar kitų tipų navikais sirgę pacientai ir sveiki savanoriai, kurie 18-kos I, II ir III fazės klinikinių tyrimų metu buvo gydyti į veną leidžiamu trastuzumabu. Trastuzumabo koncentracijos ir laiko ryšį apibūdina dviejų skyrių su lygiagrečiais tiesinio ir netiesinio pobūdžio šalinimo iš centrinio skyriaus būdais modelis. Dėl netiesinio pobūdžio eliminacijos bendrasis klirensas mažėjant koncentracijai padidėjo. Dėl to trastuzumabo pusinės eliminacijos laiko pastovaus dydžio nustatyti negalima. Dozių intervale mažėjant koncentracijai $t_{1/2}$ mažėjo (žr. 16 lentelę). MKV ir AKV sirgusių pacientų organizme FK parametrai (pvz., klirensas (KL), centrinio skyriaus tūris (V_c)) ir populiacijai prognozuojamos pusiausvyrinės ekspozicijos (C_{min} , C_{max} ir AUC) buvo panašios. Tiesinio pobūdžio klirensas MKV sirgusių pacientų organizme buvo 0,136 l/per parą, AKV - 0,112 l/per parą, o PSV sirgusių pacientų - 0,176 l/per parą. MKV, AKV ar PSV sirgusių pacientų organizme netiesinio pobūdžio eliminacijos parametrų vertės: didžiausias eliminacijos greitis (V_{max}) buvo 8,81 mg/per parą, o Michaelis-Menten konstanta (K_m) buvo 8,92 µg/ml. MKV ar AKV sirgusių pacientų organizme centrinio skyriaus tūris buvo 2,62 litro, o PSV sirgusių pacientų – 3,63 litro.

Galutiniame populiacijos FK modelyje statistiškai reikšmingais kintamaisiais, turinčiais įtakos ekspozicijai trastuzumabu, be pirminio naviko tipo buvo identifikuoti kūno masė, aspartataminotransferazės ir albumino kiekis serume. Vis dėlto šių kintamųjų poveikio ekspozicijai trastuzumabu dydis rodo, kad nėra tikėtina, jog šių kintamųjų poveikis trastuzumabo koncentracijai būtų kliniškai reikšmingas.

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

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

15 lentelė. Populiacijai prognozuojamos į veną leidžiamo trastuzumabo FK ekspozicijos vertės (5-osios – 95-osios procentilių mediana) MKV, AKV ir PSV sirgusių pacientų organizme nusistovėjus pusiausvyrai

Režimas	Pirminio naviko tipas	N	$C_{\min,ss}$ * (µg/ml)	$C_{\max,ss}$ ** (µg/ml)	AUC _{ss,0-21} para (µg per parą/ml)	Laikotarpis iki pusiausvyros *** (savaitės)
8 mg/kg + 6 mg/kg kas tris savaites	MKV	805	44,2 (1,8–85,4)	179 (123–266)	1736 (618 - 2756)	12
	AKV	390	53,8 (28,7–85,8)	184 (134–247)	1927 (1332–2771)	15
	PSV	274	32,9 (6,1–88,9)	131 (72,5–251)	1338 (557–2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg kas savaitę	MKV	805	63,1 (11,7–107)	107 (54,2–164)	1710 (581–2715)	12
	AKV	390	72,6 (46–109)	115 (82,6–160)	1893 (1309–2734)	14

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

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

*** laikas iki 90 % nusistovėjusios pusiausvyros

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

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 išplūdimas

Kas savaitę ir kas tris savaites į veną vartojamo trastuzumabo išplūdimas (angl. *Washout*) laikotarpis įvertintas pasitelkus populiacijos farmakokinetikos modelį. Šio modeliavimo rezultatai rodo, kad per

7 mėnesius ne mažiau kaip 95 % pacientų organizme bus pasiekta $<1 \mu\text{g/ml}$ koncentracija (maždaug 3 % nuo populiacijai prognozuojamos $C_{\text{min,ss}}$, arba apie 97 % išplūdimas).

Cirkuliuojantys atitrūkę HER2 ECD

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

Atitrūkusio HER2 ECD koncentracija prieš pradedant tyrimą MSV, MKV ir AKV sirgusių pacientų kraujo serume buvo panaši, o akivaizdaus poveikio trastuzumabo klirensui nepastebėta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Jokio ūminio toksiškumo ar su kartotinėmis dozėmis susijusio toksiškumo požymių iki 6 mėnesių trukusių tyrimų metu ar toksinio poveikio reprodukcijai, patelių vaisingumui, taip pat vėlyvosios vaikingų patelių intoksikacijos / prasiskverbimo pro placentos barjerą poveikio nenustatyta. Trastuzumabas nepasižymi genotoksiniu poveikiu.

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-histidino hidrochloridas monohidratas
L-histidinas
sacharozė
polisorbatas 20 (E 432)

6.2 Nesuderinamumas

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

Vaistinio preparato negalima skiesti gliukozės tirpalais.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

4 metai.

Tirpinimas ir skiedimas aseptinėmis sąlygomis

Aseptinėmis sąlygomis ištirpinus miltelius steriliame injekciniame vandenyje, paruoštas tirpalas, laikomas $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, fiziškai ir chemiškai išlieka stabilus 48 valandas. Nesuvartotas paruoštas tirpalas išpilamas kaip netinkamas.

Aseptinėmis sąlygomis 9 mg/ml ($0,9\%$) natrio chlorido injekciniu tirpalu praskiesti Trazimera infuziniai tirpalai polivinilchlorido, polietileno, polipropileno arba etilenvinilo acetato maišeliuose arba stikliniuose į veną leidžiamų tirpalų buteliukuose, kai temperatūra $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, fiziškai ir chemiškai išlieka stabilūs iki 30 parų ir kai temperatūra ne didesnė kaip $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, fiziškai ir chemiškai išlieka stabilūs 24 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu koncentruotą tirpalą ir paruoštą Trazimera infuzinį tirpalą būtina suvartoti tuoj pat. Jei paruoštas vaistinis preparatas tuoj pat nesuvartojamas, už tolesnį jo laikymo laiką 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).

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Neatidarytus Trazimera flakonus galima laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje vieną ne ilgesnį kaip 3 mėnesių periodą. Išimto iš šaldytuvo Trazimera padėti atgal į šaldytuvą laikymui draudžiama. Išmeskite pasibaigus 3 mėnesių periodui arba tinkamumo laikui, nurodytam ant flakono, atsižvelgiant į tai, kuris terminas ankstesnis. Ant dėžutės esančiame „Išmesti iki“ datos lauke įrašykite išmetimo datą.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 ir 6.6 skyriuose.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Trazimera 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

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

Kiekvienoje dėžutėje yra po vieną flakoną.

Trazimera 420 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

30 ml skaidraus, I tipo stiklo flakonas, užkimštas butilkaučiuko kamščiu, padengtu fluorplastiko plėvele, kuriame yra 420 mg trastuzumabo.

Kiekvienoje dėžutėje yra po vieną flakoną.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Trazimera 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 antimikrobinių konservantų arba bakteriostatikų, būtina laikytis aseptikos metodų.

Paruošimas, tvarkymas ir saugojimas aseptinėmis sąlygomis

Ruošiant infuziją būtina užtikrinti aseptines sąlygas. Ruošimas turi būti:

- atliekamas aseptinėmis sąlygomis, kuriomis dirba apmokyti darbuotojai, vadovaudamiesi geros praktikos taisyklėmis, ypač dėl aseptinio parenteralinių preparatų ruošimo;
- norint užtikrinti, kad aseptinės sąlygos bus išlaikytos, paruoštas tirpalas taip pat turi būti tinkamai laikomas.

Jeigu numatoma paruoštą tirpalą prieš vartojimą laikyti ilgiau kaip 24 valandas, ruošimo ir skiedimo procedūrą reikia atlikti laminarinės traukos arba biologines saugos spintoje, laikantis įprastų atsargumo priemonių, taikytinų saugiam į veną vartojamų preparatų tvarkymui.

Trazimera būtina ruošti atsargiai. Jei tirpinimo metu susidaro pernelyg daug putų ar tirpalas

suplakamas, gali nepavykti iš flakono pritraukti reikiamą Trazimera kiekį.

Paruošto tirpalo negalima užšaldyti.

Trazimera 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Procedūra turi būti atliekama aseptiškai. Kiekviename 150 mg Trazimera flakone esantys milteliai tirpinami 7,2 ml sterilaus injekcinio vandens (pakuotėje nėra). Kiti tirpikliai nevartotini.

Taip gaunama 7,4 ml vienkartinio vartojimo tirpalo, kuriame yra apie 21 mg/ml trastuzumabo ir kurio pH apie 6,0. Papildomi 4 % tirpalo garantuoja, kad iš kiekvieno flakono būtų pritraukiama nurodyta 150 mg trastuzumabo dozė.

Trazimera 420 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Procedūra turi būti atliekama aseptiškai. Kiekviename 420 mg Trazimera flakone esantys milteliai tirpinami 20 ml sterilaus injekcinio vandens (pakuotėje nėra). Kiti tirpikliai nevartotini.

Taip gaunama 20,6 ml vienkartinio vartojimo tirpalo, kuriame yra apie 21 mg/ml trastuzumabo ir kurio pH apie 6,0. Papildomi 5 % tirpalo garantuoja, kad iš kiekvieno flakono būtų pritraukiama nurodyta 420 mg trastuzumabo dozė.

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

Ruošimo aseptinėmis sąlygomis instrukcijos

- 1) Steriliu švirkštu į flakoną, kuriame yra liofilizuoti Trazimera milteliai, nukreipus srovę į miltelius, iš lėto sušvirkščiamas atitinkamas tūris (nurodytas pirmiau) sterilaus injekcinio vandens.
- 2) Flakonas atsargiai pasukiojamas, kol milteliai ištirpsta. NEPLAKTI!

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

Reikiamas tirpalo kiekis apskaičiuojamas taip:

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

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

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

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

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

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

Jokio nesuderinamumo tarp Trazimera ir polivinilchlorido, polietileno, polipropileno arba etilenvinilo acetato maišelių arba stiklinių į veną leidžiamų tirpalų buteliukų nepastebėta.

Trazimera skirtas vartoti tik vieną kartą, nes gaminyje nėra konservantų. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/18/1295/001
EU/1/18/1295/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. liepos 26 d.
Paskutinio perregistravimo data 2023 m. kovo 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

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

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

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riss
Vokietija

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Grange Castle Business Park
Nangor Road
Dublin 22
D22 V8F8
Airija

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgija

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 protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

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

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

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

Trazimera 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
trastuzumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename flakone yra 150 mg trastuzumabo. 1 ml paruošto koncentrato yra 21 mg trastuzumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

L-histidino hidrochloridas monohidratas, L-histidinas, E 432, sacharozė.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Ištirpinus ir praskiedus leisti tik į veną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE****7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Neatidarytą flakoną galima laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje vieną ne ilgesnį kaip 3 mėnesių periodą.

Išmesti iki:

____/____/____ arba tinkamumo laiko, nurodyto ant flakono, pabaigos, atsižvelgiant į tai, kuris terminas ankstesnis.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/18/1295/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

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

Trazimera 150 mg milteliai koncentratui
trastuzumabas
Leisti tik į veną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)
--

6. KITA

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

Trazimera 420 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
trastuzumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename flakone yra 420 mg trastuzumabo. 1 ml paruošto koncentrato yra 21 mg trastuzumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

L-histidino hidrochloridas monohidratas, L-histidinas, E 432, sacharozė.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Ištirpinus ir praskiedus leisti tik į veną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE****7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Neatidarytą flakoną galima laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje vieną ne ilgesnį kaip 3 mėnesių periodą.
Išmesti iki:
____/____/____ arba tinkamumo laiko, nurodyto ant flakono, pabaigos, atsižvelgiant į tai, kuris terminas ankstesnis.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/18/1295/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS - 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS - ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**FLAKONO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trazimera 420 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
trastuzumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Koncentracija paruošus yra 21 mg/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE****5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Ištirpinus ir praskiedus leisti į veną (i.v.)

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE****7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS****12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS****13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

14.	PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
15.	VARTOJIMO INSTRUKCIJA
16.	INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU
17.	UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS - 2D BRŪKŠNINIS KODAS
18.	UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS - ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Trazimera 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui Trazimera 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 Trazimera ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Trazimera
3. Kaip vartojamas Trazimera
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Trazimera
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Trazimera ir kam jis vartojamas

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

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

- Jums diagnozuotas ankstyvasis krūties vėžys ir nustatytas didelis HER2 vadinamo baltymo kiekis.
- Jums diagnozuotas metastazavęs krūties vėžys (į kitas sritis už pirminio auglio ribų išplitęs krūties vėžys) ir nustatytas didelis HER2 kiekis. Trazimera gali būti skiriamas kartu su chemoterapijos vaistais paklitakseliu ar docetakseliu kaip pirminis metodas metastazavusiam krūties vėžiui gydyti arba gali būti skiriama vien tik šio vaisto tais atvejais, kai kiti gydymo būdai buvo nesėkmingi. Šis vaistas kartu su aromatazės inhibitoriais vadinamais vaistais taip pat skiriamas metastazavusiam krūties vėžiui gydyti, kai nustatytas didelis HER2 kiekis ir vėžys turi hormono receptorių (sergant vėžiu, jautriu moteriškų lytinių hormonų buvimui).
- Jums diagnozuotas metastazavęs skrandžio vėžys ir nustatytas didelis HER2 kiekis; šiuo atveju vaisto skiriama kartu su kitais priešvėžiniais preparatais kapecitabinu arba 5-fluorouracilu ir cisplatina.

2. Kas žinotina prieš vartojant Trazimera

Trazimera vartoti draudžiama, jeigu:

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gydytojas atidžiai stebės Jūsų gydymą.

Širdies patikra

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

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

- sirgote širdies veiklos nepakankamumu, vainikinių širdies arterijų liga, širdies vožtuvų liga (buvo nustatyta širdies užesė), turėjote padidėjusį kraujospūdį, kada nors esate vartoję vaistų nuo padidėjusio kraujospūdžio arba šiuo metu vartojate vaistų nuo padidėjusio kraujospūdžio.
- Jus kada nors gydė arba šiuo metu esate gydomas vaistu, vadinamu doksorubicinu arba epirubicinu (vėžio ligai gydyti skirtais vaistais). Šie vaistai (arba bet kurie kiti antraciklinai) gali pažeisti širdies raumenį ir padidinti širdies veiklos sutrikimų gydantis Trazimera riziką.
- Jus kamuoja dusulys, ypač jeigu šiuo metu vartojate taksanų. Trazimera gali sukelti kvėpavimo sutrikimų, ypač kai jo skiriama pirmą kartą. Jeigu Jūs jau dabar dūstate, sutrikimai gali būti sunkesni. Labai retais atvejais pacientus, kuriuos prieš pradėdant gydyti vargino ryškiai apsunkintas kvėpavimas, paskyrus Trazimera ištiko mirtis.
- Jums kada nors anksčiau buvo skirtas koks nors gydymas nuo vėžio.

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

Vaikams ir paaugliams

Jaunesniems kaip 18 metų pacientams Trazimera vartoti nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir Trazimera

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

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

Nėštumas

- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.
- Jūs turite naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo Trazimera metu ir paskui bent 7 mėnesius po gydymo pabaigos.
- Apie gydymo Trazimera naudą ir pavojus nėštumo metu Jums papasakos gydytojas. Retkarčiais pastebėta, kad vartojančioms Trazimera nėščioms moterims gimdoje sumažėjo besivystantį kūdikį supančio skysčio (amniono) kiekis. Ši būklė gali būti pavojinga kūdikiui gimdoje, ji buvo susijusi su sutrikusiu plaučių vystymusi, dėl ko vaisius žuvo.

Žindymo laikotarpis

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

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

3. Kaip vartojamas Trazimera

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

Į veną vartojamos formos Trazimera neskirtas švirkšti po oda ir turi būti suleidžiamas tik infuzijos į veną būdu.

Į veną vartojamos formos Trazimera infuzijos į veną būdu (lašine) bus sulašinama tiesiai į veną. Pirmoji gydymo dozė sulašinama per 90 minučių, o lašinimo metu Jus stebės sveikatos priežiūros specialistas dėl galimo šalutinio poveikio. Jeigu pirmąją dozę toleravote gerai, vėlesnės dozės gali būti sulašinamos per 30 minučių (žr. 2 skyriaus poskyryje „Ispėjimai ir atsargumo priemonės“). Kiek infuzijų reikės sulašinti, priklausys nuo Jūsų atsako į gydymą. Gydytojas tai aptars su Jumis.

Norint išvengti vaisto skyrimo klaidų svarbu patikrinti flakono ženklinimą ir įsitikinti, kad vaistinis preparatas, kurį norima paruošti ir sulašinti, tikrai yra Trazimera (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 Trazimera vartojamas kartą per 3 savaites. Metastazavusiam krūties vėžiui gydyti Trazimera taip pat gali būti vartojamas kartą per savaitę.

Nustojus vartoti Trazimera

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

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

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

4. Galimas šalutinis poveikis

Trazimera, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kartais toks šalutinis poveikis gali būti sunkus ir turi būti gydomas ligoninėje.

Lašinant Trazimera gali pasitaikyti šaltkrėtis, karščiavimas ir kiti panašūs į gripo simptomai. Jie pasitaiko labai dažnai (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių). Kiti su lašiniu susiję simptomai yra: bloga savijauta (pykinimas), vėmimas, skausmas, padidėjęs raumenų įtempimas ir drebulys,

galvos skausmas, svaigulys, pasunkėjęs kvėpavimas, padidėjęs arba sumažėjęs kraujospūdis, sutrikęs širdies ritmas (palpitacija, t.y. stiprus bei greitas širdies plakimas, širdies virpėjimas ar nereguliarus širdies plakimas), veido ir lūpų pabrinkimas, bėrimas ir nuovargio pojūtis. Kai kurie iš šių simptomų gali būti sunkūs, o kai kuriuos jų patyrusius pacientus ištiko mirtis (žr. 2 skyriaus poskyrį „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

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

Retkarčiais simptomų atsiranda vėliau nei po šešių valandų nuo lašinimo pradžios. Jeigu taip 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 Trazimera metu, nėra tiksliai susijęs su jo lašinimu. **Pastebėję bet kurį iš žemiau išvardintų simptomų, nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui.**

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

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

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

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

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

- infekcijos,
- viduriavimas,
- vidurių užkietėjimas,
- rėmuo (dispepsija),
- nuovargis,
- odos išbėrimas,
- krūtinės skausmas,
- pilvo skausmas,
- sąnarių skausmas,
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių ir baltųjų kraujo kūnelių (padedančių kovoti su infekcija) skaičius, kartais lydimas karščiavimo,
- raumenų skausmas,
- konjunktyvitas,
- akių ašarojimas,
- kraujavimas iš nosies,

- išskyros iš nosies,
- plikimas,
- drebulys,
- veido raudonis,
- galvos svaigimas,
- nagų pakitimai,
- kūno masės sumažėjimas,
- prastas apetitas,
- negalėjimas užmigti (nemiga),
- pakitęs skonio pojūtis,
- mažas trombocitų skaičius,
- mėlynės,
- rankų ir kojų pirštų tirpimas arba dilgsėjimas, kuris retkarčiais gali išplisti į visą galūnę,
- burnos ir (arba) gerklės paraudimas, patinimas arba skausmas,
- rankų ir (arba) pėdų skausmas, patinimas, paraudimas arba dilgsėjimas,
- dusulys,
- galvos skausmas,
- kosulys,
- vėmimas,
- pykinimas.

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

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

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

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

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

- gelta,
- anafilaksinės reakcijos.

Nežinomas (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- nenormalus ar pakitęs kraujo krešėjimas,
- padidėjęs kalio kiekis,
- užpakalinės akies dalies patinimas ar kraujavimas,
- šokas,
- širdies ritmo sutrikimai,

- sutrikęs kvėpavimas,
- kvėpavimo nepakankamumas,
- ūminis skysčių kaupimasis plaučiuose,
- ūminis kvėpavimo takų susiaurėjimas,
- neįprastai žemas deguonies kiekis kraujyje,
- sunku kvėpuoti gulint,
- kepenų pažaida,
- veido, lūpų ir gerklės pabrinkimas,
- inkstų nepakankamumas,
- neįprastai mažas besivystantį kūdikį supančio skysčio kiekis,
- nepakankamai išsivystę besivystančio kūdikio plaučiai,
- nenormalus besivystančio kūdikio inkstų vystymasis.

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

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

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Trazimera

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Neatidarytus Trazimera flakonus galima laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje vieną ne ilgesnį kaip 3 mėnesių periodą. Išimto iš šaldytuvo Trazimera padėti atgal į šaldytuvą laikymui draudžiama. Išmeskite pasibaigus 3 mėnesių periodui arba tinkamumo laikui, nurodytam ant flakono, atsižvelgiant į tai, kuris terminas ankstesnis. Ant dėžutės esančiame „Išmesti iki“ datos lauke įrašykite išmetimo datą.

Infuzinius tirpalus reikia vartoti nedelsiant po jų praskiedimo. Prieš vaisto vartojimą pastebėjus susidariusių nuosėdų ar pakitus tirpalo spalvai, Trazimera 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

Trazimera sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra trastuzumabas. Viename flakone yra:
 - 150 mg trastuzumabo, kurį reikia ištirpinti 7,2 ml sterilaus injekcinio vandens arba
 - 420 mg trastuzumabo, kurį reikia ištirpinti 20 ml sterilaus injekcinio vandens.
- Paruoštame tirpale yra apie 21 mg/ml trastuzumabo.

- Pagalbinės medžiagos yra L-histidino hidrochloridas monohidratas, L-histidinas, sacharozė, polisorbatas 20 (E 432).

Trazimera išvaizda ir kiekis pakuotėje

Trazimera yra milteliai infuzinio tirpalo koncentratui, tiekiami stiklo flakone, kuris užkimštas guminiu kamščiu ir kuriame yra 150 mg arba 420 mg trastuzumabo. Milteliai yra baltos spalvos briketas. Vienoje dėžutėje yra 1 flakonas su milteliais.

Registruotojas

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

Gamintojas

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgija

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Malta
Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070/1/2

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m. {mėnesio} mėn.

Kiti informacijos šaltiniai

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

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

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Į veną leidžiamas Trazimera tiekiamas steriliuose, be konservantų, nepirogeniniuose, vienkartinio vartojimo flakonuose.

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

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

Neatidarytus Trazimera flakonus galima laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje vieną ne ilgesnį kaip 3 mėnesių periodą. Išimto iš šaldytuvo Trazimera padėti atgal į šaldytuvą laikymui draudžiama. Išmeskite pasibaigus 3 mėnesių periodui arba tinkamumo laikui, nurodytam ant flakono, atsižvelgiant į tai, kuris terminas ankstesnis. Ant dėžutės esančiame „Išmesti iki“ datos lauke įrašykite išmetimo datą.

Aseptinėmis sąlygomis 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu praskiesti Trazimera infuziniai tirpalai, kai temperatūra 2°C – 8°C, fiziškai ir chemiškai išlieka stabilūs iki 30 parų ir kai temperatūra ne didesnė kaip 30°C, fiziškai ir chemiškai išlieka stabilūs 24 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu koncentruotą tirpalą ir paruoštą Trazimera 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.

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

Paruošimas, tvarkymas ir saugojimas aseptinėmis sąlygomis

Ruošiant infuziją būtina užtikrinti aseptines sąlygas. Ruošimas turi būti:

- atliekamas aseptinėmis sąlygomis, kuriomis dirba apmokyti darbuotojai, vadovaudamiesi geros praktikos taisyklėmis, ypač dėl aseptinio parenteralinių preparatų ruošimo;
- norint užtikrinti, kad aseptinės sąlygos bus išlaikytos, paruoštas tirpalas taip pat turi būti tinkamai laikomas.

Jeigu numatoma paruoštą tirpalą prieš vartojimą laikyti ilgiau kaip 24 valandas, ruošimo ir skiedimo procedūrą reikia atlikti laminarinės traukos arba biologines saugos spintoje, laikantis įprastų atsargumo priemonių, taikytinų saugiam į veną vartojamų preparatų tvarkymui.

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

Trazimera 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Procedūra turi būti atliekama aseptiškai. Kiekviename 150 mg Trazimera flakone esantys milteliai ruošiami su 7,2 ml sterilaus injekcinio vandens (pakuotėje nėra). Kiti tirpikliai nevartotini. Taip gaunama 7,4 ml vienkartinio vartojimo tirpalo, kuriame yra apie 21 mg/ml trastuzumabo. Papildomi 4 % tirpalo garantuoja, kad iš kiekvieno flakono būtų pritraukiama nurodyta 150 mg trastuzumabo dozė.

Trazimera 420 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Procedūra turi būti atliekama aseptiškai. Kiekviename 420 mg Trazimera flakone esantys milteliai ruošiami su 20 ml sterilaus injekcinio vandens (pakuotėje nėra). Kiti tirpikliai nevartotini. Taip gaunama 20,6 ml vienkartinio vartojimo tirpalo, kuriame yra apie 21 mg/ml trastuzumabo. Papildomi 5 % tirpalo garantuoja, kad iš kiekvieno flakono būtų pritraukiama nurodyta 420 mg trastuzumabo dozė.

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

Trazimera būtina ruošti atsargiai. Jei ruošiant susidaro pernelyg daug putų ar Trazimera tirpalas suplakamas, gali nepavykti iš flakono pritraukti reikiamą Trazimera kiekį.

Aseptinio ruošimo instrukcijos

- 1) Steriliu švirkštu į flakoną, kuriame yra liofilizuoti Trazimera milteliai, iš lėto sušvirkščiamas atitinkamas tūris (nurodytas pirmiau) sterilaus injekcinio vandens.
- 2) Flakonas atsargiai pasukiojamas, kol milteliai ištirpsta. NEPLAKTI!

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

Reikiamas tirpalo kiekis apskaičiuojamas taip:

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

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

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

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

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