I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tuznue 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Tuznue 420 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Tuznue 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

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

Tuznue 420 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

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

Paruoštame vartoti Tuznue tirpale yra 21 mg/ml trastuzumabo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).

Balti ar gelsvi, liofilizuoti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Krūties vėžys

Metastazavęs krūties vėžys

Tuznue skirtas metastazavusiu krūties vėžiu (MKV) sergančių suaugusių pacientų, kurių HER2 žymuo yra teigiamas, gydymui:

- pacientams, kurių metastazavusios ligos gydymui jau yra taikyti bent du chemoterapijos kursai, monoterapijai. Jau taikytos chemoterapijos metu pacientai turėjo būti gydomi bent jau antraciklinu ir taksanu, nebent jiems toks gydymas netiktų. Teigiamą hormono receptorių žymenį turintiems pacientams gydymas hormonais taip pat turėjo būti nesėkmingas, nebent jiems toks gydymas netiktų;

- kartu su paklitakseliu tokių pacientų, kurių metastazavusios ligos gydymui chemoterapija dar nebuvo taikyta, o gydymas antraciklinais netinka, gydymui;

- kartu su docetakseliu tokių pacientų, kurių metastazavusios ligos gydymui chemoterapija dar nebuvo taikyta, gydymui;

- kartu su aromatazės inhibitoriumi teigiamą hormono receptoriaus žymenį turinčių MKV sergančių pacienčių pomenopauzės laikotarpiu, jeigu trastuzumabu jos dar nebuvo gydytos, gydymui.

Ankstyvasis krūties vėžys

Tuznue skirtas ankstyvuoju krūties vėžiu (AKV) sergančių suaugusių pacientų, kurių HER2 žymuo yra teigiamas, gydymui:

- po chirurginės operacijos, chemoterapijos (neoadjuvantinės ar adjuvantinės) ir radioterapijos (jeigu taikoma) (žr. 5.1 skyrių);

- kartu su paklitakseliu arba docetakseliu po adjuvantinės chemoterapijos doksorubicinu ir ciklofosfamidu;

- kartu su adjuvantine chemoterapija, kurios sudėtyje yra docetakselio ir karboplatinos;

- kartu su neoadjuvantine chemoterapija, vėliau taikant tik adjuvantinį gydymą Tuznue, vietiškai išplitusia (įskaitant uždegiminę) liga sergantiems pacientams arba kurių navikų skersmuo yra didesnis kaip 2 cm (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

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

Metastazavęs skrandžio vėžys

Tuznue kartu su kapecitabinu arba kartu su 5-fluorouracilu ir cisplatina skirtas suaugusių pacientų, kurie serga metastazavusia skrandžio arba skrandžio ir stemplės jungties adenokarcinoma, kai HER2 žymuo yra teigiamas, ir kuriems anksčiau nebuvo skirtas jų metastazavusios ligos gydymas priešvėžiniais vaistiniais preparatais, gydymui.

Tuznue galima skirti tik tiems pacientams, kurie serga metastazavusiu skrandžio vėžiu (MSV) ir kai navikui būdinga padidėjusi HER2 ekspresija, kuri apibūdinama IHC2+ rodikliu ir patvirtinamuoju SISH arba FISH rezultatu arba apibūdinama IHC3+ rodikliu. Turi būti naudojami tikslūs ir validuoti tyrimų metodai (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

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

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

Dozavimas

Metastazavęs krūties vėžys

Gydymo režimas, vartojant vaistinio preparato kas tris savaites

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

Gydymo režimas, vartojant vaistinio preparato vieną kartą per savaitę

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

Vartojimas derinant su paklitakseliu arba docetakseliu

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

Vartojimas derinant su aromatazės inhibitoriumi

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

Ankstyvasis krūties vėžys

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

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

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

Dėl informacijos apie chemoterapijos derinių dozavimą žr. 5.1 skyrių.

Metastazavęs skrandžio vėžys

Gydymo režimas, vartojant vaistinio preparato kas tris savaites

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

Krūties vėžys bei skrandžio vėžys

Gydymo trukmė

MKV arba MSV sergančius pacientus Tuznue reikia gydyti iki kol liga pradės progresuoti.

AKV sergančius pacientus Tuznue reikia gydyti vienerius metus arba iki ligos atkryčio (jeigu liga recidyvuoja anksčiau nei praėjus vieneriems metams), tačiau AKV sergančių pacientų gydymą tęsti ilgiau nei vienerius metus nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

Dozės mažinimas

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

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

Praleidus dozes

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

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

Ypatingos populiacijos

Senyvų ir turinčių inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimu pacientų specialių farmakokinetikos tyrimų nebuvo atlikta. Populiacijos farmakokinetikos analizė rodo, kad amžius ir inkstų funkcijos sutrikimas trastuzumabo išsiskyrimo neveikia.

Vaikų populiacija

Tuznue nėra skirtas vaikų populiacijai.

<u>Vartojimo metodas</u>

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

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

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

4.3 Kontraindikacijos

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

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

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

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

Širdies funkcijos sutrikimas

Bendrinė informacija

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

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

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

Pacientams, kurių širdies ir kraujagyslių funkcija po pradinio ištyrimo kelia susirūpinimą, turi būti atliekamas oficialus kardiologinis įvertinimas. Visiems pacientams gydymo metu (pvz., kas 12 savaičių) reikia toliau nuolat tirti širdies funkciją. Tai gali padėti išaiškinti tuos pacientus, kurių širdies funkcija sutriko. Pacientus, kuriems atsiranda besimptomių širdies sutrikimų, naudinga būtų tirti dažniau (pvz., kas 6–8 savaites). Jei vis silpnėja kairiojo skilvelio funkcija, bet nėra jokių simptomų,

gydytojas turi nuspręsti, ar nesant jokios ryškios gydymo Tuznue naudos, šį vaistinį preparatą skirti toliau.

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

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

Metastazavęs krūties vėžys

Tuznue negalima skirti kartu su antraciklinais MKV sergantiems pacientams.

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

Ankstyvasis krūties vėžys

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

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

Adjuvantinis gydymas

Tuznue negalima skirti kartu su antraciklinais, taikant adjuvantinį gydymą.

AKV sergantiems pacientams paskyrus trastuzumabo po chemoterapijos, kurios sudėtyje buvo antraciklinų, vartojimo dažniau pasireiškė simptominių ir simptomų nesukeliančių širdies sutrikimu nei tuomet, kai trastuzumabo buvo skiriama kartu su chemoterapija docetakseliu ir karboplatina be antraciklinų; taip pat šie sutrikimai buvo ryškesni tuomet, kai trastuzumabo buvo skiriama kartu su taksanais, nei tais atvejais, kai trastuzumabo buvo skiriama po taksanų vartojimo. Nepriklausomai nuo skirto gydymo režimo, daugelis simptominių širdies sutrikimų pasireiškė per pirmuosius 18 mėnesių. Vieno iš atliktų trijų pagrindinių tyrimų (BCIRG006), kurio stebėjimo trukmės mediana buvo 5,5 metų, metu stebėtas ir tolesnis kumuliacinio simptominių širdies sutrikimų ar kairiojo skilvelio

išstūmimo frakcijos (KSIF) pakitimų dažnio didėjimas iki 2,37 % tiems pacientams, kuriems po gydymo antraciklinais buvo skiriama trastuzumabo kartu su taksanais, lyginant su maždaug 1 % didėjimu dviejose palyginamųjų vaistinių preparatų vartojusiųjų grupėse (kai buvo skiriama antraciklinų su ciklofosfamidu ir vėliau taksano arba taksano, karboplatinos ir trastuzumabo).

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

Neoadjuvantinis ir adjuvantinis gydymas

AKV sergantiems pacientams, kuriems galima taikyti neoadjuvantinį adjuvantinį gydymą, Tuznue kartu su antraciklinais reikia skirti tik tiems pacientams, kuriems anksčiau nebuvo skirta chemoterapija, ir tik kartu su nedidelėmis antraciklinų dozėmis, t. y. didžiausios kumuliacinės dozės: 180 mg/m^2 doksorubicino arba 360 mg/m^2 epirubicino.

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

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

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

Trastuzumabo 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/m^2), jo metu stebėjimo mediana didesnė nei 70 mėnesių, o stazinio širdies nepakankamumo dažnis gydymo į veną vartojamo trastuzumabo pogrupyje buvo 0,3 %.

Klinikinės patirties su vyresniais kaip 65 metų pacientais yra nedaug.

<u>Infuzijos sukeltos reakcijos (ISR) ir padidėjusio jautrumo reakcijos</u>

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

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

Plaučių funkcijos sutrikimai

Vaistinį preparatą pateikus į rinką, pranešta apie su trastuzumabo vartojimu susijusius sunkius plaučių funkcijos sutrikimus (žr. 4.8 skyrių). Šie sutrikimai retkarčiais lėmė mirtį. Be to, pranešta apie intersticinės plaučių ligos atvejus, įskaitant plaučių infiltratus, ūminio respiracinio distreso sindromą, pneumonijas, pneumonitą, eksudacijas į pleuros ertmę, respiracinį distresą, ūminę plaučių edemą ir kvėpavimo nepakankamumą. Rizikos veiksniai, susiję su intersticine plaučių liga, yra ankstesnis arba kartu taikomas kitoks priešnavikinis gydymas, kuris, kaip žinoma, siejamas su taksanais, gemcitabinu, vinorelbinu ir spinduliniu gydymu. Šių reiškinių gali atsirasti kaip su infuzija susijusios reakcijos dalis arba pasireikšti vėliau. Pacientams, kuriuos dėl progresuojančios vėžinės ligos ar kitų ligų komplikacijų ramybės būsenoje kamuoja dusulys, gali kilti didesnė plaučių funkcijos sutrikimų pasireiškimo rizika. Dėl to šiems pacientams Tuznue 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 vaistinių preparatų sąveikos tyrimų neatlikta. Kliniškai reikšmingos trastuzumabo sąveikos su kitais klinikinių tyrimų metu kartu vartotais vaistiniais preparatais nebuvo stebėta.

Trastuzumabo poveikis kitų priešvėžinių vaistinių preparatų farmakokinetikai

Klinikinių tyrimų BO15935 ir M77004, atliktų su teigiamą HER-2 žymenį turinčiu metastazavusiu KV sirgusiomis moterimis, farmakokinetikos duomenys rodo, kad dėl trastuzumabo vartojimo (atitinkamai 8 mg/kg arba 4 mg/kg įsotinamoji dozė paskirta atitinkamai po 6 mg/kg kas tris savaites ar 2 mg/kg kas savaitę dozės į veną) ekspozicija paklitakseliu ir doksorubicinu (bei jų pagrindiniais metabolitais 6-alfa hidroksilpaklitakseliu (POH) ir doksorubicinolu (DOL)) nepakito.

Vis dėlto trastuzumabas gali padidinti bendrąją vieno doksorubicino metabolito (7-dezoksi-13-dihidro-doksorubicinonu (D7D)) ekspoziciją. D7D biologinis aktyvumas ir šio metabolito koncentracijos padidėjimo klinikinis poveikis yra neaiškūs.

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

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

Priešvėžinių vaistinių preparatų poveikis trastuzumabo farmakokinetikai

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

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

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

Neatrodo, kad kartu vartojamas anastrozolas paveiktų trastuzumabo farmakokinetiką.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

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

Nėštumas

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

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

Žindymas

Atliktas tyrimas, kai beždžionėms pavianams nuo 120-os iki 150-os vaikingo laikotarpio dienos buvo skirta 25 kartus didesnė dozė nei palaikomoji savaitinė 2 mg/kg į veną vartojamos farmacinės formos trastuzumabo dozė žmogui, parodė, kad po jauniklių atsivedimo trastuzumabo patenka į patelės pieną. Su trastuzumabo ekspozicija vaisiui esant gimdoje bei su cirkuliuojančiu trastuzumabu beždžionių

jauniklių serume, joks nepageidaujamas poveikis jauniklių augimui ir jų raidai nuo gimimo iki 1 mėnesio amžiaus nebuvo susijęs. Ar trastuzumabo patenka į moters pieną, nežinoma. Kadangi žmogaus IgG1 išsiskiria į moters pieną ir galimas žalingas jo poveikis kūdikiui nežinomas, Tuznue vartojimo metu ir 6 mėnesius po paskutinės jo dozės moterims kūdikio žindyti negalima.

Vaisingumas

Duomenų apie vaisingumą nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tuznue daro nedidelę įtaką gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių). Gydymo Tuznue metu gali pasireikšti svaigulys ir mieguistumas (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems atsirado su infuzija susijusių simptomų (žr. 4.4 skyrių), reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol šie simptomai išnyks.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

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

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

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

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

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

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

Organų sistemų klasė	**Nepageidaujama reakcija**	**Dažnis**
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija	Labai dažnas
	Nazofaringitas	Labai dažnas
	Neutropeninis sepsis	Dažnas
	Cistitas	Dažnas
	Gripas	Dažnas
	Sinusitas	Dažnas
	Odos infekcija	Dažnas
	Rinitas	Dažnas
	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Dažnas
	Šlapimo takų infekcija	Dažnas
	Faringitas	Dažnas

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Piktybinio naviko progresavimas	Dažnis nežinomas
	Naviko progresavimas	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Febrili neutropenija	Labai dažnas
	Anemija	Labai dažnas
	Neutropenija	Labai dažnas
	Sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius (leukopenija)	Labai dažnas
	Trombocitopenija	Labai dažnas
	Hipoprotrombinemija	Dažnis nežinomas
	Imuninė trombocitopenija	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjusio jautrumo reakcija	Dažnas
	[+]Anafilaksinė reakcija	Retas
	[+]Anafilaksinis šokas	Retas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Sumažėjęs kūno svoris (kūno svorio kritimas)	Labai dažnas
	Anoreksija	Labai dažnas
	Naviko lizės sindromas	Dažnis nežinomas
	Hiperkalemija	Dažnis nežinomas
Psichikos sutrikimai	Nemiga	Labai dažnas
	Nerimo sutrikimas	Dažnas
	Depresija	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai	[1]Tremoras	Labai dažnas
	Svaigulys	Labai dažnas
	Galvos skausmas	Labai dažnas
	Parestezija	Labai dažnas
	Sutrikęs skonio pojūtis	Labai dažnas
	Periferinė neuropatija	Dažnas
	Padidėjęs raumenų tonusas	Dažnas
	Mieguistumas	Dažnas
Akių sutrikimai	Konjunktyvitas	Labai dažnas
	Sustiprėjęs ašarojimas	Labai dažnas
	Akies sausmė	Dažnas
	Regos nervo disko edema	Dažnis nežinomas
	Tinklainės kraujosruva	Dažnis nežinomas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Kurtumas	Nedažnas
Širdies sutrikimai	[1]Sumažėjęs kraujospūdis	Labai dažnas
	[1]Padidėjęs kraujospūdis	Labai dažnas
	[1]Nereguliarus širdies ritmas	Labai dažnas
	[1]Širdies plazdėjimas	Labai dažnas
	Sumažėjusi širdies išstūmimo frakcija*	Labai dažnas
	[+]Širdies nepakankamumas (stazinis)	Dažnas
	[+1]Supraventrikulinė tachiaritmija	Dažnas
	Kardiomiopatija	Dažnas
	[1]Sustiprėjęs širdies plakimas (palpitacijos)	Dažnas
	Skystis perikardo ertmėje	Nedažnas
	Kardiogeninis šokas	Dažnis nežinomas
	Širdies galopo ritmo pasireiškimas	Dažnis nežinomas

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Kraujagyslių sutrikimai	Veido raudonis	Labai dažnas
	[+1]Hipotenzija	Dažnas
	Vazodilatacija	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	[+]Dusulys	Labai dažnas
	Kosulys	Labai dažnas
	Kraujavimas iš nosies	Labai dažnas
	Rinorėja	Labai dažnas
	[+]Pneumonija	Dažnas
	Astma	Dažnas
	Plaučių funkcijos sutrikimas	Dažnas
	[+]Skystis pleuros ertmėje	Dažnas
	[+1]Švokštimas	Nedažnas
	Pneumonitas	Nedažnas
	[+]Plaučių fibrozė	Dažnis nežinomas
	[+]Respiracinis distresas	Dažnis nežinomas
	[+]Kvėpavimo nepakankamumas	Dažnis nežinomas
	[+]Plaučių infiltracija	Dažnis nežinomas
	[+]Ūminė plaučių edema	Dažnis nežinomas
	[+]Ūminis respiracinio distreso sindromas	Dažnis nežinomas
	[+]Bronchų spazmas	Dažnis nežinomas
	[+]Hipoksija	Dažnis nežinomas
	[+]Sumažėjęs kraujo įsotinimas deguonimi	Dažnis nežinomas
	Gerklų edema	Dažnis nežinomas
	Ortopnoja	Dažnis nežinomas
	Plaučių edema	Dažnis nežinomas
	Intersticinė plaučių liga	Dažnis nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Labai dažnas
	Vėmimas	Labai dažnas
	Pykinimas	Labai dažnas
	[1]Lūpų patinimas	Labai dažnas
	Pilvo skausmas	Labai dažnas
	Dispepsija	Labai dažnas
	Vidurių užkietėjimas	Labai dažnas
	Stomatitas	Labai dažnas
	Hemorojus	Dažnas
	Burnos sausmė	Dažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Kepenų ląstelių pažaida	Dažnas
	Hepatitas	Dažnas
	Kepenų skausmingumas	Dažnas
	Gelta	Retas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Eritema	Labai dažnas
	Išbėrimas	Labai dažnas
	[1]Veido patinimas	Labai dažnas
	Nuplikimas	Labai dažnas
	Nagų sutrikimas	Labai dažnas
	Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas	Labai dažnas
	Spuogai (aknė)	Dažnas
	Odos sausmė	Dažnas

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
	Ekchimozė	Dažnas
	Sustiprėjęs prakaitavimas	Dažnas
	Makulopapulinis išbėrimas	Dažnas
	Niežėjimas	Dažnas
	Nagų skilinėjimas	Dažnas
	Dermatitas	Dažnas
	Dilgėlinė	Nedažnas
	Angioneurozinė edema	Dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Sąnarių skausmas	Labai dažnas
	[1]Raumenų įtempimas	Labai dažnas
	Raumenų skausmas	Labai dažnas
	Artritas	Dažnas
	Nugaros skausmas	Dažnas
	Kaulų skausmas	Dažnas
	Raumenų spazmas	Dažnas
	Sprando skausmas	Dažnas
	Skausmas galūnėse	Dažnas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Inkstų funkcijos sutrikimas	Dažnas
	Membraninis glomerulonefritas	Dažnis nežinomas
	Glomerulonefropatija	Dažnis nežinomas
	Inkstų nepakankamumas	Dažnis nežinomas
Būklės nėštumo, pogimdyminiu ir perinataliniu laikotarpiu	Oligohidramnionas	Dažnis nežinomas
	Inkstų hipoplazija	Dažnis nežinomas
	Plaučių hipoplazija	Dažnis nežinomas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Krūties uždegimas/mastitas	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija	Labai dažnas
	Krūtinės ląstos skausmas	Labai dažnas
	Šaltkrėtis	Labai dažnas
	Nuovargis	Labai dažnas
	Į gripą panašūs simptomai	Labai dažnas
	Su infuzija susijusi reakcija	Labai dažnas
	Skausmas	Labai dažnas
	Karščiavimas	Labai dažnas
	Gleivinių uždegimas	Labai dažnas
	Periferinė edema	Labai dažnas
	Negalavimas	Dažnas
	Edema	Dažnas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Sumušimas	Dažnas

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

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

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

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Širdies funkcijos sutrikimas

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

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

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

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

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

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

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

Sunkios anafilaksinės reakcijos, dėl kurių prireikia imtis neatidėliotinų papildomų intervencijų, paprastai gali pasireikšti pirmosios arba antrosios trastuzumabo infuzijos metu (žr. 4.4 skyrių) ir kai

kuriais atvejais buvo susijusios su pacientų mirtimi.

Yra pastebėti pavieniai anafilaktoidinių reakcijų atvejai.

Hematotoksinis poveikis

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

Plaučių funkcijos sutrikimai

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

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

Imunogeniškumas

Neoadjuvantinio-adjuvantinio AKV gydymo metu klinikiniame tyrime (BO22227) stebėjimo mediana viršijo 70 mėnesių 10,1 % (30 iš 296) pacientams, kurie buvo gydomi į veną vartojamo trastuzumabo, susidarė antikūnų prieš trastuzumabą (nepriklausomai nuo antikūnų buvimo prieš pradedant gydymą). 2 iš 30 trastuzumabu į veną gydytų pacientų mėginiuose, 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 įtariamas nepageidaujamas reakcijas

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

4.9 Perdozavimas

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L01FD01

Tuznue yra biologiškai panašus vaistinis preparatas. Detali informacija pateikiama Europos vaistų agentūros svetainėje https://www.ema.europa.eu.

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

Veikimo mechanizmas

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

Padidėjusios HER2 ekspresijos ar HER2 geno amplifikacijos nustatymas

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

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

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

Rekomenduojama IHC mėginių nusidažymo vertinimo sistema pateikiama 2 lentelėje:

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

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

Balas	Dažymosi apibūdinimas	Padidėjusios HER2 ekspresijos vertinimas
3+	Visos membranos stipriai nusidažiusios > 10 % naviko ląstelių	Teigiamas

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

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

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

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

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

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

Atliekant ToGA (BO18255) tyrimą, tik tų pacientų navikai, kurių HER2 ekspresija buvo įvertinta arba IHC3+, arba buvo teigiamas FISH mėginys, buvo apibrėžiami kaip turintys teigiamą HER2 žymenį, ir todėl tik šie pacientai buvo įtraukti į tyrimą. Remiantis klinikinio tyrimo rezultatais, palankus vaistinio preparato poveikis nustatytas tik tiems pacientams, kurių navikų HER2 ekspresija 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 ekspresiją 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 nusidažymo vertinimo sistema pateikiama 3 lentelėje:

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

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

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

Klinikinio veiksmingumo ir saugumo duomenys

Metastazavęs skrandžio vėžys

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

Trastuzumabo taip pat buvo skirta kartu su paklitakseliu arba docetakseliu pacientams, kurių metastazavusi liga dar negydyta chemoterapiniais vaistiniais preparatais. Pacientai, kuriems prieš tai skirta antraciklino adjuvantinė chemoterapija, buvo gydomi paklitakseliu (175 mg/m^2 sulašinama per 3 valandas) kartu su trastuzumabu arba be jo. Pagrindinių klinikinių tyrimų metu, gydant docetakselio (100 mg/m^2 sulašinama per 1 valandą) ir trastuzumabo deriniu arba vien docetakseliu, 60 % pacientų prieš tai buvo skirta antraciklino adjuvantinė chemoterapija. Pacientai trastuzumabu 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 įtraukiami į pagrindinius klinikinius trastuzumabo monoterapijos ir trastuzumabo bei paklitakselio derinio tyrimus, padidėjusiai HER2 ekspresijai nustatyti buvo atliekamas fiksuoto krūties navikų audinio imunohistocheminis dažymas, naudojant pelių monokloninius antikūnus CB11 ir 4D5. Audiniai buvo fiksuojami formalinu arba Bouin fiksatoriumi. Šie audinių tyrimai atlikti centrinėje laboratorijoje, vertinant rezultatą 0 – 3+ balų

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

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

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

Monoterapijos ir kombinuoto gydymo efektyvumo rezultatai apibendrinti 4 lentelėje.

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

Rodmuo	**Monoterapija**	**Kombinuotas gydymas**			
	Trastuzumabas[1] **N=172**	**Trastuzumabas + paklitakselis[2]** **N=68**	**Paklitakselis[2]** **N=77**	**Trastuzumabas + docetakselis[3]** **N=92**	**Docetakselis[3]** **N=94**
Atsako dažnis (95% PI)	18% (13 – 25)	49% (36 – 61)	17% (9 – 27)	61% (50 – 71)	34% (25 – 45)
Vidutinė atsako trukmė (mėnesiais) (95 % PI)	9,1 (5,6 – 10,3)	8,3 (7,3 – 8,8)	4,6 (3,7 – 7,4)	11,7 (9,3 – 15,0)	5,7 (4,6 – 7,6)
Vidutinis LIP (mėnesiais) (95 % PI)	3,2 (2,6 – 3,5)	7,1 (6,2 – 12,0)	3,0 (2,0 – 4,4)	11,7 (9,2 – 13,5)	6,1 (5,4 – 7,2)
Vidutinis išgyvenamumas (mėnesiais) (95 % PI)	16,4 (12,3 – ne)	24,8 (18,6 – 33,7)	17,9 (11,2 – 23,8)	31,2 (27,3 – 40,8)	22,74 (19,1 – 30,8)

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

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

Gydymas trastuzumabo ir anastrozolo deriniu

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

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

Monoterapijos ir kombinuoto gydymo efektyvumo rezultatai apibendrinti 5 lentelėje.

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

Rodmuo	**Monoterapija**		**Kombinuotas gydymas**	
	Trastuzumabas[1] **N=105**	**Trastuzumabas[2]** **N=72**	**Trastuzumabas + paklitakselis[3]** **N=32**	**Trastuzumabas + docetakselis[4]** **N=110**
Atsako dažnis (95 % PI)	24% (15 – 35)	27% (14 – 43)	59% (41 – 76)	73% (63 – 81)
Atsako trukmės mediana (mėnesiais) (intervalas)	10,1 (2,8 – 35,6)	7,9 (2,1 – 18,8)	10,5 (1,8 – 21)	13,4 (2,1 – 55,1)
LIP mediana (mėnesiais) (95 % PI)	3,4 (2,8 – 4,1)	7,7 (4,2 – 8,3)	12,2 (6,2 – ne)	13,6 (11 – 16)
Išgyvenamumo trukmės mediana (mėnesiais) (95 % PI)	ne	ne	ne	47.3 (32 – ne)

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

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

Ligos progresavimo sritys

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

Ankstyvasis krūties vėžys (adjuvantinės sąlygos)

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

- Klinikinis tyrimas BO16348 buvo skirtas palyginti trastuzumabo, vartojamo kas tris savaites vienerius ar dvejus metus, poveikį su vien pacientų stebėjimo rezultatais AKV sirgusiems pacientams, kurių HER2 mėginys buvo teigiamas, ir kuriems jau buvo atlikta operacija, taikyta nustatyta chemoterapija ir radioterapija (jei tinka). Be to, buvo palygintas vienerių metų trukmės gydymas trastuzumabu su dvejų metų trukmės gydymu trastuzumabu. Pacientams, atrinktiems vartoti trastuzumabą, pradinė įsotinamoji vaistinio preparato dozė buvo 8 mg/kg, paskesnės dozės – po 6 mg/kg kas tris savaites arba vienerius, arba dvejus metus.

- NSABP B-31 ir NCCTG N9831 tyrimų duomenys buvo analizuoti kartu; šie tyrimai buvo skirti ištirti klinikinę gydymo trastuzumabo ir paklitakselio deriniu naudą, jų skiriant po chemoterapijos doksorubicinu ir ciklofosfamidu (AC chemoterapijos); be to, NCCTG N9831 tyrimo metu taip pat buvo tiriamas trastuzumabo poveikis, jo paskyrus po chemoterapijos doksorubicinu ir ciklofosfamidu ir vėliau paklitakseliu (AC→P chemoterapijos) pacientams, kurie serga AKV ir kurių HER2 žymuo yra teigiamas bei kuriems jau buvo atlikta operacija.

- BCIRG 006 tyrimas buvo skirtas ištirti gydymo trastuzumabo ir docetakselio deriniu poveikį, jų skiriant arba po AC chemoterapijos, arba kartu su docetakseliu ir karboplatina pacientams, kurie serga AKV ir kurių HER2 žymuo yra teigiamas bei kuriems jau buvo atlikta operacija.

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

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

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

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

6 lentelė. Klinikinio tyrimo BO16348 metu gauti veiksmingumo rezultatai

	Stebėjimo mediana 12 mėnesių		**Stebėjimo mediana 8 metai**	
Parametras	**Stebėjimas N=1693**	**Trastuzumabas 1 metai N=1693**	**Stebėjimas N=1697*** **	**Trastuzumabas 1 metai N=1702*** **
Išgyvenamumas be ligos - reiškinį patyrusių pacientų skaičius - reiškinio nepatyrusių pacientų skaičius P-vertė, lyginant su Stebėjimu Rizikos santykis, lyginant su Stebėjimu	219 (12,9%) 1474 (87,1%) <0,0001 0,54	127 (7,5%) 1566 (92,5%)	570 (33,6%) 1127 (66,4%) <0,0001 0,76	471 (27,7%) 1231 (72,3%)
Išgyvenamumas be ligos atkryčio - reiškinį patyrusių pacientų skaičius - reiškinio nepatyrusių pacientų skaičius P-vertė, lyginant su Stebėjimu Rizikos santykis, lyginant su Stebėjimu	208 (12,3%) 1485 (87,7%) <0,0001 0,51	113 (6,7%) 1580 (93,3%)	506 (29,8%) 1191 (70,2%) <0,0001 0,73	399 (23,4%) 1303 (76,6%)

	Stebėjimo mediana 12 mėnesių		Stebėjimo mediana 8 metai	
Parametras	**Stebėjimas N=1693**	**Trastuzumabas 1 metai N=1693**	**Stebėjimas N=1697*** **	**Trastuzumabas 1 metai N=1702*** **
Išgyvenamumas be atokios ligos				
- reiškinį patyrusių pacientų skaičius	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
- reiškinio 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)				
- reiškinį patyrusių pacientų skaičius	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- reiškinio nepatyrusių pacientų skaičius	1653 (97,6%)	1662 (98,2%)	1347 (79,4%)	1424 (83,7%)
P-vertė, lyginant su Stebėjimu	0,24		0,0005	
Rizikos santykis, lyginant su Stebėjimu	0,75		0,76	

*Lyginant su stebėjimu, pagrindinės vertinamosios baigties, IBL, vienerių metų dedamoji atitiko iš anksto numatytą statistinę ribą
**Galutinė analizė (įskaitant kryžminį 52 % stebėjimo grupės pacientų perkėlimą į trastuzumabo grupę)
***Bendrojo imties dydžio nesutapimas atsiranda dėl mažo pacientų skaičiaus, kurie buvo randomizuoti 12 mėnesių medianos stebėjimo laikotarpio analizei po duomenų atskyrimo datos

Šie veiksmingumo rezultatai, gauti tarpinės veiksmingumo analizės metu, peržengė protokolu iš anksto numatytą vienerių gydymo trastuzumabu metų statistinę ribą, lyginant su stebėjimu. Po 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, kuri yra 7,6 procentinio punkto (85,8 %, lyginant su 78,2 %) trastuzumabo vartojusiųjų grupės naudai.

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

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

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

Doksorubicino ir ciklofosfamido buvo skiriama kartu, kaip nurodyta toliau:

- doksorubicino 60 mg/m^2 suleidžiant iškart į veną kas 3 savaites 4 ciklus.

- ciklofosfamido 600 mg/m^2 lašinama į veną per 30 minučių kas 3 savaites 4 ciklus.

Paklitakselio kartu su trastuzumabu buvo skiriama, kaip nurodyta toliau:

- paklitakselio 80 mg/m^2 lašinama į veną infuzijos būdu vieną kartą per savaitę 12 savaičių.

arba

- paklitakselio 175 mg/m^2 lašinama į veną infuzijos būdu kas 3 savaites 4 ciklus (pirmąją kiekvieno ciklo dieną).

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

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

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

A – doksorubicinas; C – ciklofosfamidas; P – paklitakselis; H – trastuzumabas
*Pacientų, kuriems buvo skiriama AC→P chemoterapija, stebėjimo trukmės medianai esant 1,8 metų, o pacientų, kuriems buvo skiriama AC→PH chemoterapija, – 2,0 metų
**BI palyginimo AC→PH ir AC→P grupėse p-reikšmė iš anksto numatytos statistinės ribos neviršijo

Vertinant pirminę vertinamąją baigtį (išgyvenamumą be ligos) nustatyta, kad prie chemoterapijos paklitakseliu pridėjus 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 vaistinių preparatų vartojusiųjų grupėje, prie chemoterapijos paklitakseliu pridėjus trastuzumabo, ligos recidyvo rizika sumažėjo 52 %. Nustatyta, kad prie chemoterapijos paklitakseliu pridėjus trastuzumabo, taip pat 37 % sumažėjo mirtingumo rizika.

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

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

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

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

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

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

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

Docetakselio buvo skiriama, kaip nurodyta toliau:

- docetakselio 100 mg/m^2 lašinama į veną infuzijos būdu per 1 valandą kas 3 savaites 4 ciklus (pirmojo docetakselio ciklo antrąją dieną ir vėliau pirmąją kiekvieno kito ciklo dieną)

arba

- docetakselio 75 mg/m^2 lašinama į veną infuzijos būdu per 1 valandą kas 3 savaites 6 ciklus (pirmojo ciklo antrąją dieną ir vėliau pirmąją kiekvieno kito ciklo dieną)

vėliau skiriant:

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

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

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

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

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

Rodmuo	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Rizikos santykis lyginant su AC→D (95% PI) p-reikšmė
Mirtys (bendrasis išgyvenamumas) Mirusių pacientų skaičius	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p=0,0024

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

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

Rodmuo	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	Rizikos santykis lyginant su AC→D (95% PI) p-reikšmė
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo Pacientų, kurių liga progresavo, skaičius	195	145	0.67 (0.54, 0.83) p=0.0003
Tolimasis recidyvas Pacientų, kurių liga recidyvavo, skaičius	144	103	0.65 (0.50, 0.84) p=0.0008
Mirtys (bendrasis išgyvenamumas) Mirusių pacientų skaičius	80	56	0.66 (0.47, 0.93) p=0.0182

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

BCIRG 006 tyrimo metu vertinant pirminę vertinamąją baigtį (išgyvenamumą iki ligos progresavimo) ir rizikos santykį perskaičiavus į absoliučios naudos rodiklį nustatyta, kad 3 metų išgyvenamumo be ligos progresavimo dažnis AC→DH (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

Rodmuo	**AC→PH (lyginant su AC→P) (NSABP B-31 ir NCCTG N9831)***	**AC→DH (lyginant su AC→D) BCIRG006**	**DCarbH (lyginant su AC→D) (BCIRG 006)**
Pirminė veiksmingumo analizė IBL rizikos santykiai (95 % PI) p-reikšmė	0,48 (0,39; 0,59) p<0,0001	0,61 (0,49; 0,77) p<0,0001	0,67 (0,54; 0,83) p=0,0003
Ilgalaikė stebimoji veiksmingumo analizė** IBL rizikos santykiai (95 % PI) p-reikšmė	0,61 (0,54; 0,69) p<0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p<0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p=0,0011
Post-hoc žvalgomoji analizė su IBL ir simptominių širdies reiškinių atvejais Ilgalaikė stebėsena** Rizikos santykiai (95 % PI)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: doksorubicinas; C: ciklofosfamidas; P: paklitakselis; D: docetakselis; Carb: karboplatina; H: trastuzumabas; PI = pasikliautinasis intervalas
*galutinės IBL analizės atlikimo momentu. AC→P grupėje stebėjimo trukmės mediana buvo 1,8 metų, AC→PH grupėje – 2,0 metų
**Klinikinių tyrimų Jungtinės Analizės AC→PH atšakoje ilgalaikės stebėsenos trukmės mediana buvo 8,3 metų (svyravo nuo 0,1 iki 12,1), o AC→P atšakoje – 7,9 metų (svyravo nuo 0,0 iki 12,2). Klinikinio tyrimo BCIRG 006 abiejuose AC→D atšakoje ilgalaikės stebėjimo trukmės mediana buvo 10,3 metų (svyravo nuo 0,0 iki 12,6), DCarbH atšakoje (svyravo nuo 0,0 iki 13,1), ir AC→DH atšakoje – 10,4 metų (svyravo nuo 0,00 iki 12,7)

Ankstyvasis krūties vėžys (neoadjuvantinės ir adjuvantinės sąlygos)

Iki šiol nėra duomenų palyginančių trastuzumabo veiksmingumą jo skiriant su adjuvantine chemoterapija ir su neoadjuvantine-adjuvantine chemoteapija.

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

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

toliau nurodytais vaistiniais preparatais:

- Doksorubicino 60 mg/m^2 ir paklitakselio 150 mg/m2, jų skiriant kas 3 savaites 3 ciklus,

vėliau skiriant

- Paklitakselio 175 mg/m^2 kas 3 savaites 4 ciklus,

dar vėliau skiriant

- CMF pirmąją ir aštuntąją dienomis kas 4 savaites 3 ciklus

galiausiai po operacijos skiriant

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

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

12 lentelė. Klinikinio tyrimo MO16432 metu gauti veiksmingumo rezultatai

Rodmuo	**Chemoterapija + trastuzumabas (n=115)**	**Vien chemoterapija (n=116)**	
Išgyvenamumas be nepageidaujamų reiškinių Pacientų, kuriems pasireiškė nepageidaujamų reiškinių, skaičius	46	59	Rizikos santykis (95 % PI) 0,65 (0,44; 0,96) p=0,0275
Visiškas patologiniais tyrimais patvirtintas atsakas* (95 % PI)	40% (31.0, 49.6)	20.7% (13.7, 29.2)	p=0,0014
Bendrasis išgyvenamumas Mirusių pacientų skaičius	22	33	Rizikos santykis (95 % PI) 0,59 (0,35; 1,02) p=0,0555

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

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

Metastazavęs skrandžio vėžys

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

Chemoterapija buvo skiriama toliau nurodytu būdu:

- geriamas kapecitabinas – 1000 mg/m^2 du kartus per parą 14 dienų kas 3 savaites 6 gydymo ciklus (pradedant kiekvieno ciklo pirmosios dienos vakare ir baigiant 15 dienos ryte)

arba

- intraveninis 5-fluorouracilas – 800 mg/m^2 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/m^2 kas 3 savaites 6 gydymo ciklus (pirmąją kiekvieno ciklo dieną).

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

13 lentelė. Klinikinio tyrimo BO18225 metu gauti veiksmingumo rezultatai

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

FP + H: Fluoropirimidino/cisplatinos + trastuzumabo grupė
FP: Fluoropirimidino/cisplatinos grupė
a: Šansų santykis

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

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

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

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Trastuzumabo farmakokinetika buvo vertinta populiacijos farmakokinetikos modelio analizės metu naudojant sukauptus duomenis apie 1582 tiriamuosius, tarp kurių buvo teigiamą HER2 žymenį turinčiu MKV, AKV, progresuojančiu skrandžio vėžiu (PSV) ar kitų tipų navikais sirgę pacientai ir sveiki savanoriai, kurie 18-os I, II ir III fazės klinikinių tyrimų metu buvo gydyti į veną vartojamu trastuzumabu. Trastuzumabo koncentracijos ir laiko ryšį apibūdina dviejų skyrių su lygiagrečiais tiesinio ir netiesinio pobūdžio šalinimo iš centrinio skyriaus būdais modelis. Dėl netiesinio pobūdžio eliminacijos bendrasis klirensas mažėjant koncentracijai padidėjo. Dėl to trastuzumabo pusinės eliminacijos laiko pastovaus dydžio nustatyti negalima. Dozių intervale mažėjant koncentracijai $t_{1/2}$ mažėjo (žr. 16 lentelę). MKV ir AKV sirgusių pacientų organizme FK parametrai (pvz., klirensas

(KL), centrinio skyriaus tūris (V_c)) ir populiacijai prognozuojamos pusiausvyrinės ekspozicijos (C_{min}, C_{max} ir AUC) buvo panašios. Tiesinio pobūdžio klirensas MKV sirgusių pacientų organizme buvo 0,136 l/per parą, AKV – 0,112 l/per parą, o PSV sirgusių pacientų – 0,176 l/per parą. MKV, AKV ar PSV sirgusių pacientų organizme netiesinio pobūdžio eliminacijos parametrų vertės: didžiausias eliminacijos greitis (V_{max}) buvo 8,81 mg/per parą, o Michaelis-Menten konstanta (K_m) buvo 8,92 mcg/ml. MKV ar AKV sirgusių pacientų organizme centrinio skyriaus tūris buvo 2,62 litro, o PSV sirgusių pacientų – 3,63 litro. Galutiniame populiacijos farmakokinetikos modelyje statistiškai reikšmingais kintamaisiais, turinčiais įtakos ekspozicijai trastuzumabu, be pirminio naviko tipo buvo identifikuoti kūno masė, aspartataminotransferazės aktyvumas ir albumino koncentracija serume. Vis dėlto šių kintamųjų poveikio ekspozicijai trastuzumabu dydis rodo, kad nėra tikėtina, jog šių kintamųjų poveikis trastuzumabo koncentracijai būtų kliniškai reikšmingas.

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

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

Schema	**Pirminio naviko tipas**	**N**	**C_{min} (mcg/ml)**	**C_{max} (mcg/ml)**	**$AUC_{0\text{-}21\ para}$ (mcg. 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 - 277)	1390 (1039 - 1895)
	PSV	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 - 225)	1109 (588 - 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg kas savaitę	MKV	805	37,4 (8,7 – 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1073 (597 - 1584)
	AKV	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1074 (783 - 1502)

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

Schema	**Pirminio naviko tipas**	**N**	**$C_{min,ss}$* (mcg/ml)**	**$C_{max,ss}$** (mcg/ml)**	**$AUC_{ss,\ 0\text{-}21\ para}$ (mcg.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 pusiausvyrinei koncentracijai
**$C_{max,ss}$ = C_{max} nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai
*** laikas iki 90 % nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai

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

Schema	Pirminio naviko tipas	N	Bendrojo KL ribos nuo $C_{max,ss}$ iki $C_{min,ss}$ (L/per parą)	$t_{1/2}$ ribos nuo $C_{max,ss}$ iki $C_{min,ss}$ (paros)
8 mg/kg + 6 mg/kg kas tris savaites	MKV	805	0,183 – 0,302	15,1 – 23,3
	AKV	390	0,158 – 0,253	17,5 – 26,6
	PSV	274	0,189 – 0,337	12,6 – 20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg kas savaitę	MKV	805	0,213 – 0,259	17,2 – 20,4
	AKV	390	0,184 – 0,221	19,7 – 23,2

Trastuzumabo pašalinimas (*angl. washout* – „išsiplovimas“)

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

Cirkuliuojantys nuo ląstelių atitrūkę HER2 ECD

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

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

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

6.2 Nesuderinamumas

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

Negalima skiesti gliukozės tirpalu dėl įvykstančios baltymų agregacijos.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

5 metai (150 mg)
4 metai (420 mg)

Aseptinis paruošimas ir praskiedimas:

Aseptinėmis sąlygomis ištirpinus miltelius steriliame injekciniame vandenyje, paruoštas tirpalas, išlieka fiziškai ir chemiškai stabilus 48 valandas laikomas 2 °C – 8 °C temperatūroje. Nesuvartoto paruošto tirpalo likučius reikia išpilti.

Aseptinėmis sąlygomis polipropileno maišeliuose, kuriuose yra 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekcinio tirpalo, praskiestas Tuznue infuzinis tirpalas, išlieka fiziškai ir chemiškai stabilus 24 valandas, laikant ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

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

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Paruošto vartoti tirpalo negalima užšaldyti.

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

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Tuznue 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

20 ml skaidrus, I tipo stiklo flakonas su butilo gumos kamščiu, kuriame yra 150 mg trastuzumabo.

Kiekvienoje dėžutėje yra po vieną flakoną.

Tuznue 420 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

50 ml skaidrus, I tipo stiklo flakonas su butilo gumos kamščiu, kuriame yra 420 mg trastuzumabo.

Kiekvienoje dėžutėje yra po vieną flakoną.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Tuznue yra sterilius, be konservantų, nepirogeninis, tiekiamas vienkartinio vartojimo flakonuose.

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

Aseptinis paruošimas, tvarkymas ir saugojimas :

Ruošiant infuzinį tirpalą būtina užtikrinti aseptines sąlygas. Ruošimas turi būti:

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

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

Paruošto tirpalo negalima užšaldyti.

Tuznue 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename Tuznue flakone esantys milteliai tirpinami 7,2 ml sterilaus injekcinio vandens (pakuotėje nėra). Kiti tirpikliai nevartotini. Šie 7,4 ml tirpalo, kuriame yra apie 21 mg/ml trastuzumabo ir kurio pH apie 6,0, skirti vienai dozei. Papildomi 4% tirpalo garantuoja, kad iš kiekvieno flakono būtų pritraukiama nurodyta 150 mg trastuzumabo dozė.

Tuznue 420 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename Tuznue flakone esantys milteliai tirpinami 20 ml sterilaus injekcinio vandens (pakuotėje nėra). Kiti tirpikliai nevartotini. Šie 21 ml tirpalo, kuriame yra apie 21 mg/ml trastuzumabo ir kurio pH apie 6,0, skirti vienai dozei. Papildomi 4,8 % tirpalo garantuoja, kad iš kiekvieno flakono būtų pritraukiama nurodyta 420 mg trastuzumabo dozė.

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

Paruošimo aseptinėmis sąlygomis instrukcijos:

1) Steriliu švirkštu į flakoną, kuriame yra liofilizuoti Tuznue milteliai, iš lėto suleiskite reikiamą tūrį (kaip nurodyta anksčiau) sterilaus injekcinio vandens (pakuotėje nėra), nukreipdami srovę į liofilizuotų miltelių briketą.
2) Flakoną atsargiai pasukiokite, kol milteliai ištirps. NEPLAKITE!

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

Tirpalo skiedimo aseptinėmis sąlygomis instrukcijos

Reikiamas tirpalo kiekis apskaičiuojamas taip:

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

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

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

dozės – 6 mg trastuzumabo / kg kūno svorio:

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

Iš flakono ištraukiamas reikiamas tirpalo kiekis, naudojant sterilią adatą bei švirkštą, ir supilamas į infuzinės sistemos maišelį, kuriame yra 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalo. Negalima naudoti gliukozės turinčių tirpalų (žr. 6.2 skyrių). Kad maišant tirpalą nesusidarytų putų, maišelį reikia atsargiai pavartyti.

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

Nesuderinamumo tarp Tuznue ir polipropileno maišelių nepastebėta.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Prestige Biopharma Belgium BVBA
Terhulpensesteenweg 449
3090 Overijse,
Belgija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

Tuznue 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

EU/1/24/1864/001

Tuznue 420 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

EU/1/24/1864/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2024 m. rugsėjo 19 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 (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Prestige Biologics Co., Ltd.
197 Osongsaengmyeong 1-ro, Osong-eup,
Heungdeok-gu, Cheongju-si, Chungcheongbuk-do,
28161 Korėjos Respublika

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Kymos Pharma Services, S.L.
Parc Tecnològic del Vallès, Ronda Can Fatjó,
7B, Cerdanyola del Vallès,
08290 Barcelona,
Ispanija

Laboratorio Reig Jofre, S.A.
Gran Capitán, 10, Sant Joan Despí,
08970 Barcelona,
Ispanija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

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

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

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

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), 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

Tuznue 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
trastuzumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienas flakone yra 150 mg trastuzumabo. Paruošto vartoti tirpalo ml yra 21 mg trastuzumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

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

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

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

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Prestige Biopharma Belgium BVBA
Terhulpensesteenweg 449
3090 Overijse, Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/24/1864/001

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 IR VARTOJIMO BŪDAS

Tuznue 150 mg milteliai koncentratui
trastuzumabum
Leisti tik į veną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI) IT

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tuznue 420 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
trastuzumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienas flakone yra 420 mg trastuzumabo. Paruošto vartoti tirpalo ml yra 21 mg trastuzumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

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

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

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

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Prestige Biopharma Belgium BVBA
Terhulpensesteenweg 449
3090 Overijse, Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/24/1864/002

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

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Tuznue 420 mg milteliai koncentratui
trastuzumabum
Tik leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Tuznue 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Tuznue 420 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
trastuzumabas (*trastuzumabum*)

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

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje

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

1. Kas yra Tuznue ir kam jis vartojamas

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

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

- Jums diagnozuotas ankstyvasis krūties vėžys ir nustatytas didelis HER2 vadinamo baltymo kiekis
- Jums diagnozuotas metastazavęs krūties vėžys (į kitas sritis už pirminio auglio ribų išplitęs krūties vėžys) ir nustatytas didelis HER2 kiekis. Tuznue 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. Tuznue taip pat skiriamas kartu su vaistais, vadinamais aromatazės inhibitoriais, sergantiesiems metastazavusiu krūties vėžiu gydyti, kai nustatytas didelis HER2 kiekis ir teigiami hormono receptoriaus mėginiai (sergantiesiems vėžiu, kuris jautrus moteriškų lytinių hormonų buvimui).
- Jums diagnozuotas metastazavęs skrandžio vėžys ir nustatytas didelis HER2 kiekis; šiuo atveju vaisto skiriama kartu su kitais priešvėžiniais vaistais kapecitabinu arba 5-fluorouracilu ir cisplatina.

2. Kas žinotina prieš vartojant Tuznue

Tuznue 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

Jūsų gydytojas atidžiai stebės Jums skiriamą gydymą.

Širdies patikra

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

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

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

Jeigu Jūs vartojate Tuznue kartu su bet kokiu kitu vaistu vėžiui 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 Tuznue vartoti nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir Tuznue

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

Kol Tuznue 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 Tuznue.

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

Žindymo laikotarpis

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

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Tuznue 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 vartoti Tuznue

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

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

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

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

Ankstyvajam krūties vėžiui, metastazavusiam krūties vėžiui ir metastazavusiam skrandžio vėžiui gydyti Tuznue vartojama kas 3 savaites. Metastazavusiam krūties vėžiui gydyti šio vaisto taip pat gali būti vartojamas vieną kartą per savaitę.

Nustojus vartoti Tuznue

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

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

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

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

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

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

Sunkus šalutinis poveikis

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali atsirasti bet kuriuo gydymo šio vaisto metu, ne tik susijęs su infuzija. **Pastebėję bet kurį iš toliau 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 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) (žr. 2 skyriuje, „Širdies patikra“).

Gydymo metu ir baigus gydymą gydytojas reguliariai tikrins Jūsų širdies funkciją, tačiau turite nedelsdami pasakyti gydytojui, jeigu pastebėsite bet kurį iš pirmiau išvardytų simptomų.

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

Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš pirmiau išvardytų simptomų baigus gydymą Tuznue, turite kreiptis į gydytoją ir jam pasakyti, kad anksčiau buvote gydomi Tuznue.

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

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

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

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

- kaklo skausmas
- kaulų skausmai
- spuogai
- kojų mėšlungis

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

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

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

- gelta
- anafilaksinės reakcijos

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

- nenormalus ar pakitęs kraujo krešėjimas
- padidėjęs kalio kiekis
- užpakalinės akies dalies patinimas ar kraujavimas
- šokas
- širdies ritmo sutrikimai
- sutrikęs kvėpavimas
- kvėpavimo nepakankamumas
- ūminis skysčių kaupimasis plaučiuose
- ūminis kvėpavimo takų susiaurėjimas
- neįprastai žemas deguonies kiekis kraujyje
- sunku kvėpuoti gulint
- kepenų pažaida
- veido, lūpų ir gerklės pabrinkimas
- inkstų nepakankamumas
- neįprastai mažas besivystantį kūdikį supančio skysčio kiekis gimdoje
- nepakankamai išsivystę besivystančio kūdikio plaučiai
- nenormalus besivystančio kūdikio inkstų vystymasis

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

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).

Praskiedus, infuzinį tirpalą reikia vartoti nedelsiant. Prieš vaisto vartojimą pastebėjus susidariusių nuosėdų ar pakitus tirpalo spalvai, šio vaisto 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

Tuznue sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra trastuzumabas. Kiekviename flakone yra:
  - 150 mg trastuzumabo, kurį reikia ištirpinti 7,2 ml sterilaus injekcinio vandens arba
  - 420 mg trastuzumabo, kurį reikia ištirpinti 20,0 ml sterilaus injekcinio vandens.

  Paruoštame tirpale yra apie 21 mg/ml trastuzumabo.

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

Tuznue išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tuznue yra milteliai infuzinio tirpalo koncentratui, tiekiami stiklo flakone užkimštu guminiu kamščiu, kuriame yra 150 mg arba 420 mg trastuzumabo. Milteliai yra baltos ar šiek tiek gelsvos spalvos briketas.

Kiekvienoje dėžutėje yra 1 flakonas su milteliais.

Registruotojas

Prestige Biopharma Belgium BVBA
Terhulpensesteenweg 449
3090 Overijse
Belgija

Gamintojas

Kymos Pharma Services, S.L.
Parc Tecnològic del Vallès, Ronda Can Fatjó,
7B, Cerdanyola del Vallès,
08290 Barcelona
Ispanija

Laboratorio Reig Jofre, S.A.
Gran Capitán, 10, Sant Joan Despí,
08970 Barcelona
Ispanija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

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

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

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

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

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

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

Ištirpinus flakone esančius Tuznue miltelius injekciniame vandenyje (pakuotėje nėra), paruoštas tirpalas 2 °C – 8 °C temperatūroje išlieka stabilus 48 valandas; jo negalima užšaldyti.

Mikrobiologiniu požiūriu, paruoštą koncentruotą tirpalą ir Tuznue infuzinį tirpalą būtina suvartoti nedelsiant. Paruoštas vartoti ir praskiestas vaistinis preparatas negali būti laikomas, jei tai nėra daroma kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis. Jeigu paruoštas vaistinis preparatas nesuvartojamas nedelsiant, už tolesnę jo laikymo trukmę ir laikymo sąlygas atsako vartotojas.

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

Aseptinis paruošimas, tvarkymas ir saugojimas:

Ruošiant infuzijinį tirpalą būtina užtikrinti aseptines sąlygas. Ruošimas turi būti:

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

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

Tuznue 150 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Būtina laikytis tinkamų aseptinių metodų. Kiekviename 150 mg Tuznue flakone esantys milteliai tirpinami 7,2 ml sterilaus injekcinio vandens (pakuotėje nėra). Kiti tirpikliai nevartotini. Susidarę 7,4 ml tirpalo, kuriame yra apie 21 mg/ml trastuzumabo, skirti vienkartiniam vartojimui. Papildomi 4 % tirpalo garantuoja, kad iš kiekvieno flakono būtų pritraukiama nurodyta 150 mg trastuzumabo dozė.

Tuznue 420 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Būtina laikytis tinkamų aseptinių metodų. Kiekviename 420 mg Tuznue flakone esantys milteliai tirpinami 20 ml sterilaus injekcinio vandens (pakuotėje nėra). Kiti tirpikliai nevartotini. Šie 21 ml tirpalo, kuriuose yra apie 21 mg/ml trastuzumabo, skirti vienkartiniam vartojimui. Papildomi 4,8 % tirpalo garantuoja, kad iš kiekvieno flakono būtų pritraukiama nurodyta 420 mg trastuzumabo dozė.

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

Paruošimo instrukcijos:

1) Steriliu švirkštu į flakoną, kuriame yra liofilizuoti Tuznue milteliai, iš lėto suleiskite reikiamą tūrį (kaip nurodyta anksčiau) sterilaus injekcinio vandens (pakuotėje nėra), nukreipdami srovę į liofilizuotų miltelių briketą.

2) Flakoną atsargiai pasukiokite, kol milteliai ištirps. NEPLAKITE!

Tirpinimo metu gali susidaryti šiek tiek putų. Tuomet flakoną reikia pastatyti ir apie 5 minutes nejudinti. Ištirpus Tuznue, susidaro bespalvis ar šiek tiek gelsvas, skaidrus tirpalas; jame neturi būti matomų dalelių.

Tirpalo skiedimo aseptinėmis sąlygomis instrukcijos:

Reikiamas tirpalo kiekis apskaičiuojamas taip:

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

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

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

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

Naudojant sterilią adatą ir švirkštą, iš flakono ištraukiamas reikiamas tirpalo kiekis ir supilamas į polipropileno infuzinės sistemos maišelį, kuriame yra 250 ml 0,9 % natrio chlorido tirpalo. Negalima naudoti gliukozės turinčių tirpalų. Kad maišant tirpalą nesusidarytų putų, maišelį reikia atsargiai pavartyti. Prieš vartojimą, parenteriniu būdu vartojamus vaistus būtina apžiūrėti, ar juose nėramatomų dalelių ir spalvos pakitimų. Paruoštą infuzinį tirpalą reikia nedelsiant suvartoti. Jei buvo skiedžiamas aseptinėmis sąlygomis, jį galima laikyti 24 valandas ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.