

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dazublys 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons satur 150 mg trastuzumaba, humanizētu IgG1 monoklonālo antivielu, kas iegūtas no zīdītāju (Ķīnas kāmjū olnīcu) šūnu suspensijas kultūras un attīrītas ar afinitātes un jonapmaiņas hromatogrāfiju, tai skaitā specifiskām vīrusu inaktivizēšanas un atdalīšanas procedūrām.

Lietošanai sagatavots Dazublys šķīdums satur 21 mg/ml trastuzumaba.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrātam).

Balts vai gaiši dzeltens liofilizēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Krūts vēzis

Metastātisks krūts vēzis

Dazublys paredzēts lietošanai pieaugušajiem pacientiem HER2 pozitīva metastātiska krūts vēža (MKrV) ārstēšanai:

- monoterapijas veidā tādu pacientu ar metastātisku audzēju ārstēšanai, kuriem veikti vismaz divi ķīmijterapijas kursi. Iepriekšējā ķīmijterapijā jābūt iekļautam vismaz antraciklīnam un taksānam, izņemot gadījumus, kad pacients nav piemērots šai terapijai. Hormonu receptoru pozitīviem pacientiem jābūt neveiksmīgai arī hormonterapijai, izņemot gadījumus, kad pacients šai terapijai nav piemērots;
- kombinācijā ar paklitakselu pacientiem, kuri nav saņēmuši ķīmijterapiju metastātiska audzēja ārstēšanai un kuriem antraciklīns nav piemērots;
- kombinācijā ar docetakselu pacientiem, kuri nav saņēmuši ķīmijterapiju metastātiska audzēja ārstēšanai;
- kombinācijā ar aromatāzes inhibitoru pacientēm pēc menopauzes ar hormonreceptoru pozitīvu MKrV, kas iepriekš nav ārstēti ar trastuzumabu.

Agrīns krūts vēzis

Dazublys ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem pacientiem ar HER2 pozitīvu agrīnu krūts vēzi (AKrV):

- pēc operācijas, ķīmijterapijas (neoadjuvantas vai adjuvantas) un staru terapijas (ja piemērojama) (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- pēc adjuvantas ķīmijterapijas ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu kombinācijā ar paklitakselu vai docetakselu;
- kombinācijā ar adjuvantu ķīmijterapiju, kurā ietilpst docetaksels un karboplatīns.
- kombinācijā ar neoadjuvantu ķīmijterapiju, kurai seko adjuvanta Dazyblys terapija, lokāli izplatītas (arī iekaisīgas) slimības vai audzēju diametrā > 2 cm ārstēšanai (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Dazublys drīkst lietot tikai pacientiem ar metastātisku vai agrīnu krūts vēzi, kuru audzējam ir vai nu HER2 pārmērīga ekspresija, vai HER2 gēna amplifikācija, kas noteikta ar precīzu un apstiprinātu pārbaudi (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Metastātisks kuņģa vēzis

Dazublys kombinācijā ar kapecitabīnu vai 5-fluoruracilu un cisplatīnu indicēts, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar HER2 pozitīvu metastātisku kuņģa vai kuņģa-barības vada savienojuma vietas adenokarcinomu, kuri metastātiskās slimības ārstēšanai iepriekš nav saņēmuši pretvēža terapiju.

Dazublys var lietot tikai pacientiem ar metastātisku kuņģa vēzi (MKV), kuru audzējam ir pārmērīga HER2 ekspresija, kas noteikta ar IHC2+ un apstiprinošu SISH vai FISH rezultātu vai ar IHC3+ rezultātu. Jāizmanto precīzas un validētas noteikšanas metodes (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Pirms terapijas uzsākšanas obligāti jānosaka HER2 (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Ārstēšanu ar trastuzumabu drīkst sākt tikai ārsts ar pieredzi citotoksiskas ķīmijterapijas veikšanā (skatīt 4.4. apakšpunktu), un to drīkst ievadīt tikai veselības aprūpes speciālists.

Dazublys intravenozo zāļu formu nav paredzēts ievadīt subkutāni, un tā jāievada tikai intravenozas infūzijas veidā.

Ja nepieciešams alternatīvs ievadīšanas veids, ir jālieto citas trastuzumaba zāles, kurām ir pieejama šāda izvēle.

Lai nepieļautu kļūdas zāļu lietošanā, ir svarīgi pārbaudīt flakona marķējumu, lai pārliecinātos, ka pagatavojamās un ievadāmās zāles ir Dazublys (trastuzumabs) nevis citas trastuzumabu saturošas zāles (piemēram, trastuzumaba emtansīns vai trastuzumaba derukstekāns).

Devas

Metastātisks krūts vēzis

Lietošana vienu reizi trīs nedēļās

Ieteicamā piesātinošā sākumdeva ir 8 mg/kg ķermeņa masas. Ieteicamā balstdeva ar trīs nedēļu starplaiku ir 6 mg/kg ķermeņa masas, lietošanu sākot trīs nedēļas pēc piesātinošās devas.

Lietošana vienu reizi nedēļā

Ieteicamā piesātinošā trastuzumaba sākumdeva ir 4 mg/kg ķermeņa masas. Ieteicamā trastuzumaba balstdeva vienu reizi nedēļā ir 2 mg/kg ķermeņa masas, lietošanu sākot vienu nedēļu pēc piesātinošās

devas.

Lietošana kombinācijā ar paklitakselu vai docetakselu

Pivotālos pētījumos (H0648g, M77001) paklitakselu vai docetakselu ievadīja nākošajā dienā pēc pirmās trastuzumaba devas ievadīšanas (devu skatīt paklitaksela vai docetaksela zāļu aprakstā) un tūlīt pēc turpmāko trastuzumaba devu ievadīšanas, ja iepriekšējo trastuzumaba devu pacients panesa labi.

Lietošana kombinācijā ar aromatāzes inhibitoru

Pivotālā pētījumā (BO16216) trastuzumabs un anastrozols tika lietots no 1. dienas. Nebija ierobežojumu relatīvā laika noteikšanai trastuzumaba un anastrozola lietošanai (par devu skatīt anastrozola vai citu aromatāzes inhibitoru zāļu aprakstu).

Agrīns krūts vēzis

Lietošana vienu reizi trīs nedēļās un vienu reizi nedēļā

Lietojot vienu reizi trīs nedēļās, ieteicamā piesātinošā trastuzumaba sākumdeva ir 8 mg/kg ķermeņa masas. Ieteicamā trastuzumaba balstdeva ar triju nedēļu starplaiku ir 6 mg/kg ķermeņa masas, sākot trīs nedēļas pēc piesātinošās devas.

Vienu reizi nedēļā lieto vienlaicīgi ar paklitakselu pēc ķīmijterapijas ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (piesātinošā sākumdeva 4 mg/kg, kam seko 2 mg/kg deva vienu reizi nedēļā).

Informāciju par lietošanu kombinētas ķīmijterapijas gadījumā skatīt 5.1. apakšpunktā.

Metastātisks kuņģa vēzis

Lietošana vienu reizi trīs nedēļās

Ieteicamā piesātinošā sākumdeva ir 8 mg/kg ķermeņa masas. Ieteicamā balstdeva ar trīs nedēļu starplaiku ir 6 mg/kg ķermeņa masas, sākot trīs nedēļas pēc piesātinošās devas.

Krūts vēzis un kuņģa vēzis

Ārstēšanas ilgums

Pacienti ar MKrV vai MKV jāārstē ar trastuzumabu līdz slimības progresēšanai. Pacienti ar AKrV jāārstē ar trastuzumabu 1 gadu vai līdz slimības recidīvam – atkarībā no tā, kas būs agrāk; ārstēšana ilgāk par vienu gadu, AKrV gadījumā nav ieteicama (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas samazināšana

Klīnisko pētījumu laikā trastuzumaba deva netika samazināta. Terapiju pacientiem var turpināt ķīmijterapijas izraisīta pārejoša kaulu smadzeņu nomākuma laikā, bet uzmanīgi jāuzrauga, vai pacientiem šai laikā nerodas neitropēnijas izraisīti sarežģījumi. Informāciju par devas mazināšanu vai lietošanas atlikšanu, lietojot paklitakselu, docetakselu vai aromatāzes inhibitorus, skatīt šo ZA.

Ja kreisā kambara izsviedes frakcija (*left ventricular ejection fraction - LVEF*) procentuāli samazinās par ≥ 10 punktiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, UN kļūst mazāka par 50%, terapija uz laiku jāpārtrauc un aptuveni triju nedēļu laikā vēlreiz jāizvērtē *LVEF*. Ja *LVEF* neuzlabojas vai vēl vairāk samazinās, vai arī radusies simptomātiska sastrēguma sirds mazspēja (SSM), nopietni jāapsver trastuzumaba lietošanas pārtraukšana, ja vien ieguvums konkrētam pacientam netiek uzskatīts par lielāku nekā risks. Visi šādi pacienti jānosūta uz izmeklēšanu pie kardiologa un jāturpina novērot.

Aizmirstās devas

Ja pacients ir aizmirsis lietot trastuzumaba devu vienu nedēļu vai mazāk, pēc iespējas ātrāk jāievada parastā balstdeva (lietošana vienu reizi nedēļā: 2 mg/kg; lietošana vienu reizi trīs nedēļās: 6 mg/kg). Negaidiet līdz nākamajam plānotajam ciklam. Sekojošās balstdevas jāievada attiecīgi pēc 7 dienām vai 21 dienas atkarībā no tā, vai zāles lieto vienu reizi nedēļā vai vienu reizi trīs nedēļās.

Ja pacients ir aizmirsis lietot trastuzumaba devu ilgāk par vienu nedēļu, vēlreiz jāievada Dazublys piesātinošā deva apmēram 90 minūšu laikā (lietošana vienu reizi nedēļā: 4 mg/kg; lietošana vienu reizi trīs nedēļās: 8 mg/kg), cik drīz vien iespējams. Turpmākās trastuzumaba balstdevas (2 mg/kg vienu reizi nedēļā; 6 mg/kg vienu reizi trīs nedēļās) jāievada attiecīgi pēc 7 dienām vai 21 dienas atkarībā no tā, vai zāles lieto vienu reizi nedēļā vai vienu reizi trīs nedēļās.

Īpašas pacientu grupas

Speciāli farmakokinētikas pētījumi gados vecākiem cilvēkiem un pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem nav veikti. Populācijas farmakokinētikas analīzē vecums un pavājināta nieru darbība neietekmēja trastuzumaba izplatību.

Pediatriskā populācija

Trastuzumabs nav piemērots lietošanai pediatriskajā populācijā.

Lietošanas veids

Trastuzumaba piesātinošā deva jāievada 90 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā. To nedrīkst ievadīt intravenozas strūkļas vai bolusa injekcijas veidā. Trastuzumaba intravenozā infūzija jāievada veselības aprūpes speciālistam, kurš ir sagatavots palīdzības sniegšanai anafilakses gadījumā, un jābūt pieejamam pirmās palīdzības komplektam. Vismaz sešas stundas pēc pirmās infūzijas uzsākšanas un divas stundas pēc nākamo infūziju uzsākšanas pacients jānovēro, vai nerodas tādi simptomi kā drudzis un drebuļi, vai citi ar infūziju saistīti simptomi (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Infūzijas pārtraukšana vai ātruma samazināšana var palīdzēt kontrolēt šādus simptomus. Pēc simptomu izzušanas infūziju var atsākt.

Ja pacients piesātinošo sākumdevu panes labi, nākamās devas var ievadīt ar 30 minūtes ilgu infūziju.

Norādījumus par trastuzumaba intravenozās zāļu formas pagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Trastuzumaba sagatavoto gala zāļu ievadīšanai izmantotajiem infūzijas maisiem ir jābūt DEHP nesaturošiem.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret trastuzumabu, peles olbaltumvielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Smaga aizdusa miera stāvoklī, kas radusies progresējoša ļaundabīga audzēja komplikāciju dēļ, vai pacienti, kuriem nepieciešama papildus skābekļa terapija.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu tirdzniecības nosaukums un sērijas numurs.

HER2 jānosaka specializētā laboratorijā, kas var nodrošināt adekvātu izmeklēšanas metožu ticamību (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pašlaik nav pieejami klīnisko pētījumu dati par atkārtotu lietošanu pacientiem, ja tie iepriekš saņēmuši trastuzumabu adjuvantā terapijā.

Sirdsdarbības traucējumi

Vispārīgi apsvērumi

Ar trastuzumabu ārstētajiem pacientiem ir paaugstināts SSM (II–IV pakāpes saskaņā ar Ņujorkas Sirds slimību asociācijas (*New York Heart Association*, NYHA) klasifikāciju) vai asimptomātisku sirdsdarbības traucējumu risks. Šādi gadījumi ir novēroti pacientiem, kuri trastuzumabu saņēmuši monoterapijas veidā vai kombinācijā ar paklitakselu vai docetakselu, īpaši pēc antraciklīnus (doksorubicīnu vai epirubicīnu) saturošu ķīmijterapijas shēmu izmantošanas. Tie var būt vidēji smagi vai smagi un ir bijuši saistīti arī ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Turklāt jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus, kuriem ir paaugstināts sirds slimību risks, piemēram, hipertensija, dokumentēta koronāro artēriju slimība, SSM, LVEF < 55% vai lielāks vecums.

Visiem pacientiem, kuriem paredzēta ārstēšana ar trastuzumabu, īpaši, ja viņi iepriekš lietojuši antraciklīnu un ciklofosfamīdu (AC), jāveic sākotnēja kardioloģiska izmeklēšana, kas ietver anamnēzi un fizikālu izmeklēšanu, elektrokardiogrāfiju (EKG), ehokardiogrāfiju un/vai daudzprojekciju (MUGA) skenēšanu, vai magnētiskās rezonanses izmeklējumu. Uzraudzība var palīdzēt atklāt pacientus, kuriem rodas sirdsdarbības traucējumi. Pirms ārstēšanas sākšanas veiktie sirds izmeklējumi terapijas laikā jāatkārto ik pēc trim mēnešiem un pēc terapijas pārtraukšanas – ik pēc sešiem mēnešiem 24 mēnešus pēc trastuzumaba pēdējās devas ievadīšanas. Pirms pieņemt lēmumu par ārstēšanu ar trastuzumabu, rūpīgi jāapsver risks un ieguvums.

Pamatojoties uz visu pieejamo datu populācijas farmakokinētikas analīzi, trastuzumabs var saglabāties asinsritē līdz 7 mēnešiem pēc Dazublys terapijas pārtraukšanas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem, kuri saņem antraciklīnus pēc trastuzumaba lietošanas pārtraukšanas, var būt paaugstināts sirdsdarbības traucējumu risks. Ja iespējams, ārstiem jāizvairās no antraciklīnu saturošas terapijas izmantošanas līdz 7 mēnešiem pēc trastuzumaba lietošanas pārtraukšanas. Ja tiek lietoti antraciklīni, rūpīgi jāuzrauga pacienta sirdsdarbība.

Pacientiem, par kuriem pēc sākotnējā skrīninga ir radušās bažas par sirds un asinsvadu sistēmas traucējumiem, jāapsver formālas kardioloģiskas izmeklēšanas iespēja. Visiem pacientiem ārstēšanas laikā jāuzrauga sirds funkcija (piemēram, ik pēc 12 nedēļām). Sirdsdarbības uzraudzība var palīdzēt apzināt pacientus, kuriem rodas sirds funkcijas traucējumi. Pacientiem, kuriem rodas asimptomātiski sirds funkcijas traucējumi, var būt lietderīga biežāka uzraudzība (piemēram, ik pēc 6 – 8 nedēļām). Ja pacientiem novēro kreisā kambara funkcijas pastāvīgu pavājināšanos, bet viņiem joprojām nav simptomu, ārstam jāapsver iespēja pārtraukt terapiju, ja nav novērots klīnisks ieguvums no trastuzumaba terapijas.

Trastuzumaba lietošanas turpināšanas vai atsākšanas drošums pacientiem, kuriem ir sirdsdarbības traucējumi, nav prospektīvi pētīts. Ja LVEF salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem procentuāli samazinās par ≥ 10 punktiem UN zem 50%, ārstēšana jāatliek un aptuveni 3 nedēļu laikā jāveic atkārtota LVEF novērtēšana. Ja LVEF nav uzlabojusies vai ir vēl vairāk samazinājusies vai ir radusies simptomātiska SSM, nopietni jāapsver iespēja pārtraukt trastuzumaba lietošanu, ja vien ieguvums konkrētam pacientam neatsver risku. Visi šādi pacienti jānosūta uz izmeklēšanu pie kardiologa un jānovēro.

Ja trastuzumaba terapijas laikā rodas simptomātiska sirds mazspēja, tā jāārstē ar standarta zālēm, kuras paredzētas SSM ārstēšanai. Vairumam pacientu, kuriem pivotālajos pētījumos radās SSM vai asimptomātiski sirdsdarbības traucējumi, stāvoklis uzlabojās pēc SSM standarterapijas, lietojot angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitorus vai angiotensīna receptoru blokatoru (ARB) un bēta blokatorus. Vairumam pacientu ar kardioloģiskiem simptomiem un pierādītu klīnisko ieguvumu no ārstēšanas ar trastuzumabu terapija tika turpināta, un papildu klīniskas kardioloģiskās blakusparādības nenovēroja.

Metastātisks krūts vēzis

MKrV gadījumā nedrīkst vienlaicīgi kombinācijā lietot trastuzumabu un antraciklīnus.

Sirdsdarbības traucējumu risks saistībā ar trastuzumaba terapiju ir arī pacientiem ar MKrV, kuri antraciklīnus saņēmuši iepriekš, taču tas ir mazāks nekā trastuzumabu un antraciklīnu vienlaicīgas lietošanas gadījumā.

Agrīns krūts vēzis

Pacientiem ar AKrV sākotnēji veiktie kardioloģiskie izmeklējumi jāatkārto ik pēc 3 mēnešiem ārstēšanas laikā un ik pēc 6 mēnešiem pēc ārstēšanas pārtraukšanas, līdz pagājuši 24 mēneši kopš pēdējās trastuzumaba lietošanas reizes. Pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju ar antraciklīniem, ieteicama arī turpmāka uzraudzība, un izmeklējumi vienu reizi gadā jāveic līdz brīdim, kad pagājuši 5 gadi kopš pēdējās trastuzumaba lietošanas reizes, vai ilgāk, ja novērojama LVEF pastāvīga samazināšanās.

Pacienti, kuriem anamnēzē bija miokarda infarkts (MI), stenokardija, kuru nepieciešams ārstēt, esoša II–IV pakāpes (pēc NYHA klasifikācijas) SSM vai II–IV pakāpes (pēc NYHA klasifikācijas) SSM anamnēzē, LVEF < 55%, cita kardiomiopātija, sirds aritmija, kuru nepieciešams ārstēt, klīniski nozīmīga sirds vārstuļu slimība, vāji kontrolēta hipertensija (pacientiem, kuriem bija ar standartterapijas palīdzību kontrolējama hipertensija bija atļauts piedalīties) un hemodinamiski nozīmīgs izsvīdums perikardā, tika izslēgti no pivotālajiem pētījumiem par trastuzumaba lietošanu AKrV adjuvantā un neoadjuvantā terapijā, tādēļ šādiem pacientiem ārstēšana ar trastuzumabu nav ieteicama.

Adjuvanta terapija

Adjuvantas terapijas gadījumā nedrīkst vienlaicīgi kombinācijā lietot trastuzumabu un antraciklīnus.

Pacientiem ar AKrV gadījumos, kad trastuzumabs bija ordinēts pēc ķīmijterapijas ar antraciklīnu saturošiem līdzekļiem, novēroto simptomātisko un asimptomātisko sirdsdarbības traucējumu sastopamība bija lielāka nekā tad, kad tika ordinētas docetaksela un karboplatīna shēmas bez antraciklīnu grupas līdzekļiem; turklāt gadījumos, kad trastuzumabs bija ordinēts vienlaicīgi ar taksāniem, minētie traucējumi bija izteiktāki nekā tad, kad tas bija ordinēts pēc taksānu lietošanas. Neatkarīgi no izmantotās terapijas shēmas, lielākā daļa simptomātisko sirdsdarbības traucējumu radās pirmo 18 mēnešu laikā. Vienā no trim veiktajiem pivotālajiem pētījumiem (BCIRG006, novērošanas perioda mediāna – 5,5 gadi) pacientiem, kuriem pēc ārstēšanas ar antraciklīniem trastuzumabs bija ordinēts vienlaicīgi ar taksānu, tika novērota nepārtraukta simptomātisku sirdsdarbības traucējumu vai LVEF samazināšanās gadījumu kopējās sastopamības palielināšanās līdz pat 2,37% salīdzinot ar 1% divās kontroles grupās (antraciklīns kopā ar ciklofosfamīdu, kam sekoja taksāns un taksāns, karboplatīns un trastuzumabs).

Četros plašos adjuvantas terapijas pētījumos konstatētie sirdsdarbības traucējumu riska faktori ir lielāks vecums (> 50 gadu), maza sākotnējā LVEF (< 55%) pirms vai pēc paklitaksela lietošanas sākuma, LVEF samazināšanās par 10 – 15 punktiem vai agrāka vai vienlaicīga asinsspiediena pazeminošo zāļu lietošana. Pacientiem, kuri saņēma trastuzumabu pēc adjuvantās ķīmijterapijas beigām, sirdsdarbības traucējumu risks bija saistīts ar lielāku kopējo pirms trastuzumaba lietošanas sākšanas ievadīto antraciklīnu devu un ķermeņa masas indeksu (KMI), kas lielāks par 25 kg/m².

Neoadjuvanta-adjuvanta terapija

Pacientiem ar AKrV, kuriem ir piemērota neoadjuvanta-adjuvanta terapija, trastuzumabu vienlaicīgi ar antraciklīniem jālieto tikai pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju, un tikai ar mazu devu antraciklīnu shēmām, t.i., ja maksimālā kumulatīvā doksorubicīna deva ir 180 mg/m² vai epirubicīna deva ir 360 mg/m².

Ja pacienti neoadjuvantas terapijas ietvaros ir vienlaicīgi ārstēti ar antraciklīniem mazās devās (pilnu kursu) un trastuzumabu, nekādu papildu citotoksisku ķīmijterapiju pēc operācijas nedrīkst nozīmēt. Citos gadījumos par nepieciešamību papildus izmantot citotoksisku ķīmijterapiju jālemj, ņemot vērā individuālos faktorus.

Pieredze trastuzumaba ievadīšanā vienlaicīgi ar zemas devas antraciklīnu saturošu shēmu pašreiz ir ierobežota ar pētījumu MO16432.

Pivotālā pētījumā MO16432, trastuzumabs tika lietots kopā ar neoadjuvantu ķīmijterapiju, kas sastāvēja no trīs doksorubicīna cikliem (kopējā deva bija 180 mg/m²).

Simptomātisku sirdsdarbības traucējumu sastopamība trastuzumaba grupā bija 1,7%.

Klīniskā pieredze, lietojot pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, ir ierobežota.

Ar infūziju saistītas reakcijas (ISR) un paaugstināta jutība

Ir saņemti ziņojumi par nopietnām ar trastuzumaba infūziju saistītām reakcijām: tai skaitā aizdusu, hipotensiju, sēkšanu, hipertensiju, bronhu spazmām, supraventrikulāru tahiaritmiju, samazinātu skābekļa piesātinājumu, anafilaksi, respiratoru distresu, nātreni un angioedēmu tūsku (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šo traucējumu risku var mazināt premedikācija. Vairums šo blakusparādību radās 2,5 stundu laikā pēc pirmās infūzijas uzsākšanas. Ja rodas ar infūziju saistīta reakcija, zāļu ievadīšana jāpārtrauc vai jāsamazina infūzijas ātrums un pacients jānovēro, līdz izzūd visi novērotie simptomi (skatīt 4.2. apakšpunktu). Šos simptomus iespējams novērst ar analgētisko vai pretvīrusu līdzekļu (piemēram, meperidīna vai paracetamola) vai antihistamīna līdzekļu (piemēram, difenhidramīna) palīdzību. Vairumam pacientu simptomi izzuda, un vēlāk tika ievadītas nākamās trastuzumaba infūzijas. Nopietnu reakciju gadījumā veiksmīgi izmantota atbalsta terapija, piemēram, skābeklis, bēta agonisti un kortikosteroīdi. Retos gadījumos šīs reakcijas bijušas saistītas ar klīnisko norisi, kas beigusies letāli. Paaugstināts letālas infūzijas reakcijas risks var būt pacientiem, kuriem ir progresējoša vēža komplikācija un blakusslimību izraisīta aizdusa miera stāvoklī. Tādēļ šo pacientu terapijā trastuzumabu izmantot nedrīkst (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ziņots arī par sākotnēju uzlabošanos, kam seko klīniskā stāvokļa pasliktināšanās, kā arī par aizkavētām reakcijām ar strauju klīnisko pasliktināšanos. Nāve iestājusies dažu stundu un līdz vienas nedēļas laikā pēc infūzijas. Ļoti retos gadījumos infūzijas izraisītas reakcijas un pulmonāli simptomi pacientiem sākušies vairāk nekā sešas stundas pēc trastuzumaba infūzijas uzsākšanas. Pacienti jābrīdina, ka iespējama šāda vēlīna blakusparādību sākšanās, un jānorāda, ka šādu simptomu rašanās gadījumā viņiem jāsaazinās ar savu ārstu.

Plaušu reakcijas

Lietojot trastuzumabu pēc reģistrācijas, ziņots par smagām plaušu reakcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs reakcijas dažkārt ir beigušās letāli. Turklāt ziņots arī par intersticiālu plaušu slimību, tajā skaitā infiltrātiem plaušās, akūtu respiratoru distresa sindromu, pneimoniju, pneimonītu, izsvīdumu pleirā, respiratoru distresu, akūtu plaušu tūsku un elpošanas mazspēju. Ar intersticiālu plaušu slimību saistīti riska faktori ir iepriekš saņemta vai vienlaicīga ārstēšana ar citiem pretvēža līdzekļiem, par kuriem zināms, ka tie rada risku, piemēram, taksāniem, gemcitabīnu, vinorelbīnu un staru terapiju. Šīs reakcijas var rasties kā daļa no infūzijas izraisītas reakcijas vai sākties vēlīni. Pacientiem, kuriem progresējošas ļaundabīgas slimības un blakusslimību dēļ rodas elpas trūkums miera stāvoklī, var būt paaugstināts plaušu blakusparādību risks. Tādēļ šos pacientus nedrīkst ārstēt ar trastuzumabu (skatīt 4.3. apakšpunktu). Jāpievērš uzmanība, vai nerodas pneimonīts, īpaši pacientiem, kuri tiek vienlaicīgi ārstēti ar taksāniem.

Nātrijs

Dazublys katrā devā satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg), tas ir, būtībā nātriju nesatur.

Šīs zāles satur 0,6 mg polisorbāta 20 katrā 150 mg /flakons (21 mg/ml) kas ir līdzvērtīgi 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav Mijiedarbības pētījumi veikti. Klīniski nozīmīga mijiedarbība starp trastuzumabu un klīniskos pētījumos vienlaicīgi lietotām zālēm nav novērota.

Trastuzumaba ietekme uz citu pretaudzēju līdzekļu farmakokinētiku

BO15935 un M77004 pētījumu sievietēm ar HER2 pozitīvu metastātisku krūts vēzi farmakokinētikas dati liecināja, ka paklitaksela un doksorubicīna (un to nozīmīgāko metabolītu – 6- α hidroksilpaklitaksela (POH) un doksorubicinola (DOL)) kopējā iedarbība trastuzumaba klātbūtnē (attiecīgi 8 mg/kg vai 4 mg/kg i.v. piesātinošā deva, kurai seko attiecīgi 6 mg/kg vienu reizi trīs nedēļās i.v. vai 2 mg/kg vienu reizi nedēļā i.v.) nemainījās.

Tomēr trastuzumabs var palielināt viena doksorubicīna metabolīta (7-dezoksi-13 dihidro-doksorubicinona, D7D) kopējo iedarbību. D7D bioloģiskā darbība un šī metabolīta ietekmes palielināšanās klīniskā nozīme nebija skaidra.

JP16003 pētījuma, kas bija vienas grupas trastuzumaba (4 mg/kg i.v. piesātinošā deva un 2 mg/kg nedēļā i.v.) un docetaksela (60 mg/m² i.v.) pētījums japāņietēm ar HER2 pozitīvu metastātisku krūts vēzi, dati liecināja, ka vienlaicīga trastuzumaba lietošana neietekmēja docetaksela vienas devas farmakokinētiku. JP19959 pētījums bija BO18255 (ToGA) apakšpētījums, veikts vīriešu un sieviešu kārtas japāņu pacientiem ar progresējošu kuņģa vēzi, lai pētītu kapecitabīna un cisplatīna farmakokinētiku, tos lietojot kopā ar trastuzumabu vai bez tā. Šī apakšpētījuma rezultāti liecina, ka kapecitabīna bioloģiski aktīvo metabolītu (piemēram, 5-FU) kopējo iedarbību neietekmēja vienlaicīga cisplatīna vai vienlaicīga cisplatīna kopā ar trastuzumabu lietošana. Tomēr paša kapecitabīna koncentrācija un eliminācijas pusperiods palielinājās, to kombinējot ar trastuzumabu. Dati arī liecina, ka vienlaicīga kapecitabīna vai kapecitabīna kopā ar trastuzumabu lietošana neietekmēja cisplatīna farmakokinētiku.

Farmakokinētikas dati no pētījuma H4613g/GO01305, kurā piedalījās pacienti ar metastātisku vai lokāli progresējošu neoperējamu HER2 pozitīvu vēzi liecināja, ka trastuzumabs neietekmē karboplatīna FK.

Pretaudzēju līdzekļu ietekme uz trastuzumaba farmakokinētiku

Salīdzinot simulētu trastuzumaba koncentrāciju serumā pēc trastuzumaba monoterapijas (4 mg/kg piesātinošā deva/2 mg/kg vienu reizi nedēļā i.v.) un japāņietēm ar HER2 pozitīvu metastātisku krūts vēzi (JP16003 pētījums) novēroto koncentrāciju serumā, netika atklāti nekādi pierādījumi par vienlaicīgi lietota docetaksela FK ietekmi uz trastuzumaba farmakokinētiku.

Salīdzinot FK rezultātus divos 2. fāzes pētījumos (BO15935 un M77004) un vienā 3. fāzes pētījumā (H0648g), kuros pacienti tika vienlaicīgi ārstēti ar trastuzumabu un paklitakselu, un divos 2. fāzes pētījumos, kuros trastuzumabu lietoja monoterapijā (W016229 un MO16982) sievietēm ar HER2 pozitīvu metastātisku krūts vēzi, redzams, ka individuālā un vidējā trastuzumaba minimālā koncentrācija serumā bija atšķirīga gan katrā pētījumā, gan starp pētījumiem, taču nebija skaidri izteiktas vienlaicīgi lietotā paklitaksela ietekmes uz trastuzumaba farmakokinētiku. Salīdzinot trastuzumaba FK datus no pētījuma M77004, kurā sievietes ar HER2 pozitīvu MKV vienlaicīgi tika ārstētas ar trastuzumabu, paklitakselu un doksorubicīnu, ar trastuzumaba FK datiem no pētījumiem, kurā trastuzumabu lietoja monoterapijas veidā (H0649g) vai kombinācijā ar antraciklīnu un ciklofosfamīdu vai paklitakselu (pētījums H0648g), nekonstatēja doksorubicīna un paklitaksela ietekmi uz trastuzumaba farmakokinētiku.

Farmakokinētikas dati no pētījuma H4613g/GO01305 liecināja, ka karboplatīns neietekmē

trastuzumaba FK.

Vienlaicīga anastrozola lietošana neietekmēja trastuzumaba farmakokinētiku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka ārstēšanas laikā ar trastuzumabu un 7 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas izmantot efektīvus kontracepcijas līdzekļus (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Grūtniecība

Reprodukcijas pētījumi tika veikti ar *Cynomolgus* sugas pērtiķiem, lietojot pat 25 reizes lielākas devas nekā trastuzumaba intravenozās zāļu formas nedēļas balstdeva (2 mg/kg) cilvēkam, un tajos neatklāja auglības pavājināšanos vai kaitīgu ietekmi uz augli. Novēroja, ka trastuzumabs šķērso placentu agrīnā (20 – 50 grūtniecības dienā) un vēlīnā (120 – 150 grūtniecības dienā) augļa attīstības periodā. Nav zināms, vai trastuzumabs var ietekmēt reproduktīvo spēju. Tā kā dzīvnieku reprodukcijas pētījumu rezultāti nevar vienmēr prognozēt cilvēku atbildes reakciju, jāizvairās no trastuzumaba lietošanas grūtniecības laikā, ja vien gaidāmais ieguvums mātei no terapijas neattaisno iespējamo risku auglim.

Pēcregistrācijas uzraudzības laikā, grūtniecēm, kuras saņēmušas trastuzumabu, ziņots par augļa nieru augšanas un/vai funkciju traucējumu gadījumiem saistībā ar oligohidramniju dažreiz saistītiem ar letālu plaušu hipoplāziju auglim. Sievietēm, kurām iestājas grūtniecība, jāpaskaidro iespējamais kaitējums auglim. Ja grūtniece tiek ārstēta ar trastuzumabu vai, ja pacientei iestājas grūtniecība trastuzumaba lietošanas laikā vai 7 mēnešu laikā pēc trastuzumaba pēdējās devas lietošanas, vēlams stingra multidisciplināras komandas uzraudzība.

Barošana ar krūti

Pētījumā ar *Cynomolgus* sugas pērtiķiem, grūsnības periodā no 120. līdz 150. dienai lietojot 25 reizes lielākas devas nekā trastuzumaba intravenozās zāļu formas nedēļas balstdeva (2 mg/kg) cilvēkam, konstatēja, ka trastuzumabs izdalās mātes pienā pēc atnešanās. Pakļaušana zāļu iedarbībai *in utero* un trastuzumaba klātbūtne jaundzimušu pērtiķu serumā neizraisīja kaitīgu ietekmi uz to augšanu vai attīstību no dzimšanas līdz 1 mēneša vecumam. Nav zināms, vai cilvēkam trastuzumabs izdalās mātes pienā. Tā kā cilvēka IgG1 izdalās mātes pienā, un zāļu iespējamā kaitīgā ietekme uz zīdaiņiem nav zināma, sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti trastuzumaba terapijas laikā un 7 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas.

Fertilitāte

Dati par fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dzūblys nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšanas laikā ar trastuzumabu var rasties reibonis un miegainība (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuriem radušies ar infūziju saistīti simptomi (skatīt 4.4. apakšpunktu), jāiesaka izvairīties no transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas, kamēr simptomi nav izzuduši.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Līdz šim nopietnākās un/vai biežāk ziņotās ar trastuzumaba intravenozi ievadāmo formu lietošanu saistītas blakusparādības ir sirdsdarbības traucējumi, ar infūziju saistītas reakcijas, hematotoksicitāte

(īpaši neitropēnija), infekcijas un nevēlamās blakusparādības plaušās.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Šajā apakšpunktā izmantots šāds sastopamības biežuma iedalījums: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/1\,0000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/1\,0000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1 tabulā norādītas blakusparādības, par kurām ziņots saistībā ar intravenozu trastuzumaba monoterapiju vai lietošanu kombinācijā ar ķīmijterapiju pivotālos pētījumos un pēcreģistrācijas apstākļos.

Norādītais blakusparādību biežums pamatojas uz lielāko procentuālo biežumu, par kādu ziņots pivotālos pētījumos. Pēcreģistrācijas periodā ziņotās blakusparādības ir arī iekļautas 1 tabulā.

1 tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pivotālos klīniskajos pētījumos un pēc zāļu reģistrācijas, lietojot intravenozi ievadāmo trastuzumabu monoterapijā vai kombinācijā ar ķīmijterapiju (n = 8 386)

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Infekcija	Ļoti bieži
	Nazofaringīts	Ļoti bieži
	Neitropēniska sepse	Bieži
	Cistīts	Bieži
	Gripa	Bieži
	Sinusīts	Bieži
	Ādas infekcija	Bieži
	Rinīts	Bieži
	Augšējo elpceļu infekcija	Bieži
	Urīnceļu infekcija	Bieži
	Faringīts	Bieži
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Ļaundabīga audzēja progresēšana	Nav zināms
	Jaunveidojuma progresēšana	Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Febrilā neitropēnija	Ļoti bieži
	Anēmija	Ļoti bieži
	Neitropēnija	Ļoti bieži
	Samazināts leukocītu skaits/leikopēnija	Ļoti bieži
	Trombocitopēnija	Ļoti bieži
	Hipoprotrombinēmija	Nav zināms
	Imūnā trombocitopēnija	Nav zināms
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība	Bieži
	+Anafilaktiska reakcija	Reti
	+Anafilaktiskais šoks	Reti
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ķermeņa masa/novājšana	Ļoti bieži
	Anoreksija	Ļoti bieži
	Audzēja sabrukšanas sindroms	Nav zināms
	Hiperkaliēmija	Nav zināms
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Ļoti bieži
	Trauksme	Bieži
	Depresija	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	¹ Trīce	Ļoti bieži
	Reibonis	Ļoti bieži
	Galvassāpes	Ļoti bieži
	Parestēzija	Ļoti bieži
	Disgeizija	Ļoti bieži
	Perifērā neiropātija	Bieži
	Hipertonija	Bieži

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevelamā blakusparādība	Biežums
	Miegainība	Bieži
Acu bojājumi	Konjunktivīts	Ļoti bieži
	Pastiprināta asarošana	Ļoti bieži
	Sausas acis	Bieži
	Papillas tūska	Nav zināms
	Tīklenes asiņošana	Nav zināms
Ausu un labirinta bojājumi	Kurlums	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	¹ Pazemināts asinsspiediens	Ļoti bieži
	¹ Paaugstināts asinsspiediens	Ļoti bieži
	¹ Neregulāra sirdsdarbība	Ļoti bieži
	¹ Sirds plandīšanās	Ļoti bieži
	Samazināta izsviedes frakcija*	Ļoti bieži
	+Sirds mazspēja (sastrēguma)	Bieži
	+ ¹ Supraventrikulāra tahiaritmija	Bieži
	Kardiomiopātija	Bieži
	¹ Sirdsklauves	Bieži
	Izsvīdums perikardā	Retāk
	Kardiogēns šoks	Nav zināms
	Galopa ritms	Nav zināms
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Karstuma viļņi	Ļoti bieži
	+ ¹ Hipotensija	Bieži
	Vazodilatācija	Bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	+* Aizdusa	Ļoti bieži
	Klepus	Ļoti bieži
	Deguna asiņošana	Ļoti bieži
	Rinoreja	Ļoti bieži
	+Pneimonija	Bieži
	Astma	Bieži
	Plaušu bojājumi	Bieži
	+Izsvīdums pleirā	Bieži
	+ ¹ Sēkšana	Retāk
	Pneimonīts	Retāk
	+Plaušu fibroze	Nav zināms
	+Respirators distress	Nav zināms
	+Elpošanas mazspēja	Nav zināms
	+ Plaušu infiltrāts	Nav zināms
	+Akūta plaušu tūska	Nav zināms
	+Akūts respiratorā distresa sindroms	Nav zināms
	+ Bronhu spazmas	Nav zināms
	+Hipoksija	Nav zināms
	+ Samazināts skābekļa piesātinājums	Nav zināms
	Balsenes tūska	Nav zināms
	Ortopnoja	Nav zināms
	Plaušu tūska	Nav zināms
	Intersticiāla plaušu slimība	Nav zināms
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži
	Vemšana	Ļoti bieži
	Slikta dūša	Ļoti bieži
	¹ Lūpu pietūkums	Ļoti bieži
	Sāpes vēderā	Ļoti bieži
	Dispepsija	Ļoti bieži
	Aizcietējums	Ļoti bieži
	Stomatīts	Ļoti bieži
	Hemoroīdi	Bieži
	Sausa mute	Bieži
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Hepatocelulārs bojājums	Bieži
	Hepatīts	Bieži
	Aknu jutīgums	Bieži

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Ādas un zemādas audu bojājumi	Dzelte	Reti
	Eritēma	Ļoti bieži
	Izsitumi	Ļoti bieži
	¹ Sejas tūska	Ļoti bieži
	Alopēcija	Ļoti bieži
	Nagu bojājumi	Ļoti bieži
	Plaukstu-pēdu eritrodizestēzijas sindroms	Ļoti bieži
	Pinnes	Bieži
	Sausa āda	Bieži
	Ekhimoze	Bieži
	Hiperhidroze	Bieži
	Makulopapulozi izsitumi	Bieži
	Nieze	Bieži
	Onihoklāze	Bieži
	Dermaīts	Bieži
	Nātrene	Retāk
	Angioedēma	Nav zināms
Skeleta un muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija	Ļoti bieži
	¹ Muskuļu stīvums	Ļoti bieži
	Mialģija	Ļoti bieži
	Artrīts	Bieži
	Muguras sāpes	Bieži
	Kaulu sāpes	Bieži
	Muskuļu spazmas	Bieži
	Kakla sāpes	Bieži
	Sāpes ekstremitātēs	Bieži
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Nieru darbības traucējumi	Bieži
	Membranozs glomerulonefrīts	Nav zināms
	Glomerulonefropātija	Nav zināms
	Nieru mazspēja	Nav zināms
Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā	Oligohidramnijs	Nav zināms
	Nieru hipoplāzija	Nav zināms
	Plaušu hipoplāzija	Nav zināms
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Krūšu iekaisums/mastīts	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija	Ļoti bieži
	Sāpes krūtīs	Ļoti bieži
	Drebuļi	Ļoti bieži
	Nogurums	Ļoti bieži
	Gripai līdzīgi simptomi	Ļoti bieži
	Ar infūziju saistīta reakcija	Ļoti bieži
	Sāpes	Ļoti bieži
	Drudzis	Ļoti bieži
	Ģlotādas iekaisums	Ļoti bieži
	Perifēra tūska	Ļoti bieži
	Savārgums	Bieži
	Tūska	Bieži
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Sasitums	Bieži

+ Norādītas blakusparādības, par kurām ziņots saistībā ar letālu iznākumu.

¹ Norādītas blakusparādības, par kurām ziņots galvenokārt saistībā ar reakcijām pret infūziju. Šīm blakusparādībām specifiskais procentuālais biežums nav pieejams.

* Novērota kombinētas terapijas laikā pēc antraciklīnu lietošanas un lietojot kombinācijā ar taksāniem.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Sirdsdarbības traucējumi

Sastrēguma sirds mazspēja (II – IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) ir bieža blakusparādība, kas

saistīta ar trastuzumaba lietošanu un tikusi saistīta ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ar trastuzumabu ārstētajiem pacientiem ir novērotas sirdsdarbības traucējumu pazīmes un simptomi, piemēram, elpas trūkums, ortopnoja, klepus pastiprināšanās, plaušu tūska, S3 galopa ritms vai samazināta kambaru izviedes frakcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Trīs pivotālos klīniskos pētījumos par adjuvantu trastuzumaba lietošanu kombinācijā ar ķīmijterapiju 3/4. smaguma pakāpes sirdsdarbības traucējumu (jo īpaši simptomātiskas sastrēguma sirds mazspējas) gadījumu sastopamība bija līdzīga tai, kāda novērota pacientiem, kuri saņēma tikai ķīmijterapiju (t.i., nesaņēma trastuzumabu) un pacientiem, kuriem trastuzumabs bija lietots pēc taksāna (0,3 – 0,4%). Pacientiem, kuri trastuzumabu saņēma vienlaicīgi ar taksānu, šī sastopamība bija vislielākā (2,0%). Pieredze par vienlaicīgu trastuzumaba lietošanu ar antraciklīna mazu devu shēmu neoadjuvantas terapijas ietvaros ir ierobežota (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja trastuzumabu ievadīja pēc adjuvantas ķīmijterapijas pabeigšanas, III – IV pakāpes sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas novēroja 0,6% pacientu viena gada grupā pēc vidēji 12 mēnešu novērošanas. Pētījumā BO16348 pēc vidēji 8 gadu novērošanas smagas SSM (III vai IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) sastopamība trastuzumaba 1 gada terapijas grupā bija 0,8%, un vieglas simptomātiskas un asimptomātiskas kreisā kambara disfunkcijas rādītājs bija 4,6%.

Smaga SSM (ko definēja kā vismaz divas secīgi iegūtas *LVEF* vērtības $\geq 50\%$ pēc gadījuma) bija atgriezeniska 71,4% ar trastuzumabu ārstēto pacientu. Viegla simptomātiska vai asimptomātiska kreisā kambara disfunkcija bija atgriezeniska 79,5% pacientu. Aptuveni 17% ar sirdsdarbības traucējumiem saistīto gadījumu konstatēja pēc trastuzumaba terapijas beigām.

Pivotālos metastātiska vēža ārstēšanas pētījumos pēc intravenozi ievadīta trastuzumaba un paklitaksela kombinācijas lietošanas sirdsdarbības traucējumu sastopamība bija 9 – 12% salīdzinājumā ar 1 – 4% paklitaksela monoterapijas gadījumā. Monoterapijas gadījumā šī sastopamība bija 6 – 9%. Augstāko sirdsdarbības traucējumu rādītāju (27%) novēroja pacientiem, kuri trastuzumabu saņēma vienlaicīgi ar antraciklīnu/ciklofosfamīdu, un ievērojami biežāk nekā pacientiem, kuri saņēma tikai antraciklīnu/ciklofosfamīdu (7 – 10%). Nākamajā pētījumā, kura laikā tika prospektīvi uzraudzīta sirdsdarbība, trastuzumabu un docetakselu saņēmušajiem pacientiem simptomātiskas SSM sastopamība bija 2,2%, salīdzinot ar 0% pacientiem, kuri docetakselu bija saņēmuši monoterapijas veidā. Vairumam (79%) pacientu, kuriem šajos pētījumos radās sirdsdarbības traucējumi, stāvoklis uzlabojās pēc SSM standartterapijas.

Infūzijas izraisītas reakcijas, alerģijai līdzīgas reakcijas un paaugstināta jutība

Aprēķināts, ka aptuveni 40% trastuzumaba terapiju saņēmušo pacientu, radies kāda veida ar infūziju saistīta reakcija. Taču vairums ar infūziju saistīto reakciju pēc intensitātes ir vieglas vai vidēji smagas (NCI-CTC novērtēšanas sistēma), un tām raksturīga tendence rasties terapijas sākumposmā, t.i., pirmās, otrās un trešās infūzijas laikā, bet nākamo infūziju laikā to biežums mazinās. Reakcijas ietvēra drebuļus, drudzi, aizdusu, hipotensiju, sēkšanu, bronhu spazmas, tahikardiju, samazinātu asiņu piesātinājumu ar skābekli, respiratoru distresu, izsitumus, sliktu dūšu, vemšanu un galvassāpes (skatīt 4.4. apakšpunktu). Dažādos pētījumos ar infūziju saistīto visu smaguma pakāpju reakciju sastopamība atšķīrās atkarībā no indikācijas, datu apkopošanas metodes un tā, vai trastuzumabu lietoja vienlaicīgi ar ķīmijterapiju vai monoterapijas veidā.

Parasti pirmās vai otrās trastuzumaba infūzijas laikā var rasties smagas anafilaktiskas reakcijas, kuru gadījumā nepieciešama neatliekama papildu terapija (skatīt 4.4. apakšpunktu), un tās ir bijušas saistītas ar letālu iznākumu.

Atsevišķos gadījumos ir novērotas anafilaktoīdas reakcijas.

Hematotoksicitāte

Ļoti bieži radās febrilā neitropēnija, leikopēnija, anēmija, trombocitopēnija un neitropēnija. Hipoprotrombinēmijas biežums nav zināms. Neitropēnijas risks var būt nedaudz augstāks, ja

trastuzumabu nozīmē kopā ar docetakselu pēc ārstēšanas ar antraciklīniem.

Plaušu reakcijas

Trastuzumaba lietošanas laikā rodas smagas plaušu blakusparādības, un tās ir bijušas saistītas ar letālu iznākumu. Tās ir, bet ne tikai, infiltrāts plaušās, akūts respiratorā distresa sindroms, pneimonija, pneimonīts, izsvīdums pleiras telpā, respirators distress, akūta plaušu tūska un elpošanas mazspēja (skatīt 4.4.apakšpunktu).

Sīkāka informācija par riska mazināšanas pasākumiem, kas atbilst ES Riskvadības plānam, ir sniegta 4.4.apakšpunktā Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā.

Imūngenitāte

Neoadjuvantas-adjuvantas EBC pētījumā (BO22227) ar novērošanas mediānu vairāk par 70 mēnešiem 10,1% (30/296) pacientu, kuri saņēma intravenozo trastuzumabu, izveidojās antivielas pret trastuzumabu. Pēc sākotnējā izmeklējuma ņemtajos paraugos neitralizējošas antivielas pret trastuzumabu atklāja 2 no 30 pacientiem grupā, kurā lietoja trastuzumaba intravenozo zāļu formu.

Šo antivielu klīniskā nozīme nav zināma. Anti-trastuzumaba antivielas neietekmēja intravenozā trastuzumaba farmakokinētiku, efektivitāti (kas noteikta pēc patoloģijas pilnīgas atbildes reakcijas [*pathological Complete Response* – pCR], dzīvildzes bez notikuma [*event free survival* – EFS]) un drošuma, kas noteikts pēc reakciju, kas saistīts ar zāļu ievadīšanu (ISR), rašanās. Imūngenitātes dati saistībā ar trastuzumaba lietošanu kuņģa vēža ārstēšanai nav pieejami.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā** minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem cilvēkam veiktos klīniskos pētījumos. Klīniskajos pētījumos, lietojot trastuzumabu monoterapijā, neizmantoja par 10 mg/kg lielākas vienreizējas devas; klīniskajā pētījumā pacientiem ar metastātisku kuņģa vēzi ir pētīta 10 mg/kg balstdevas lietošana vienu reizi trijās nedēļās pēc tam, kad ir ievadīta 8 mg/kg piesātinoša deva. Līdz šim līmenim devas panesa labi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas, ATĶ kods L01FD01

Trastuzumabs ir rekombinanta humanizēta IgG1 monoklonāla antiViela pret cilvēka epidermālā augšanas faktora receptoru 2 (HER2). Pārmērīga HER2 ekspresija novērota 20 – 30% primāru krūts vēžu. Pozitīva HER2 biežuma pētījumi kuņģa vēža (KV) gadījumā, izmantojot imūnhistoķīmisku (IHĶ) izmeklēšanu un fluorescences *in situ* hibridizācijas (FISH) vai hromogēniskās *in situ* hibridizācijas (CISH) metodi, liecina, ka pozitīva HER2 biežums plaši atšķiras no 6,8% līdz 34%, izmantojot IHĶ, un 7,1% līdz 42,6%, izmantojot FISH. Pētījumi liecina, ka pacientiem, kuru krūts vēzim ir pārmērīga HER2 ekspresija, saīsinās dzīvildze bez slimības izpausmēm, salīdzinot ar pacientiem, kuru audzējiem nav pārmērīgas HER2 ekspresijas. Receptora ekstracelulārā daļa (ECD, p105) var nokļūt asinsritē, un to var noteikt seruma paraugos.

Darbības mehānisms

Trastuzumabs ar izteiktu afinitāti un specifiskumu saistās pie IV apakšdomēna, HER2 ekstracelulārā domēna jukstamembrānas apvidus. Trastuzumabs, saistoties pie HER2, nomāc no ligandiem neatkarīgu HER2 signālu pārvadi un novērš šī ekstracelulārā domēna proteolītisku šķelšanos, kas ir HER2 aktivācijas mehānisms. Tādējādi gan *in vitro* raudzēs, gan pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka trastuzumabs nomāc to cilvēka audzēju šūnu proliferāciju, kam ir pārmērīga HER2 ekspresija. Turklāt trastuzumabs ir spēcīgs antivielu atkarīgās šūnu mediētās citotoksicitātes (AAŠC) mediators. *In vitro* pierādīts, ka trastuzumaba mediēta AAŠC veiksmīgāk izpaužas pret vēža šūnām ar pārmērīgu HER2 ekspresiju, salīdzinot ar vēža šūnām, kurām nav pārmērīgas HER2 ekspresijas.

HER2 pārmērīgas ekspresijas vai HER2 gēna kopiju skaita palielināšanās noteikšana *HER2 pārmērīgas ekspresijas un HER2 gēna kopiju skaita palielināšanās noteikšana krūts vēža gadījumā*

Trastuzumabu drīkst lietot tikai tiem pacientiem, kuriem ir audzēji ar pārmērīgu HER2 ekspresiju vai palielinātu HER2 gēna kopiju skaitu, kas noteikta ar precīzu un apstiprinātu pārbaudi. HER2 pārmērīga ekspresija jānosaka, lietojot fiksētu audzēju bloku imūnhistoķīmiskus (IHK) izmeklējumus (skatīt 4.4. apakšpunktu). HER2 gēna kopiju skaita palielināšanās jānosaka, lietojot fluorescences *in situ* hibridizācijas (FISH) vai hromogēniskās *in situ* hibridizācijas (CISH) metodi, vai fiksētu audzēju bloku izmeklējumus. Pacienti ir piemēroti ārstēšanai ar trastuzumabu, ja viņiem ir pārmērīga HER2 ekspresija, kas imūnhistoķīmiski novērtēta ar 3+ pakāpi, vai pozitīvs FISH vai CISH rezultāts.

Lai iegūtu precīzus un izmantojamus rezultātus, izmeklēšana jāveic specializētās laboratorijās, kas var nodrošināt izmeklēšanas procedūru validēšanu.

Imūnhistoķīmiski krāsoto preparātu vērtēšanas sistēma ir aprakstīta 2 tabulā.

2 tabula. Ieteicamā imūnhistoķīmiski krāsoto preparātu vērtēšanas sistēma krūts vēža gadījumā

Rezultāts	Preparāta krāsojums	HER2 pārmērīgas ekspresijas novērtējums
0	Iekrāsošanas nenovēro vai membrānu iekrāsošanas konstatē < 10% audzēja šūnu	Negatīva
1+	Vāju/ tikko manāmu membrānu iekrāsošanas konstatē > 10% audzēja šūnu. Iekrāsojas tikai daļa šūnas membrānas	Negatīva
2+	Vāji vai vidēji izteiktu pilnībā iekrāsotu membrānu konstatē > 10% audzēja šūnu	Apšaubāma
3+	Stipri pilnībā iekrāsotu membrānu konstatē > 10% audzēja šūnu	Pozitīva

Parasti FISH rezultāts tiek uzskatīts par pozitīvu, ja HER2 gēna kopiju skaita uz audzēja šūnu un 17. hromosomas kopiju skaita proporcija ir lielāka vai vienāda ar 2 vai ja ir vairāk nekā četras HER2 gēna kopijas uz audzēja šūnu, ja kontrolei netiek izmantota 17. hromosoma.

Parasti CISH rezultāts tiek uzskatīts par pozitīvu, ja vairāk nekā 50% audzēja šūnu ir vairāk nekā piecas HER2 gēna kopijas uz kodolu.

Izsmeļošu informāciju par izmeklējumu veikšanu un rezultātu interpretēšanu, lūdzu, meklējiet sertificētu FISH un CISH testu lietošanas instrukcijās. Var izmantot arī oficiālos ieteikumus par HER2 testēšanu.

Izmantojot jebkuru citu metodi HER2 proteīna vai gēna ekspresijas novērtēšanai, analīzes jāveic tikai tajās laboratorijās, kas nodrošina sertificētu metožu atbilstošu un prasmīgu lietošanu. Šīm metodēm jābūt pietiekami precīzām un akurātām, lai pierādītu HER2 pārmērīgu ekspresiju un atšķirtu vidēji izteiktu (atbilst 2+) un stipru (atbilst 3+) HER2 pārmērīgu ekspresiju.

HER2 pārmērīgas ekspresijas un HER2 gēna kopiju skaita palielināšanās noteikšana kuņģa vēža

gadījumā

HER2 pārmērīgas ekspresijas un HER2 gēna kopiju skaita palielināšanās noteikšanai drīkst izmantot tikai precīzu un validētu analīzes metodi. IHĶ izmeklēšana ieteikta par pirmo testēšanas metodi un gadījumos, kad jānosaka arī HER2 gēna kopiju skaita palielināšanās, jāizmanto vai nu ar sudrabu pastiprinātu hibridizāciju *in situ* (SISH) vai FISH metodi. Tomēr ir ieteicama SISH tehnoloģija, lai būtu iespējams paralēli noteikt audzēja histoloģiju un morfoloģiju. Lai nodrošinātu testēšanas procedūru validāciju un iegūtu precīzus un atkārtojamus rezultātus, HER2 testēšana jāveic laboratorijās ar apmācītu personālu. Pilnīgas instrukcijas par analītisko metožu iespējām un iegūto rezultātu interpretāciju skatīt HER2 testam pievienotajā lietošanas instrukcijā.

ToGA (BO18255) pētījumā pacienti, kuru audzējs bija vai nu IHĶ3+, vai FISH pozitīvs, tika uzskatīti par HER2 pozitīviem un tādējādi iekļauti pētījumā. Pamatojoties uz klīniskā pētījuma rezultātiem, labvēlīga ietekme bija ierobežota pacientiem ar vislielāko HER2 olbaltumvielas pārmērīgu ekspresiju, ko raksturo 3+ punkti IHĶ izmeklēšanā vai 2+ punkti IHĶ un pozitīvs FISH rezultāts.

Metožu salīdzināšanas pētījumā (pētījuma D008548) ar SISH un FISH metodēm nosakot HER2 gēna kopiju skaita palielināšanos pacientiem ar kuņģa vēzi, tika novērota augsta atbilstības pakāpe (> 95%).

Pārmērīga HER2 ekspresija jākonstatē, izmantojot imūnhistoķīmisku (IHĶ) metodi, kuras pamatā ir fiksētu audzēja bloku vērtējums; HER2 gēna kopiju skaita palielināšanās jākonstatē, izmantojot, piemēram, fiksētu audzēju bloku SISH vai FISH hibridizāciju *in situ*.

Ieteicamā punktu sistēma, vērtējot IHĶ krāsojuma veidus, ir aprakstīta 3 tabulā.

3 tabula. Ieteicamā imūnhistoķīmiski krāsoto preparātu vērtēšanas sistēma kuņģa vēža gadījumā

Pakāpe	Ķirurģisks paraugs – preparāta krāsojums	Biopsijas paraugs – preparāta krāsojums	HER2 pārmērīgas ekspresijas novērtējums
0	Iekrāsošanos nenovēro vai reaģē < 10% audzēja šūnu membrānu	Nereaģē vai nav membrānu reakcija nevienā audzēja šūnā	Negatīvs
1+	Vāja/minimāli manāma $\geq 10\%$ audzēja šūnu membrānu reakcija; reaģē tikai daļa šūnu membrānas	Audzēja šūnu grupa ar vāju/minimāli manāmu šūnu membrānu reakciju neatkarīgi no iekrāsoto audzēja šūnu daļas	Negatīvs
2+	Vāja vai vidēji izteikta pilnīga, bazolaterāla vai laterāla membrānu reakcija $\geq 10\%$ audzēja šūnu	Audzēja šūnu grupa ar vāju vai vidēji izteiktu pilnīgu, bazolaterālu vai laterālu membrānu reakciju neatkarīgi no iekrāsoto audzēja šūnu daļas	Apšaubāms
3+	Spēcīga pilnīga, bazolaterāla vai laterāla membrānu reakcija $\geq 10\%$ audzēja šūnu	Audzēja šūnu grupa ar spēcīgu pilnīgu, bazolaterālu vai laterālu membrānu reakciju neatkarīgi no iekrāsoto audzēja šūnu daļas	Pozitīvs

Parasti SISH vai FISH par pozitīviem uzskata tad, ja HER2 gēna kopiju skaita vienā audzēja šūnā un 17. hromosomas kopiju skaita attiecība ir lielāka par vai vienāda ar 2.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Metastātisks krūts vēzis

Klīniskos pētījumos trastuzumabs tika lietots monoterapijas veidā pacientiem ar MKrV, kuru audzēja šūnām konstatēja pārmērīgu HER2 ekspresiju un kuru metastātiskā slimība tika neveiksmīgi ārstēta ar vienu vai vairākiem ķīmijterapijas kursiem (trastuzumaba monoterapija).

Trastuzumabs tika lietots arī kombinācijā ar paklitakselu vai docetakselu, lai ārstētu pacientus, kuri

metastātiska audzēja ārstēšanai nebija saņēmuši ķīmijterapiju. Pacientus, kuri iepriekš bija saņēmuši antraciklīnu saturošu adjuvantu ķīmijterapiju, ārstēja ar paklitakselu (175 mg/m² ievadīja 3 stundu ilgas infūzijas veidā) kopā ar trastuzumabu vai bez tā. Pivotalā pētījumā ar docetakselu (100 mg/m² 1 stundu ilgas infūzijas veidā) kopā ar trastuzumabu vai bez tā 60% pacientu iepriekš bija saņēmuši antraciklīnu saturošu adjuvantu ķīmijterapiju. Pacientus ar trastuzumabu ārstēja līdz slimības progresēšanai.

Trastuzumaba efektivitāte kombinācijā ar paklitakselu pacientiem, kuri iepriekš nesaņēma adjuvantu antraciklīna terapiju, nav pētīta. Trastuzumaba un docetaksela terapija pacientiem bija efektīva neatkarīgi no iepriekšējās adjuvantas antraciklīnu terapijas saņemšanas.

Lai noteiktu pacientu piemērotību, pivotālos trastuzumaba monoterapijas un trastuzumaba un paklitaksela kombinētas terapijas klīniskos pētījumos HER2 pārmērīgas ekspresijas noteikšanai izmantoja imūnhistoķīmiskas krāsošanas metodi krūts vēža fiksētā materiālā, lietojot peles monoklonālās antivielas CB11 un 4D5. Audi tika fiksēti ar formalīnu vai Buina (*Bouin*) fiksācijas šķīdumu. Šo klīnisko pētījumu izmeklēšanas daļu veica centrālā laboratorijā, izmantojot 0 līdz 3+ novērtēšanas skalu. Pacienti, kuriem krāsošanas rezultāts bija 2+ vai 3+, tika iekļauti pētījumā, bet tie, kuriem krāsošanas rezultāts bija 0 vai 1+, tika izslēgti no pētījuma. Vairāk nekā 70% pētījumā iekļauto pacientu noteica 3+ pārmērīgu ekspresiju. Dati liecina, ka labvēlīgā iedarbība bija izteiktāka pacientiem, kuriem ir augstāks HER2 pārmērīgas ekspresijas līmenis (3+).

Galvenā metode, ko izmantoja pozitīvas HER2 noteikšanai pivotālā docetaksela pētījumā kombinācijā ar trastuzumabu vai bez tā, bija imūnhistoķīmija (IHK). Mazāko pacientu daļu pārbaudīja, izmantojot *in situ* fluorescences hibridizāciju (ISFH). 87% šajā pētījumā iekļauto pacientu bija IHK3+ pozitīva slimība un 95% iekļauto pacientu bija IHK3+ un/vai ISFH pozitīva slimība.

Lietošana vienu reizi nedēļā metastātiska krūts vēža gadījumā

Monoterapijas un kombinētas terapijas pētījumos iegūtie efektivitātes rezultāti ir apkopoti 4 tabulā.

4 tabula. Monoterapijas un kombinētas terapijas pētījumu efektivitātes rezultāti

Rādītājs	Monoterapija			Kombinēta terapija	
	Trastuzumabs ¹	Trastuzumabs + paklitaksels ²	Paklitaksels ²	Trastuzumabs + docetaksels ³	Docetaksels ³
	N = 172	N = 68	N = 77	N = 92	N = 94
Atbildes reakcijas rādītājs (95% TI)	18% (13 – 25)	49% (36 – 61)	17% (9 – 27)	61% (50 – 71)	34% (25 – 45)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna (mēneši) (95% TI)	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)
TTP mediāna (mēneši) (95% TI)	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)
Dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)	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)

TTP = *time to progression* (laiks līdz progresēšanai); “ne” norāda, ka to nevar novērtēt vai tas vēl nav sasniegts.

¹. Pētījums H0649g: IHK3+ pacientu apakšgrupa.

². Pētījums H0648g: IHK3+ pacientu apakšgrupa.

³. Pētījums M77001: pilnas analīzes kopa (*intent-to-treat*, pacienti, kurus paredzēts ārstēt), 24 mēnešu rezultāti.

Kombinēta ārstēšana ar trastuzumabu un anastrozolu

Trastuzumabs pētīts kombinācijā ar anastrozolu pirmās izvēles ārstēšanai MKrV gadījumā ar HER2 pārmērīgu ekspresiju, hormonreceptoru (piemēram, estrogēna receptoru (ER) un/vai progesterona receptoru (PR)) pozitīvām pacientēm pēc menopauzes. Dzīvildze bez slimības progresēšanas divkāršojās trastuzumaba un anastrozola grupā, salīdzinot ar anastrozolu (4,8 mēneši, salīdzinot ar 2,4 mēnešiem Attiecībā uz citiem rādītājiem kombinācijai novēroja vispārējās atbildes reakcijas (16,5%, salīdzinot ar 6,7%); klīniskā ieguvuma rādītāja (42,7%, salīdzinot ar 27,9%); laika līdz slimības

progresēšanai (4,8 mēneši, salīdzinot ar 2,4 mēnešiem) uzlabošanos. Laika līdz atbildes reakcijai un atbildes reakcijas ilguma atšķirības starp grupām neatklāja. Pacienti kombinācijas grupā kopējās dzīvildzes mediāna pagarinājās līdz 4,6 mēnešiem. Atšķirība nebija statistiski nozīmīga, lai gan vairāk nekā puse pacientu, kas bija anastrozola monoterapijas grupā, pārgāja uz trastuzumaba lietošanas shēmu pēc slimības progresēšanas.

Lietošana vienu reizi trīs nedēļās metastātiska krūts vēža gadījumā

Nesalīdzinošos monoterapijas un kombinētas terapijas pētījumos iegūtie efektivitātes rezultāti ir apkopoti 5 tabulā.

5 tabula. Nesalīdzinošu monoterapijas un kombinētās terapijas pētījumu efektivitātes rezultāti

Rādītājs	Monoterapija		Kombinēta terapija	
	Trastuzumabs ¹ N = 105	Trastuzumabs ² N = 72	Trastuzumabs + paklitaksels ³ N = 32	Trastuzumaba + docetaksels ⁴ N = 110
Atbildes reakcijas rādītājs (95% TI)	24% (15 - 35)	27% (14 - 43)	59% (41 - 76)	73% (63 - 81)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna (mēneši) (95% TI)	10,1 (2,8 - 35,6)	7,9 (2,1 - 18,8)	10,5 (1,8 - 21)	13,4 (2,1 - 55,1)
TTP mediāna (mēneši) (95% TI)	3,4 (2,8 - 4,1)	7,7 (4,2 - 8,3)	12,2 (6,2 - ne)	13,6 (11 - 16)
Vidējā dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)	ne	Ne	ne	47,3 (32 - ne)

TTP = *time to progression* (laiks līdz progresēšanai); "ne" norāda, ka to nevar novērtēt vai tas vēl nav sasniegts.

1. Pētījums WO16229: piesātinošā deva 8 mg/kg, pēc tam 6 mg/kg vienu reizi 3 nedēļās.

2. Pētījums MO16982: piesātinošā deva 6 mg/kg vienu reizi nedēļā x 3; pēc tam 6 mg/kg vienu reizi 3 nedēļās.

3. Pētījums BO15935.

4. Pētījums MO16419.

Progresēšanas vietas

Ar trastuzumaba un paklitaksela kombināciju ārstētiem pacientiem progresēšanas biežums aknās bija nozīmīgi mazāks nekā lietojot paklitaksela monoterapiju (21,8%, salīdzinot ar 45,7%; $p = 0,004$). Vairāk ar trastuzumaba un paklitaksela ārstēto pacientu slimība progresēja centrālajā nervu sistēmā nekā tiem, kuri tika ārstēti ar paklitaksela monoterapiju (12,6%, salīdzinot ar 6,5%; $p = 0,377$).

Agrīns krūts vēzis (adjuvanta terapija)

Saskaņā ar definīciju agrīns krūts vēzis ir nemetastātiska primāri invazīva krūts karcinoma. Adjuvantā terapijā trastuzumabs tika pētīts četros plašos daudzcentru, randomizētos pētījumos:

- pētījums BO16348 tika veidots, lai salīdzinātu trastuzumaba terapiju vienu gadu un divus gadus ik pēc trīs nedēļām un novērošanu pacientiem ar HER2 pozitīvu AKrV pēc operācijas, ķīmijterapijas un staru terapijas (ja piemērojama). Turklāt tika salīdzināta divus gadus ilga trastuzumaba terapija un vienu gadu ilga trastuzumaba terapija. Pacienti, kuriem tika lietots trastuzumabs, saņēma piesātinošo sākumdevu 8 mg/kg, pēc tam ik pēc trīs nedēļām pa 6 mg/kg vienu gadu vai divus gadus;
- pētījumi NSABP B-31 un NCCTG N9831, kuru rezultāti tika kopīgi analizēti, bija plānoti, lai vērtētu trastuzumaba un paklitaksela kombinācijas klīnisko lietderību pēc ķīmijterapijas ar AC; turklāt pētījumā NCCTG N9831 tika vērtēta arī trastuzumaba secīga pievienošana AC→P ķīmijterapijai pacientiem ar HER2 pozitīvu AKrV pēc operācijas;
- pētījums BCIRG 006 bija plānots, lai vērtētu kombinētu ārstēšanu ar trastuzumabu un docetakselu pēc ķīmijterapijas ar AC vai kombinācijā ar docetakselu un karboplatīnu pacientiem ar HER2 pozitīvu AKrV pēc operācijas.

Pētījumā HERA agrīns krūts vēzis tika ierobežots līdz operējamai, primārai, invazīvai krūts adenokarcinomai ar izmaiņām aksilāros limfmezglos vai bez izmaiņām aksilāros limfmezglos, ja

audzēja diametrs ir vismaz 1 cm.

Pētījumu NSABP B-31 un NCCTG N9831 rezultātu apvienotajā analīzē AKrV tika ierobežots ar sievietēm ar augsta riska operējamu krūts vēzi, kas definēts kā HER2 pozitīvs ar izmaiņām aksilāros limfmezglos vai HER2 pozitīvs bez izmaiņām aksilāros limfmezglos un ar augsta riska faktoriem (audzēja izmērs > 1 cm, un tas ir ER negatīvs, vai audzēja izmērs > 2 cm neatkarīgi no hormonālā statusa).

Pētījumā BCIRG 006 HER2 pozitīvs AKrV bija definēts vai nu kā vēzis ar izmaiņām limfmezglos, vai ar augstu risku saistīts krūts vēzis bez izmaiņām limfmezglos pacientiem ar neskartiem limfmezgļiem (pN0) un vismaz vienu no turpmāk minētajiem faktoriem: audzējs lielāks par 2 cm, estrogēna un progesterona receptoru negatīvs, 2 – 3. pakāpe pēc histoloģiskā un/vai kodoliņu klasifikācijas, vai pacienta vecums ir < 35 gadi).

BO16348 pētījuma efektivitātes rezultāti pēc vidēji 12 mēnešus* un 8 gadus** ilgas novērošanas ir apkopoti 6 tabulā.

6 tabula. Pētījuma BO16348 efektivitātes rezultāti

Rādītājs	Novērošanas mediāna 12 mēneši*		Novērošanas mediāna 8 gadi**	
	Novērošana N = 1 693	Trastuzumabs ¹ gadu N = 1 693	Novērošana N = 1 697***	Trastuzumabs ¹ gadu N = 1 702***
Dzīvildze bez slimības pazīmēm (<i>Disease-free survival – DFS</i>)				
- Pacientu, kuriem bijuši veselības traucējumi, skaits	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- Pacientu, kuriem nav bijuši veselības traucējumi, skaits	1 474 (87,1%)	1 566 (92,5%)	1 127 (66,4%)	1 231 (72,3%)
p vērtība, salīdzinot ar novērošanu	< 0,0001		< 0,0001	
Riska attiecība, salīdzinot ar novērošanu	0,54		0,76	
Dzīvildze bez slimības recidīviem				
- Pacientu, kuriem bijuši veselības traucējumi, skaits	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
- Pacientu, kuriem nav bijuši veselības traucējumi, skaits	1 485 (87,7%)	1 580 (93,3%)	1 191 (70,2%)	1 303 (76,6%)
p vērtība, salīdzinot ar novērošanu	< 0,0001		< 0,0001	
Riska attiecība, salīdzinot ar novērošanu	0,51		0,73	
Dzīvildze bez attālinātas slimības pazīmēm				
- Pacientu, kuriem bijuši veselības traucējumi, skaits	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
- Pacientu, kuriem nav bijuši veselības traucējumi, skaits	1 508 (89,1%)	1 594 (94,6%)	1 209 (71,2%)	1 303 (76,6%)
p vērtība, salīdzinot ar novērošanu	< 0,0001		< 0,0001	
Riska attiecība, salīdzinot ar novērošanu	0,50		0,76	
Kopējā dzīvildze (nāves gadījumi)				
- Pacientu, kuriem bijuši nāves gadījumi, skaits	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- Pacientu, kuriem nav bijuši nāves gadījumi, skaits	1 653 (97,6%)	1 662 (98,2%)	1 347 (79,4%)	1 424 (83,7%)
p vērtība, salīdzinot ar novērošanu	0,24		0,0005	
Riska attiecība, salīdzinot ar novērošanu	0,75		0,76	

* Līdzvērtīgais primārais mērķa kritērijs (viena gada dzīvildze bez slimības pazīmēm) salīdzinājumā ar novērošanu atbilda iepriekš definētajai statistiskajai robežvērtībai.

** Galīgās analīzes rezultāti (ņemot vērā, ka 52% pacientu no novērošanas grupas pārgāja uz trastuzumaba grupu).

*** Pastāv atšķirības paraugkopas kopējā lielumā, jo bija maz pacientu, kas tika randomizēti pēc vidēji 12 mēnešus ilgās novērošanas rezultātu analīzes beigu datuma.

Efektivitātes starpposma analīzes rezultāti attiecībā uz vienu gadu ilgu trastuzumaba lietošanu

salīdzinājumā ar novērošanu pārsniedza protokolā definēto statistisko robežvērtību. Pēc vidēji 12 mēnešus ilgas novērošanas dzīvildzes bez slimības pazīmēm (*DFS*) riska attiecība (*RA*) bija 0,54 (95% *TI* 0,44 – 0,67), un tas norāda uz 7,6 procentpunktu (85,8%, salīdzinot ar 78,2%) absolūto ieguvumu par labu trastuzumaba grupai saistībā ar divu gadu dzīvildzi bez slimības pazīmēm.

Galīgo analīzi veica pēc vidēji astoņus gadus ilgas novērošanas, un tās rezultāti liecināja, ka vienu gadu ilga ārstēšana ar trastuzumabu salīdzinājumā ar tikai novērošanu ir saistīta ar riska samazināšanos par 24% (*RA* = 0,76, 95% *TI* 0,67 – 0,86). Tas norāda, ka saistībā ar novēroto astoņu gadu dzīvildzi bez slimības pazīmēm absolūtais ieguvums ir 6,4 procentpunkti par labu vienu gadu ilgai ārstēšanai ar trastuzumabu.

Šajā galīgajā analīzē nekonstatēja, ka trastuzumaba lietošanas pagarināšana līdz diviem gadiem salīdzinājumā ar vienu gadu ilgu ārstēšanu nodrošinātu papildu ieguvumu (*RA* saistībā ar dzīvildzi bez slimības pazīmēm divus gadus ārstētajā (*ITT*) populācijā salīdzinājumā ar vienu gadu ārstēto populāciju bija 0,99 (95% *TI* 0,87 – 1,13, *p* = 0,90; un *OS RA* = 0,98 (0,83 – 1,15), *p* = 0,78). Divus gadus ilgās terapijas grupā palielinājās asimptomātisku sirdsdarbības traucējumu sastopamība (8,1% , salīdzinot ar 4,6% vienu gadu ilgās terapijas grupā). Divus gadus ilgās terapijas grupā vismaz viena vai 4. smaguma pakāpes nevēlamā blakusparādība bija lielākam skaitam (20,4%) pacientu nekā vienu gadu ilgās terapijas grupā (16,3%).

NSABP B-31 un NCCTG N9831 pētījumos trastuzumabs tika lietots kombinācijā ar paklitakselu pēc ķīmijterapijas ar AC.

Doksorubicīns un ciklofosfamīds tika lietots vienlaicīgi šādā veidā:

- 60 mg/m² doksorubicīna intravenozas bolusa injekcijas veidā, četri cikli ik pēc trim nedēļām;
- 600 mg/m² ciklofosfamīda 30 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā, četri cikli ik pēc trim nedēļām.

Paklitaksels kombinācijā ar trastuzumabu tika lietots šādi:

- 80 mg/m² paklitaksela ilgstošas intravenozas infūzijas veidā, 12 nedēļas vienu reizi nedēļā vai
- 175 mg/m² paklitaksela ilgstošas intravenozas infūzijas veidā, četri cikli ik pēc trim nedēļām (katra cikla pirmajā dienā).

NSABP B-31 un NCCTG 9831 pētījuma apvienotās analīzes rezultāti attiecībā uz efektivitāti galīgās *DFS** analīzes laikā apkopoti 7 tabulā. AC→P grupas pacientu novērošanas mediāna bija 1,8 gadi, bet AC→PH grupas pacientu –2,0 gadi.

7 tabula. NSABP B-31 un NCCTG N9831 klīnisko pētījumu apvienotās analīzes efektivitātes rezultātu galīgās *DFS* analīzes laikā kopsavilkums*

Rādītājs	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	Riska attiecība, salīdzinot ar AC→P (95% <i>TI</i>) <i>p</i> vērtība
Dzīvildze bez slimības pazīmēm, pacientu skaits (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) <i>p</i> < 0,0001
Attāls recidīvs, pacientu skaits	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) <i>p</i> < 0,0001
Nāves (<i>OS</i>) gadījumi, pacientu skaits	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) <i>p</i> = 0,014**

A: doksorubicīns; C: ciklofosfamīds; P: paklitaksels; H: trastuzumabs.

* Pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 1,8 gadi AC→P grupas pacientiem un 2,0 gadi AC→PH grupas pacientiem.

** *OS p* vērtība nepārsniedza iepriekš noteikto AC→PH un AC→P salīdzinājuma statistisko robežvērtību.

Attiecībā uz primāro mērķa kritēriju *DFS*, trastuzumaba pievienošana ķīmijterapijai ar paklitakselu par 52% samazināja slimības recidīva risku. Riska attiecība nozīmē absolūto ieguvumu attiecībā uz trīs gadu dzīvildzes bez slimības pazīmēm rādītāju, kas, saskaņā ar aprēķināto, ir 11,8 procentpunktus (87,2%, salīdzinot ar 75,4%) par labu AC→PH (trastuzumaba) grupai.

Drošības datu aktualizēšanas laikā pēc novērošanas, kuras mediāna bija 3,5 – 3,8 gadi, DFS analīzes vēlreiz apstiprina galīgā DFS analīzē konstatēto ieguvumu. Lai gan kontroles grupā notika pāreja uz trastuzumabu, tā pievienošana ķīmijterapijai ar paklitakselu par 52% samazināja slimības recidīvu risku. Trastuzumaba pievienošana ķīmijterapijai ar paklitakselu arī samazināja nāves risku par 37%.

Iepriekš iepļānotā galīgā OS analīze apvienotajā NSABP B-31 un NCCTG N9831 pētījumu analīzē tika veikta pēc 707 nāves gadījumiem (novērošanas ilguma mediāna AC→PH grupā bija 8,3 gadi). Terapija ar AC→PH nodrošināja statistiski nozīmīgu OS palielināšanos, salīdzinot ar AC→P (stratificētā RA = 0,64; 95% TI [0,55, 0,74]; *log-rank* p vērtība < 0,0001). Pēc 8 gadiem dzīvildzes biežums AC→PH grupā bija 86,9%, bet AC→P grupā – 79,4%, un absolūtais ieguvums ir 7,4% (95% TI 4,9%, 10,0%).

Galīgie OS rezultāti NSABP B-31 un NCCTG N9831 pētījumu apvienotajā analīzē ir apkopoti turpmāk 8 tabulā.

8 tabula. Kopējās dzīvildzes galīgā analīze klīnisko pētījumu NSABP B-31 un NCCTG N9831 apvienotajā analīzē

Rādītājs	AC→P (N = 2 032)	AC→PH (N = 2 031)	p vērtība, salīdzinot ar AC→P	Riska attiecība, salīdzinot ar AC→P (95% TI)
Nāve (OS notikums):	418	289		0,64
Pacientu skaits (%)	(20,6%)	(14,2%)	< 0,0001	(0,55; 0,74)

A: doksorubicīns; C: ciklofosfamīds; P: paklitaksel; H: trastuzumabs.

Apvienotajā NSABP B-31 un NCCTG N9831 pētījumu analīzē galīgās OS analīzes laikā veica arī DFS analīzi. Jaunākie DFS analīzes rezultāti (stratificētā RA = 0,61; 95% TI [0,54, 0,69]) liecināja par līdzīgu DFS ieguvumu salīdzinājumā ar galīgo primāro DFS analīzi, neraugoties uz to, ka 24,8% AC→P grupas pacientu nomainīja terapiju uz trastuzumabu. Aprēķināts, ka pēc astoņiem gadiem dzīvildzes bez slimības rādītājs AC→PH grupā ir 77,2% (95% TI: 75,4, 79,1), absolūtais ieguvums salīdzinājumā ar AC→P grupu ir 11,8%.

Pētījumā BCIRG 006 trastuzumabs tika lietots vai nu kombinācijā ar docetakselu pēc AC (AC→DH) ķīmijterapijas, vai kombinācijā ar docetakselu un karboplatīnu (DCarbH).

Docetaksel tika lietots šādi:

- 100 mg/m² docetaksela vienu stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, četri cikli ik pēc trim nedēļām (pirmā docetaksela cikla otrajā dienā, pēc tam katra nākamā cikla pirmajā dienā)
- vai
- 75 mg/m² docetaksela vienu stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, seši cikli ik pēc trim nedēļām (pirmā cikla otrajā dienā, pēc tam katra nākamā cikla pirmajā dienā),
- kam sekoja
- karboplatīna deva, kas nodrošina mērķa AUC = 6 mg/ml/min, 30 – 60 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā, ko atkārtoti ik pēc trim nedēļām, pavisam kopā seši cikli.

Trastuzumabs tika ievadīts vienu reizi nedēļā kopā ar ķīmijterapiju un vēlāk vienu reizi ik pēc trim nedēļām, kopā 52 nedēļas.

Pētījuma BCIRG 006 laikā iegūtie efektivitātes rezultāti apkopoti 9. un 10. tabulā. AC→D grupā novērošanas ilguma mediāna bija 2,9 gadi, bet gan AC→DH grupā, gan DCarbH grupā – bija 3,0 gadi.

9 tabula. BCIRG 006 pētījuma efektivitātes analīzes kopsavilkums, salīdzinot AC→D ar AC→DH

Rādītājs	AC→D (n = 1 073)	AC→DH (n = 1 074)	Riska attiecība, salīdzinot ar AC→D (95% TI) p vērtība
----------	---------------------	----------------------	--

Dzīvildze bez slimības pazīmēm, pacientu skaits	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001
Attāls recidīvs, pacientu skaits	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p < 0,0001
Nāves (OS) gadījumi, pacientu skaits	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p = 0,0024

AC→D = doksorubicīns + ciklofosfamīds, kam seko docetaksels; AC→DH = doksorubicīns + ciklofosfamīds, kam seko docetaksels + trastuzumabs; TI = ticamības intervāls.

10 tabula. BCIRG 006 pētījuma efektivitātes analīzes kopsavilkums, salīdzinot AC→D ar DCarbH

Rādītājs	AC→D (n = 1 073)	DcarbH (= 1 074)	Riska attiecība, salīdzinot ar AC→D (95% TI)
Dzīvildze bez slimības pazīmēm, pacientu skaits	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Attāls recidīvs, pacientu skaits	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p = 0,0008
Nāves (OS) gadījumi, pacientu skaits	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p = 0,0182

AC→D = doksorubicīns + ciklofosfamīds, kam seko docetaksels; DCarbH = docetaksels, karboplatīns un trastuzumabs; TI = ticamības intervāls.

Pētījumā BCIRG 006 attiecībā uz primāro mērķa kritēriju jeb DFS riska attiecība nozīmē absolūtu ieguvumu trīs gadu dzīvildzes bez slimības pazīmēm rādītājam, kas tika aprēķināts kā 5,8 procentpunkti (86,7%, salīdzinot ar 80,9%) par labu AC→DH (trastuzumaba) grupai un 4,6 procentpunkti (85,5%, salīdzinot ar 80,9%) par labu DCarbH (trastuzumaba) grupai salīdzinājumā ar AC→D grupu.

BCIRG 006 pētījumā 213 no 1 075 pacientiem DCarbH (TCH) grupā, 221 no 1 074 pacientiem AC→DH (AC→TH) grupā un 217 no 1 073 pacientiem AC→D (AC→T) grupā funkcionālais stāvoklis pēc Karnovska skalas bija ≤ 90 (80 vai 90). Šajā pacientu apakšgrupā ieguvums attiecībā uz dzīvildzi bez slimības pazīmēm (DFS) netika konstatēts (riska attiecība = 1,16, 95% TI [0,73, 1,83] DCarbH (TCH), salīdzinot ar AC→D (AC→T); riska attiecība 0,97, 95% TI [0,60, 1,55] AC→DH (AC→TH), salīdzinot ar AC→D).

Turklāt tika veikta pētnieciska *post hoc* analīze datu kopās no apvienotās NSABP B-31/NCCTG N9831 un BCIRG006 pētījumu analīzes, apvienojot DFS un simptomātisku sirds patoloģiju gadījumu informāciju un apkopojot to 11 tabulā.

11 tabula. Klīnisko pētījumu NSABP B-31/NCCTG N9831* un BCIRG006 apvienoto rezultātu pētnieciska *post hoc* analīze, apvienojot DFS un simptomātiskus sirdsdarbības traucējumus

	AC→PH (salīdzinot ar AC→P) (NSABP B-31 un NCCTG N9831 pētījums)*	AC→DH (salīdzinot ar AC→D) (BCIRG 006 pētījums)	DCarbH (salīdzinot ar AC→D) (BCIRG 006 pētījums)
Primārā efektivitātes analīze DFS riska attiecība (95% TI) p vērtība	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
Ilgtermiņa novērošanas efektivitātes analīze** DFS riska attiecība (95% TI) p vērtība	0,61 (0,54; 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p = 0,0011
<i>Post hoc</i> pētnieciskā analīze attiecībā uz DFS un simptomātisku sirds patoloģiju gadījumiem Ilgtermiņa			

novērošana** Riska attiecība (95% TI)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)
--	----------------------	----------------------	----------------------

A: doksorubicīns; C: ciklofosfamīds; P: paklitaksels; D: docetaksels; Carb: karboplatīns; H: trastuzumabs.; TI = ticamības intervāls.

* Galīgās DFS analīzes laikā. Novērošanas mediāna bija 1,8 gadi AC→P grupā un 2,0 gadi – AC→PH grupā.

** Ilgtermiņa novērošanas ilguma mediāna kopējā analīzē iekļautos klīniskajos pētījumos AC→PH grupā bija 8,3 gadi (diapazons: no 0,1 līdz 12,1), bet AC→P grupā — 7,9 gadi (diapazons: no 0,0 līdz 12,2); ilgtermiņa novērošanas ilguma mediāna pētījumā BCIRG 006 gan AC→D grupā (diapazons: no 0,0 līdz 12,6), gan DCarbH grupā (diapazons: no 0,0 līdz 13,1) bija 10,3 gadi, bet AC→DH grupā tas bija 10,4 gadi (diapazons: no 0,0 līdz 12,7).

Agrīns krūts vēzis (neoadjuvantā-adjuvanta terapija)

Līdz šim nav pieejami rezultāti, kas salīdzinātu trastuzumaba efektivitāti, lietojot ar ķīmijterapiju adjuvantas terapijas ietvaros, ar lietošanu neoadjuvantas/adjuvantas terapijas ietvaros.

Neoadjuvantas-adjuvantas terapijas ietvaros tika plānots randomizēts, daudzcentru pētījums MO16432, lai izpētītu trastuzumaba un neoadjuvantas ķīmijterapijas, kas ietvēra gan antraciklīnu, gan taksānu, vienlaicīgas lietošanas, kurai sekoja adjuvantā trastuzumaba terapija ar kopējo ārstēšanas ilgumu līdz 1 gadam, klīnisko efektivitāti. Pētījumā tika iesaistīti pacienti ar jaundiagnosticētu lokāli progresējošu (III stadijas) vai iekaisīgu AKrV. Pacienti ar HER2+ audzējiem tika randomizēti, lai saņemtu vai nu neoadjuvantu ķīmijterapiju vienlaicīgi ar neoadjuvantu-adjuvantu trastuzumabu, vai tikai neoadjuvantu ķīmijterapiju.

Pētījumā MO16432 trastuzumabs (8 mg/kg piesātinošā deva, kurai sekoja 6 mg/kg balstdevas lietošana ik pēc 3 nedēļām) tika lietots vienlaicīgi ar 10 neoadjuvantas ķīmijterapijas cikliem, izmantojot šādu shēmu:

- doksorubicīns 60 mg/m² un paklitaksels 150 mg/m², lietojot ik pēc 3 nedēļām 3 ciklu garumā,

kam sekoja

- paklitaksels 175 mg/m², lietojot ik pēc 3 nedēļām 4 ciklu garumā,

kam sekoja

- CMF 1. un 8. dienā ik pēc četrām nedēļām 3 ciklu garumā,

kam pēc operācijas sekoja

- adjuvantā trastuzumaba papildu cikli (lai noslēgtu 1 gadu ilgu ārstēšanas periodu).

MO16432 pētījuma efektivitātes rezultātu kopsavilkums ir sniegts 12 tabulā. Novērošanas ilguma mediāna trastuzumaba grupā bija 3,8 gadi.

12 tabula. MO16432 pētījuma efektivitātes rezultāti

Rādītājs	Ķīmijterapija + trastuzumabs (n = 115)	Tikai ķīmijterapija (n = 116)	
Dzīvildze bez gadījumiem			Riska attiecība (95% TI)
Pacientu skaits ar gadījumu	46	59	0,65 (0,44; 0,96) p = 0,0275
Pilnīga patoloģijas atbildes reakcija kopumā* (95% TI)	40% (31,0; 49,6)	20,7% (13,7; 29,2)	P = 0,0014
Kopējā dzīvildze			Riska attiecība (95% TI)
Pacientu skaits ar gadījumu	22	33	0,59 (0,35; 1,02) p = 0,0555

* definēta kā jebkāda invazīva vēža neesamība krūtīs un padušu limfmezglos.

Aprēķinātais absolūtais ieguvums par labu trastuzumaba grupai bija 13 procentpunkti, vērtējot 3 gadu dzīvildzi bez gadījumiem (65%, salīdzinot ar 52%).

Metastātisks kuņģa vēzis

Trastuzumabs tika pētīts randomizētā, atklātā III fāzes pētījumā ToGA (BO18255), lietojot kombinācijā ar ķīmijterapiju un salīdzinot tikai ar ķīmijterapiju.

Ķīmijterapija tika ievadīta turpmāk norādītajā veidā:

- kapecitabīns – 14 dienas divreiz dienā 1000 mg/m² perorāli ik pēc 3 nedēļām (katra cikla pirmās dienas vakarā līdz 15. dienas rītam), 6 ciklus
- vai
- 5-fluoruracils intravenozi – 5 dienas 800 mg/m² dienā ilgstošas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām, sešus ciklus (katra cikla 1 - 5. dienā).

Katra no šīm shēmām tika ievadīta kopā ar:

- cisplatīnu – 80 mg/m² ik pēc 3 nedēļām katrā cikla 1. dienā, sešus ciklus.

Pētījuma BO18225 efektivitātes rezultāti apkopoti 13 tabulā.

13. tabula. BO18225 pētījuma efektivitātes rezultāti

Rādītājs	FP (N = 290)	FP+H (N = 294)	RA (95% TI)	p vērtība
Kopējā dzīvildze (mediāna, mēneši)	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (mediāna, mēneši)	5,5	6,7	0,71 (0,59 - 0,85)	0,0002
Laiks līdz slimības progresēšanai (mediāna, mēneši)	5,6	7,1	0,70 (0,58 - 0,85)	0,0003
Kopējās atbildes reakcijas rādītājs,%	34,5%	47,3%	1,70 ^a (1,22 - 2,38)	0,0017
Atbildes reakcijas ilgums (mediāna, mēneši)	4,8	6,9	0,54 (0,40 - 0,73)	< 0,0001

FP+H: Fluorpirimidīns/cisplatīns + trastuzumabs.

FP: Fluorpirimidīns/cisplatīns.

a Izredžu attiecība.

Pētījumā tika iesaistīti pacienti ar iepriekš neārstētu HER2 pozitīvu neoperējamu lokāli progresējošu vai recidivējošu un/vai metastātisku kuņģa vai kuņģa – barības vada savienojuma vietas adenokarcinomu, kas nepakļaujas radikālai terapijai. Primārais mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze, kas definēta kā laiks kopš randomizācijas datuma līdz jebkāda iemesla izraisītas nāves datumam. Analīzes laikā pavisam bija miruši 349 randomizētie pacienti: 182 pacienti (62,8%) kontroles grupā un 167 pacienti (56,8%) terapijas grupā. Lielākajā daļā gadījumu nāves iemesls bija saistīts ar pacientam esošo vēzi.

Apakšgrupu *post hoc* analīzes rezultāti liecina, ka gadījumos, kad mērķa audzēji ir ar lielāku HER2 proteīna līmeni (IHK 2+/FISH+ vai IHK 3+), terapijas efektivitāte ir ierobežota. Grupā ar izteiktu HER2 ekspresiju kopējā dzīvildzes mediāna bija 11,8 mēneši, salīdzinot ar 16 mēnešiem, RA 0,65 (95% TI 0,51 – 0,83), bet dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna bija 5,5 mēneši, salīdzinot ar 7,6 mēnešiem, RA 0,64 (95% TI 0,51 – 0,79) attiecīgi FP un FP+H grupā. Kopējās dzīvildzes RA bija 0,75 (95% TI 0,51 – 1,11) IHK 2+/FISH grupā un RA – 0,58 (95% TI 0,41 – 0,81) IHK 3+/FISH+ grupā.

Pētnieciska apakšgrupas analīze, kas veikta ToGA (BO18255) pētījumā, liecināja, ka nebija acīmredzamas kopējās dzīvildzes pagarināšanās, pievienojot trastuzumabu pacientiem ar sākotnējo ECOG PS 2 [RA 0,96 (95% TI 0,51 – 1,79)], nenosakāma apjoma [RA 1,78 (95% TI 0,87 – 3,66)] un lokāli progresējošu slimību [RA 1,20 (95% TI 0,29 – 4,97)].

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojuši no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus atsaucēs zālēm visās pediatriskās populācijas apakšgrupās krūts un kuņģa vēža indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Trastuzumaba farmakokinētika tika vērtēta populācijas farmakokinētikas modeļa analīzē, izmantojot apkopotus datus par 1 582 pētāmajām personām, tai skaitā pacientiem ar HER2 pozitīvu MBC, EBC, AGC vai cita veida audzēju, kā arī veselīem brīvprātīgajiem, no 18 I, II un III fāzes pētījumiem, kuros lietots trastuzumabs intravenozi (i.v.). Trastuzumaba koncentrācijas-laika profilam raksturīgs divu nodalījumu modelis ar paralēlu lineāru un nelineāru elimināciju no centrālā nodalījuma. Nelineārās eliminācijas dēļ, samazinoties koncentrācijai, palielinājās kopējais klīrenss. Tāpēc konstantu trastuzumaba eliminācijas pusperioda vērtību nevar noteikt. $T_{1/2}$ samazinās, samazinoties koncentrācijai intervālā starp zāļu lietošanas reizēm (skatīt 16 tabulu). Pacientiem ar MBC un EBC bija līdzīgi FK rādītāji (piemēram, klīrenss (CL), tilpums centrālajā nodalījumā (V_c)) un populācijā prognozējamā iedarbība līdzsvara koncentrācijā (C_{min} , C_{max} un AUC). MBC gadījumā lineārais klīrenss bija 0,136 l dienā, EBC gadījumā — 0,112 l dienā, bet AGC gadījumā — 0,176 l dienā. Nelineārās eliminācijas rādītāji bija šādi: maksimālais eliminācijas ātrums (V_{max}) pacientiem ar MBC, EBC un AGC bija 8,81 mg dienā, bet Mihaelisa-Menten konstante (K_m) bija 8,92 µg/ml. Tilpums centrālajā nodalījumā pacientiem ar MBC un EBC bija 2,62 l, bet pacientiem ar AGC — 3,63 l. Galīgajā populācijas FK modelī par statistiski nozīmīgām kovariātēm, kas ietekmē trastuzumaba iedarbību, papildus primārā audzēja veidam tika atzīta ķermeņa masa un aspartāta aminotransferāzes un albumīna koncentrācija serumā. Tomēr šo kovariātu ietekmes apmērs uz trastuzumaba iedarbību liecina, ka šīm kovariātēm nevarētu būt klīniski nozīmīga ietekme uz trastuzumaba koncentrāciju.

Populācijā prognozējamās FK iedarbības vērtības (mediāna ar 5–95 procentili) un FK rādītāju vērtības klīniski nozīmīgās koncentrācijās (C_{max} un C_{min}) pacientiem ar MBC, EBC vai AGC, kas tiek ārstēti, izmantojot apstiprinātās lietošanas shēmas vienu reizi nedēļā un vienu reizi trīs nedēļās, ir parādītas 14 tabulā (1. cikls), 15 tabulā (līdzsvara koncentrācija) un 16 tabulā (FK rādītāji).

14 tabula. Populācijā prognozējamās 1. cikla FK iedarbības vērtības līdzsvara koncentrācijā (mediāna ar 5. - 95. procentili), lietojot trastuzumabu i.v. pacientiem ar MBC, EBC vai AGC

Shēma	Primārā audzēja veids	N	C_{min} (µg/ml)	C_{max} (µg/ml)	AUC _{0-21.diena} (µg dienā/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg vienu reizi 3 nedēļās	MBC	805	28,7 (2,9 – 46,3)	182 (134 – 280)	1 376 (728 – 1998)
	EBC	390	30,9 (18,7 – 45,5)	176 (127 – 227)	1 390 (1 039 – 1 895)
	AGC	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 – 225)	1 109 (588 – 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg vienu reizi nedēļā	MBC	805	37,4 (8,7–58,9)	76,5 (49,4–114)	1 073 (597–1 584)
	EBC	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76,0 (54,7 – 104)	1 074 (783 – 1 502)

15 tabula. Populācijā prognozējamās FK iedarbības vērtības līdzsvara koncentrācijā (mediāna ar 5. - 95. procentili), lietojot trastuzumabu i.v. pacientiem ar MBC, EBC vai AGC

Shēma	Primārā audzēja veids	N	C_{min,lsv^*} (µg/ml)	$C_{max,lsv^{**}}$ (µg/ml)	AUC _{lsv 0-21. diena} (µg dienā/ml)	Laiks līdz līdzsvara fāzei*** (nedēļas)
8 mg/kg + 6 mg/kg vienu reizi 3 nedēļās	MBC	805	44,2 (1,8 – 85,4)	179 (123 – 266)	1 736 (618 – 2756)	12
	EBC	390	53,8	184	1 927	15

Shēma	Primārā audzēja veids	N	$C_{min,lsv}^*$ (µg/ml)	$C_{max,lsv}^{**}$ (µg/ml)	AUC_{lsv} 0.-21. diena (µg dienā/ml)	Laiks līdz līdzsvara fāzei*** (nedēļas)
			(28,7 – 85,8)	(134 – 247)	(1 332 – 2 771)	
	AGC	274	32,9 (6,1 – 88,9)	131 (72,5 – 251)	1 338 (557 – 2 875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg vienu reizi nedēļā	MBC	805	63,1 (11,7 – 107)	107 (54,2 – 164)	1 710 (581 – 2 715)	12
	EBC	390	72,6 (46 – 109)	115 (82,6 – 160)	1 893 (1 309 – 2 734)	14

* $C_{min,ss} - C_{min}$ līdzsvara koncentrācijā.

** $C_{max,ss} = C_{max}$ līdzsvara koncentrācijā.

*** laiks līdz 90% no līdzsvara koncentrācijas.

16 tabula. Populācijā prognozējamās FK rādītāju vērtības līdzsvara koncentrācijā, lietojot trastuzumabu i.v. pacientiem ar MBC, EBC vai AGC

Shēma	Primārā audzēja veids	N	Kopējais CL diapazons no $C_{max,lsv}$ līdz $C_{min,lsv}$ (1 dienā)	$t_{1/2}$ diapazons no $C_{max,lsv}$ līdz $C_{min,lsv}$ (dienas)
8 mg/kg + 6 mg/kg vienu reizi 3 nedēļās	MBC	805	0,183 – 0,302	15,1 – 23,3
	EBC	390	0,158 – 0,253	17,5 – 26,6
	AGC	274	0,189 – 0,337	12,6 – 20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg vienu reizi nedēļā	MBC	805	0,213 – 0,259	17,2 – 20,4
	EBC	390	0,184 – 0,221	19,7 – 23,2

Trastuzumaba izvadīšana no organisma

Trastuzumaba izvadīšanas no organisma periodu vērtēja pēc intravenozas lietošanas vienu reizi nedēļā vai vienu reizi 3 nedēļās, izmantojot populācijas FK modeli. Šo simulāciju rezultāti liecina, ka vismaz 95% pacientu tiks sasniegta $< 1 \mu\text{g/ml}$ koncentrācija (aptuveni 3 % no populācijai prognozējamās $C_{min,lsv}$ vērtības jeb aptuveni 97% no izvadīšanas) pēc septiņiem mēnešiem.

Cirkulējošais atšķeltais HER2 ECD

Kovariātu pētnieciskā analīze, kurā izmantota informācija tikai par noteiktu pacientu apakšgrupu, liecina, ka pacientiem ar augstāku atšķeltā HER2-ECD līmeni ir ātrāks nelineārais klīrenss (mazāka K_m vērtība; $P < 0,001$). Pastāvēja korelācija starp atšķelto antigēnu un SGOT/AsAT līmeni; atšķeltā antigēna ietekmi uz klīrensu daļēji varēja izskaidrot ar SGOT/AsAT līmeni.

MKV pacientiem novērotais atšķeltā HER2-ECD sākotnējais līmenis bija līdzīgs tam, kas novērots pacientiem ar MKrV un AKrV, un netika novērota acīmredzama ietekme uz trastuzumaba klīrensu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Līdz 6 mēnešus ilgos toksicitātes standartpētījumos, teratoloģijas reproduktīvās toksicitātes standartpētījumos, mātišu fertilitātes vai vēlinās grūtniecības toksicitātes/placentas šķērsošanas pētījumos nekonstatēja akūtas vai atkārtotu devu izraisītas toksicitātes pazīmes. Trastuzumabs nav genotoksisks. Trehalozes pētījumā ar galveno palīgvielu toksicitāti neatklāja.

Ilgtermiņa pētījumi ar dzīvniekiem, lai pierādītu trastuzumaba kancerogenitāti vai noteiktu ietekmi uz tēviņu fertilitāti, nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns
L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts
 α,α -trehalozes dihidrāts
polisorbāts 20 (E 432)**

**Šīs zāles satur 0,6 mg polisorbāta 20 katrā 150 mg /flakonā (21 mg/ml) kas ir līdzvērtīgi 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai atšķaidīt ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

Neatšķaidiet ar glikozes šķīdumiem, jo tie izraisa olbaltumvielu agregāciju.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadiem

Aseptiska šķīdināšana un atšķaidīšana:

Pēc aseptiskas šķīdināšanas ar sterilu ūdeni injekcijām, pierādīts, ka sagatavotais šķīdums ir fizikāli un ķīmiski stabils 48 stundas, uzglabājot temperatūrā 2 °C – 8 °C.

Pēc aseptiskas atšķaidīšanas ir polivinilhlorīda, polietilēna vai polipropilēna maisiņi, kuros ir 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām, pierādīts, ka trastuzumabs ir fizikāli un ķīmiski stabils līdz 48 stundām, uzglabājot 5 °C $\pm$ 3 °C un 30 °C $\pm$ 2 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais šķīdums un trastuzumaba šķīdums infūzijām ir jāizlieto nekavējoties. Ja šķīdums netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbild lietotājs un parasti nav ilgāks par 24 stundām no 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, ja vien šķīdināšana un atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un drošos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Sagatavoto šķīdumu nedrīkst sasaldēt.

Atvērtu zāļu uzglabāšanas nosacījumus skatīt 6.3 un 6.6. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Viens I klases caurspīdīga stikla 15 ml flakons ar butilgumijas aizbāzni, kas pārklāts ar fluorsveķu plēvi, satur 150 mg trastuzumaba.

Katrā kārbīnā ir viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Intravenozi lietojams Dazublys tiek piegādāts sterilos, konservantus nesaturošos, apirogēnos, vienreizējās lietošanas flakonos.

Veicot šķīdināšanu un atšķaidīšanu, jāievēro atbilstoši aseptikas noteikumi. Jāievēro piesardzība, lai

nodrošinātu sagatavotā šķīduma sterilitāti. Tā kā zāles nesatur pretmikrobu konservantus vai bakteriostatiskus līdzekļus, jāievēro aseptikas noteikumi.

Aseptiskas pagatavošanas, rīkošanās un uzglabāšanas noteikumi:

Pagatavojot infūziju, jāievēro atbilstoši aseptikas noteikumi. Pagatavošana:

- jāveic apmācītam personālam aseptiskos apstākļos, saskaņā ar labas prakses prasībām, īpaši attiecībā uz parenterālo zāļu aseptisku pagatavošanu.
- jāveic laminārās plūsmas skapī vai bioloģiskās drošības kabinetā, ievērojot standarta piesardzības pasākumus drošai rīcībai ar intravenozām zālēm.
- kam seko sagatavotā šķīduma intravenozai infūzijai atbilstoša uzglabāšana, lai nodrošinātu aseptisku apstākļu uzturēšanu.

Katrs Dazublys flakona saturs ir jāizšķīdina 7,2 ml sterila ūdens injekcijām (navpievienots iepakojumam). Jāizvairās lietot citus šķīdinātājus.

Šādi tiks iegūts 7,4 ml šķīduma vienai reizes devai, kas satur aptuveni 21 mg/ml trastuzumaba ar pH aptuveni 6,0. Papildu tilpums 4% nodrošina, ka no katra flakona var iegūt norādīto devu 150 mg.

Šķīdināšanas laikā ar Dazublys ir jārīkojas uzmanīgi. Pārmērīga putošanās šķīdināšanas laikā vai izšķīdinātā šķīduma kratīšana var radīt problēmas ar pareiza trastuzumaba daudzuma ievilkšanu no flakona.

Sagatavoto šķīdumu nedrīkst sasaldēt.

Norādījumi par aseptisku šķīdināšanu

- 1) lietojot sterilu šļirci, lēnām ievadiet 7,2 ml sterila ūdens injekcijām flakonā ar liofilizētu trastuzumabu, vēršot strūklu pret liofilizātu.
- 2) Lai izšķīdinātu zāles, flakonu viegli virpiniet pirkstos. **NEKRATĪT!**

Šķīdinot zāles, tās var nedaudz saputoties. Ļaujiet flakonam netraucēti pastāvēt apmēram 5 minūtes. Izšķīdinātais trastuzumabs ir bezkrāsains vai gaiši dzeltens caurspīdīgs šķīdums, un tam jābūt praktiski bez redzamām daļiņām.

Norādījumi pagatavotā šķīduma aseptiskai atšķaidīšanai

Nosakiet nepieciešamo šķīduma tilpumu:

- ņemot vērā, ka trastuzumaba piesātinošā deva ir 4 mg/kg ķermeņa masas, un turpmākā deva ir 2 mg trastuzumaba/kg ķermeņa masas vienu reizi nedēļā:

$$\text{Tilpums (ml)} = \frac{\text{Ķermeņa masa (kg)} \times \text{deva (4 mg/kg piesātināšanai vai 2 mg/kg balstdevai)}}{21 \text{ (atšķaidītā šķīduma koncentrācija, mg/ml)}}$$

- ņemot vērā, ka trastuzumaba piesātinošā deva ir 8 mg/kg ķermeņa masas, un turpmākā deva ir 6 mg trastuzumaba/kg ķermeņa masas ik pēc 3 nedēļām:

$$\text{Tilpums (ml)} = \frac{\text{Ķermeņa masa (kg)} \times \text{deva (8 mg/kg piesātināšanai vai 6 mg/kg balstdevai)}}{21 \text{ (atšķaidītā šķīduma koncentrācija, mg/ml)}}$$

Atbilstošais šķīduma daudzums jāatvelk ar šļirci no flakona, izmantojot sterilu adatu un šļirci, un jāpievieno infūziju maisam, kurā ir 250 ml 0,9% nātrija hlorīda šķīduma. Nelietojiet ar glikozi saturošiem šķīdumiem (skatīt 6.2. apakšpunktu). Lai izvairītos no saputošanas, šķīduma sajaukšanai maisu uzmanīgi jāapgriež otrādi.

Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai parenterāli ievadāmos preparātos nav redzamu daļiņu vai

krāsas maiņa.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Trastuzumaba un ir polivinilhlorīda, polietilēna vai polipropilēna maisiņi maisu nesaderība nav novērota. Trastuzumaba zāļu ievadīšanai izmantotie infūzijas maisi nedrīkst saturēt DEHP.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1949/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

CuraTeQ Biologics Private Limited,
Survey No. 77/78, Indrakaran Village,
Kandi Mandal, SangaReddy District
Hyderabad - 502329,
Indija

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (Skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dazublys 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
trastuzumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 150 mg trastuzumaba. Pēc izšķīdināšanas 1 ml koncentrāta satur 21 mg trastuzumaba. Jāizšķīdina 7,2 ml sterila ūdens injekcijām.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, L-histidīns, polisorbāts 20 (E 432), α,α -trehalozes dihidrāts.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai. 1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai infūzijai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
Sagatavoto šķīdumu nedrīkst sasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Izmest neizlieto šķīdumu.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1949/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Pēc izšķīdināšanas nekratīt.
Tikai vienreizējai lietošanai.

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta neiekļaušanai pieņemts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Dazublys 150 mg pulveris koncentrātam
trastuzumab
Tikai intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Dazublys 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai *Trastuzumab*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Dazublys un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Jums tiek ievadīts Dazublys
3. Kā Dazublys tiek ievadīts
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Dazublys
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Dazublys un kādam nolūkam to lieto

Dazublys sastāvā ir aktīvā viela trastuzumabs, kas ir monoklonāla antivielas. Monoklonālās antivielas piesaistās pie specifiskām olbaltumvielām jeb antigēniem. Trastuzumabs ir izveidots tā, lai selektīvi piesaistītos pie antigēna, ko sauc par cilvēka epidermas augšanas faktora 2. tipa receptoru (HER2). HER2 lielā daudzumā atrodams uz dažu audzēju šūnu virsmas, kur tas veicina to augšanu. Kad trastuzumabs saistās ar HER2, tas apstādina šādu šūnu augšanu un izraisa to bojāeju.

Jūsu ārsts var parakstīt Dazublys krūts un kuņģa vēža ārstēšanai šādos gadījumos:

- ja Jums ir agrīns krūts vēzis un augsts olbaltumvielas, ko sauc par HER2, līmenis;
- ja Jums ir metastātisks krūts vēzis (krūts vēzis, kas organismā izplatījies ārpus sākotnējā audzēja) un augsts HER2 līmenis. Trastuzumabs kombinācijā ar ķīmijterapijas zālēm paklitakselu vai docetakselu var parakstīt kā pirmo terapiju metastātiska krūts vēža ārstēšanai, kā arī vienu pašu, ja visi citi ārstēšanas veidi nav bijuši veiksmīgi. Pacienti ar augstu HER2 līmeni un hormonreceptoru pozitīvu metastātisku krūts vēzi (vēzi, kas jutīgs pret sievišķajiem dzimumhormoniem) to lieto arī kombinācijā ar aromatāzes inhibitoriem;
- ja Jums ir metastātisks kuņģa vēzis un augsts HER2 līmenis, to lieto kombinācijā ar citiem pretvēža līdzekļiem kapecitabīnu vai 5-fluoruracilu un cisplatīnu.

2. Kas Jums jāzina pirms Jums tiek ievadīts Dazublys

Nelietojiet Dazublys šādos gadījumos:

- Jums ir alerģija pret trastuzumabu, peles olbaltumvielām vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- Jums ir smagi vēža izraisīti elpošanas traucējumi miera stāvoklī vai Jums nepieciešama ārstēšana ar skābekli.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ārsts rūpīgi uzraudzīs Jūsu ārstēšanu.

Sirdsdarbības pārbaudes

Ārstēšana ar Dazublys kā vienīgo līdzekli vai Dazublys lietošana kopā ar taksāna grupas līdzekli var ietekmēt sirdi, jo īpaši, ja esat jebkad lietojusi antraciklīna grupas līdzekli (taksāni un antraciklīni ir citas divu veidu zāles, ko izmanto vēža ārstēšanā). Šī iedarbība var būt vidēji smaga vai smaga un pat izraisīt nāvi. Tādēļ pirms Dazublys terapijas, tās laikā (ik pēc trim mēnešiem) un pēc terapijas pārtraukšanas (no 2 līdz 5 gadu laikā) tiks pārbaudīta Jūsu sirdsdarbība. Ja Jums rodas jebkādas sirds mazspējas pazīmes (kad sirds pienācīgi nesūknē asinis), Jūsu sirdsdarbību var pārbaudīt biežāk (ik pēc sešām līdz astoņām nedēļām), iespējams, Jums uzsāks sirds mazspējas ārstēšanu vai Jums būs jāpārtrauc Dazublys lietošanu.

Pirms Jums tiek ievadīts Dazublys konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja:

- Jums bijusi sirds mazspēja, koronāro artēriju slimība, sirds vārstuļu slimība (sirds trokšņi), paaugstināts asinsspiediens, esat lietojis vai pašlaik lietojat jebkādas zāles pret paaugstinātu asinsspiedienu;
- Jums kādreiz ir ievadītas vai pašlaik tiek ievadītas tādas zāles kā doksorubicīns vai epirubicīns (zāles vēža ārstēšanai). Šīs zāles (vai jebkuri citi antraciklīni) var bojāt sirds muskuli un Dazublys lietošanas laikā paaugstināt sirdsdarbības traucējumu risku;
- Jums ir elpas trūkums, īpaši tad, ja pašlaik lietojat taksānus. Dazublys var izraisīt elpošanas traucējumus, īpaši pēc pirmās devas. Tie var būt nopietnāki, ja Jums jau ir elpas trūkums. Ļoti retos gadījumos pacienti ar smagiem elpošanas traucējumiem pēc Dazublys lietošanas ir miruši;
- Jums jebkad ir ārstēts jebkāds vēzis.

Ja Jūs saņemat Dazublys kopā ar citām vēža ārstēšanai paredzētām zālēm, piemēram, ar paklitakselu, docetakselu, aromatāzes inhibitoru, kapecitabīnu, 5-fluoruracilu vai cisplatīnu, Jums jāizlasa arī šo zāļu lietošanas instrukcijas.

Bērni un pusaudži

Dazublys nav ieteicams nevienam, kas jaunāks par 18 gadiem.

Citas zāles un Dazublys

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Līdz Dazublys pilnīgai izvadīšanai no organisma var paiet pat 7 mēneši. Tāpēc, ja Jūs sākat lietot kādas jaunas zāles septiņu mēnešu laikā pēc terapijas pārtraukšanas, Jums jāpasaka ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ka Jūs esat lietojis Dazublys.

Grūtniecība

- Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.
- Dazublys lietošanas laikā un vēl vismaz 7 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas Jums jālieto efektīvs kontracepcijas līdzeklis.
- Ārsts Jums izstāstīs par risku un guvumu, kāds iespējams, lietojot Dazublys grūtniecības laikā. Retos gadījumos grūtniecēm, kas saņem trastuzumabu, novēroja (amnija) šķidruma, kas aptver augli dzemdē, tilpuma samazināšanos. Šāds stāvoklis var kaitēt dzemdē esošajam auglim, un tas bijis saistīts ar plaušu nepilnīgu attīstīšanos, kuras dēļ iestājusies augļa nāve.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti Dazublys terapijas laikā un septiņus mēnešus pēc Dazublys pēdējās devas lietošanas, jo Dazublys ar Jūsu pienu var nonākt bērna organismā. Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dazublys var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja ārstēšanas laikā Jums rodas tādi simptomi kā reibonis, miegainība, drebuļi vai drudzis, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, kamēr šie simptomi nav izzuduši.

Nātrijs

Dazublys katrā devā satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg), tas ir, būtībā nātriju nesatur.

Polisorbāta 20

Šīs zāles satur 0,6 mg polisorbāta 20 katrā 150 mg /flakons (21 mg/ml) kas ir līdzvērtīgi 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā Dazublys tiek ievadīts

Pirms terapijas uzsākšanas ārsts noteiks HER2 daudzumu audzējā. Tikai pacientiem ar augstu HER2 līmeni būs jālieto Dazublys. Dazublys drīkst ievadīt tikai ārsts vai medmāsa. Ārsts noteiks devu un ārstēšanas shēmu, kas ir Jums piemērota. Dazublys deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas.

Jūsu zāļu pirmā deva tiks ievadīta 90 minūšu laikā, un zāļu ievadīšanas laikā veselības aprūpes speciālists novēros, vai nerodas jebkādas blakusparādības. Ja sākumdevas panesamība būs laba, nākamās devas tiks ievadītas 30 minūšu laikā (skatīt 2. punktu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā"). Jums ievadīto infūziju skaits būs atkarīgs no tā, kāda būs Jūsu atbildes reakcija uz ārstēšanu. Ārsts to ar Jums pārrunās.

Dazublys ievada kā infūziju vēnā (intravenoza infūzija, pilienu infūzija); šī intravenozā zāļu forma nav paredzēta subkutānai lietošanai un ir jāievada tikai kā intravenoza infūzija.

Lai nepieļautu kļūdas zāļu lietošanā, ir svarīgi pārbaudīt flakona marķējumu, lai pārliecinātos, ka pagatavojamās un ievadāmās zāles ir Dazublys (trastuzumabs) nevis citas trastuzumabu saturošas zāles (piemēram, trastuzumaba emtansīns vai trastuzumaba derukstekāns).

Agrīna krūts vēža, metastātiska krūts vēža un metastātiska kuņģa vēža terapijā Dazublys lieto ik pēc trīs nedēļām. Ārstējot metastātisku krūts vēzi, Dazublys var ievadīt arī vienu reizi nedēļā.

Ja pārtraucat lietot Dazublys

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, vispirms nekonsultējoties ar ārstu. Visas devas (atkarībā no izmantotās shēmas) katru nedēļu vai ik pēc trīs nedēļām jāievada pareizā laikā. Tas ļauj panākt labāko iespējamo zāļu iedarbību.

Dazublys pilnīgai izvadīšanai no Jūsu organisma var būt nepieciešami pat 7 mēneši. Tādēļ ārsts var pieņemt lēmumu turpināt pārbaudīt Jūsu sirdsdarbību arī pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, trastuzumabs var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas no šīm blakusparādībām var būt nopietnas, un to dēļ var būt nepieciešama ārstēšana slimnīcā.

Dazublys infūzijas laikā var rasties drebuļi, drudzis un citi gripai līdzīgi simptomi. Šīs reakcijas rodas ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem).

Citi infūzijas izraisīti simptomi ir nelabuma sajūta (slikta dūša), vemšana, sāpes, palielināts muskuļu tonuss un trīce, galvassāpes, reibonis, elpošanas traucējumi, paaugstināts vai pazemināts asinsspiediens, sirdsdarbības ritma traucējumi (sirdsklauves, sirds vibrēšana vai neregulāra sirdsdarbība), sejas un lūpu pietūkums, izsitumi un nogurums.

Daži no šiem simptomiem var būt nopietni un daži pacienti ir miruši (skatīt 2. punkta apakšpunktu „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Šīs parādības galvenokārt rodas pirmās intravenozās infūzijas (intravenozas pilienu injekcijas) laikā un dažās pirmajās stundās pēc infūzijas sākuma. Parasti tās ir īslaicīgas. Infūzijas laikā un vismaz sešas stundas pēc pirmās infūzijas sākuma, kā arī divas stundas pēc pārējo infūziju sākuma Jūs novēros veselības aprūpes speciālists. Ja Jums attīstīsies jebkāda reakcija, speciālists samazinās infūzijas ātrumu vai pārtrauks to, kā arī, iespējams, Jums ievadīs zāles pret šīm blakusparādībām. Pēc šo simptomu samazināšanās infūziju var turpināt.

Dažkārt simptomi parādās vēlāk nekā pēc sešām stundām kopš infūzijas sākuma. Ja tas notiek ar Jums, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Dažkārt simptomi var mazināties un pēc tam atkal pastiprināties.

Nopietnas blakusparādības

Citas nopietnas blakusparādības var rasties jebkurā brīdī Dazublys terapijas laikā, ne tikai saistībā ar infūziju.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja pamanāt kādu no šādām blakusparādībām.

- Reizēm ārstēšanas laikā un atsevišķos gadījumos arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas iespējami sirdsdarbības traucējumi, kas var būt nopietni. Tie ir sirds muskuļa vājums, kas var izraisīt sirds mazspēju, sirds apvalka iekaisumu un sirds ritma traucējumus. Tādēļ var rasties tādi simptomi kā elpas trūkums (tajā skaitā naktī), klepus, šķidrums aiztūris (pietūkums) kājās vai rokās un sirdsklauves (sirds vibrēšana vai neregulāra sirdsdarbība) (skatīt 2. sadaļā Sirdsdarbības pārbaudes).

Ārstēšanas laikā un pēc tās, ārsts regulāri uzraudzīs Jūsu sirdi, tomēr gadījumā, ja ievērosiet kādu no iepriekš minētajiem simptomiem, Jums par tiem nekavējoties jāpastāsta ārstam.

- Audzēja līzes sindroms (vielmiņas traucējumu kopums, kas parādās pēc vēža terapijas un ko raksturo paaugstināts kālija un fosfora līmenis asinīs, un zems kalcija līmenis asinīs). Simptomi var būt nieru darbības traucējumi (vājums, elpas trūkums, nogurums un apjukums), sirds darbības traucējumi (sirds vibrēšana vai paātrināta, vai palēnināta sirdsdarbība), krampji, vemšana vai caureja, un tirpšanas sajūta mutē, plaukstās vai pēdās.

Ja pēc tam, kad Jūsu ārstēšana ar Dazublys ir pilnībā pārtraukta, Jums parādīsies kāds no iepriekš minētajiem simptomiem, Jums jākonsultējas ar ārstu un viņam jāpasaka, ka iepriekš esat ārstēts ar Dazublys.

Ļoti biežas trastuzumaba blakusparādības: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:

- infekcijas;
- caureja;
- aizcietējums;
- grēmas (dispepsija);
- nogurums;
- izsitumi uz ādas;
- sāpes krūtīs;
- sāpes vēderā;
- locītavu sāpes;
- mazs sarkano un balto asins šūnu (kas palīdz cīnīties ar infekciju) skaits, dažkārt izpaužas ar

- drudzi;
- sāpes muskuļos;
- konjunktivīts;
- acu asarošana;
- asiņošana no deguna;
- tekošs deguns;
- matu izkrišana;
- trīce;
- karstuma viļņi;
- reibonis;
- nagu bojājumi;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- ēstgribas zudums;
- nespēja gulēt (bezmiegs);
- garšas sajūtas izmaiņas;
- mazs trombocītu skaits;
- zilumi;
- roku un kāju pirkstu nejutība vai tirpšana, kas dažkārt var skart arī pārējo ekstremitāti;
- apsārtums, pietūkums vai čūlas mutes dobumā un/vai rīklē;
- plauktu un/vai pēdu sāpes, pietūkums, apsārtums vai tirpšana;
- elpas trūkums;
- galvassāpes;
- klepus;
- vemšana;
- slikta dūša.

Biežas trastuzumaba blakusparādības: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- alerģiskas reakcijas;
- rīkles infekcijas
- urīnpūšļa un ādas infekcijas;
- krūts dziedzeru iekaisums;
- aknu iekaisums;
- nieru darbības traucējumi;
- pastiprināts muskuļu tonuss vaisasprindzinājums (hipertonijs);
- sāpes rokās un/vai kājās;
- niezoši izsitumi;
- miegainība;
- hemoroīdi;
- nieze;
- sausa mute un āda;
- sausas acis;
- svīšana;
- vājuma un savārguma sajūta;
- trauksme;
- depresija;
- astma;
- plaušu infekcija;
- plaušu slimības;
- muguras sāpes;
- kakla sāpes;
- kaulu sāpes;
- pinnes;
- kāju krampji

Retākas trastuzumaba blakusparādības: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem:

- kurlums;
- nelīdzeni izsitumi;
- sēkšana;
- plaušu iekaisums vai rētaudi.

Retas trastuzumaba blakusparādības: var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem:

- dzelte;
- anafilaktiskas reakcijas.

Citas blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot trastuzumabu: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem:

- patoloģiska vai traucēta asinsrece;
- augsts kālija līmenis;
- acu mugurējās daļas pietūkums vai asiņošana;
- šoks;
- patoloģisks sirdsdarbības ritms;
- elpošanas traucējumi;
- elpošanas mazspēja;
- akūta šķidruma uzkrāšanās plaušās;
- akūta elpceļu sašaurināšanās;
- patoloģiski zems skābekļa līmenis asinīs;
- apgrūtināta elpošana guļus stāvoklī;
- aknu bojājums;
- sejas, lūpu un rīkles pietūkums;
- nieru mazspēja;
- patoloģiski maz šķidruma ap bērnu dzemdē;
- vēl nedzimuša bērna plaušu attīstības traucējumi dzemdē;
- vēl nedzimuša bērna nieru patoloģiska attīstība dzemdē.

Dažas blakusparādības, kas Jums var rasties, var izraisīt pats vēzis. Ja Dazublys saņemats kopā ar ķīmijterapiju, dažas blakusparādības var izraisīt arī ķīmijterapija.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Dazublys

Dazublys uzglabās veselības aprūpes speciālisti slimnīcā vai klīnikā.

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Neatvērts flakons jāuzglabā ledusskapī (2 °C – 8 °C).
- Sagatavoto šķīdumu nedrīkst sasaldēt.
- Infūzijas šķīdumi jāizlieto uzreiz pēc atšķaidīšanas. Ja šķīdums netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbild lietotājs un parasti nav ilgāks par 48

stundām temperatūrā 2 °C – 8 °C.

- Nelietojiet Dazublys, ja pirms ievadīšanas redzat tajā daļiņas vai krāsas maiņu.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Dazublys satur

- Aktīvā viela ir trastuzumabs. Katrā flakonā ir: 150 mg trastuzumaba, kas jāizšķīdina 7,2 ml sterila ūdens injekcijām. Iegūtais šķīdums satur aptuveni 21 mg/ml trastuzumaba.
- Citas sastāvdaļas ir L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, L-histidīns, α,α -trehalozes dihidrāts un polisorbāts 20 (E 432).
- Šīs zāles satur 0,6 mg polisorbāta 20 katrā 150 mg /flakonā (21 mg/ml) kas ir līdzvērtīgi 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

Dazublys ārējais izskats un iepakojums

Trastuzumabs ir pulveris intravenoza infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai, kas pieejams stikla flakonā ar gumijas aizbāzni, kas satur 150 mg trastuzumaba. Pulveris ir balts vai gaiši dzeltens liofizāts. Katrā kastītē ir viens flakons ar pulveri.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzu, sazinieties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien Aurobindo NV/SA Tél/Tel: +32 24753540	Lietuva UAB Orion Pharma Tel: +370 5 276 9499
България Curateq Biologics s.r.o. Phone: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Luxembourg/Luxemburg Aurobindo NV/SA Tel/Tél: +32 24753540
Česká republika Curateq Biologics s.r.o. Phone: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Magyarország Orion Pharma Kft. Tel.: +36 1 239 9095
Danmark Orion Pharma A/S Tlf.: +45 8614 0000	Malta Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>. Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Intravenozi lietojams Dazublys tiek piegādāts sterilos, konservantus nesaturošos, apirogēnos, vienreizējās lietošanas flakonos.

Lai nepieļautu kļūdas zāļu lietošanā, ir svarīgi pārbaudīt flakonu marķējumu, lai pārliecinātos, ka pagatavojamās un ievadāmās zāles ir Dazublys nevis citas trastuzumabu saturošas zāles (piemēram,

trastuzumaba emtansīns vai trastuzumaba derukstekāns).

Šīs zāles vienmēr uzglabājiēt slēgtā oriģinālā iepakojumā ledusskapī temperatūrā 2 °C - 8 °C.

Veicot šķīdināšanu un atšķaidīšanu, jāievēro atbilstoši aseptikas noteikumi. Jāievēro piesardzība, lai nodrošinātu sagatavotā šķīduma sterilitāti. Tā kā zāles nesatur pretmikrobu konservantus vai bakteriostatiskus līdzekļus, jāievēro aseptikas noteikumi.

Pēc aseptiskas flakona satura izšķīdināšanas ar sterilu ūdeni injekcijām (nav pievienots iepakojumam), pierādīts, ka Dazublys ir ķīmiski un fizikāli stabils 48 stundas temperatūrā 2 °C-8 °C un to nedrīkst sasaldēt.

Pēc aseptiskas atšķaidīšanas polivinilhlorīda, polietilēna vai polipropilēna maisiņi, kuros ir 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām, pierādīts, ka Dazublys ir fizikāli un ķīmiski stabils līdz 48 stundām, uzglabājot 5 °C ± 3 °C un 30 °C ± 2 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais šķīdums un trastuzumaba šķīdums infūzijām jāizlieto nekavējoties. Ja šķīdums netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbild lietotājs un parasti nav ilgāks par 24 stundām no 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, ja vien šķīdināšana un atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un drošos aseptiskos apstākļos.

Aseptiskas pagatavošanas, rīkošanās un uzglabāšanas noteikumi

Pagatavojot infūziju, jāievēro atbilstoši aseptikas noteikumi. Pagatavošana:

- jāveic apmācītam personālam aseptiskos apstākļos, saskaņā ar labas prakses prasībām, īpaši attiecībā uz parenterālo zāļu aseptisku pagatavošanu.
- jāveic laminārās plūsmas skapī vai bioloģiskās drošības kabinetā, ievērojot standarta piesardzības pasākumus drošai rīcībai ar intravenozām zālēm.
- kam seko sagatavotā šķīduma intravenozai infūzijai atbilstoša uzglabāšana, lai nodrošinātu aseptisku apstākļu uzturēšanu.

Katrs Dazublys flakona saturs ir jāizšķīdina 7,2 ml sterila ūdens injekcijām (nav pievienots iepakojumam). Jāizvairās lietot citus šķīdinātājus. Šādi tiks iegūts 7,4 ml šķīduma vienai reizes devai, kas satur aptuveni 21 mg/ml trastuzumaba. Papildu tilpums 4% nodrošina, ka no katra flakona var iegūt norādīto devu 150 mg.

Šķīdināšanas laikā ar Dazublys ir jārīkojas uzmanīgi. Pārmērīga putošanās šķīdināšanas laikā vai izšķīdinātā šķīduma kratīšana var radīt problēmas ar pareiza trastuzumaba daudzuma ievilkšanu no flakona.

Norādījumi par izšķīdināšanu

- 1) Lietojot sterilu šļirci, lēnām ievadiet 7.2 ml ūdens injekcijām flakonā ar liofilizētu Dazublys, vēršot strūklu pret liofilizētu.
- 2) Lai izšķīdinātu preparātu, flakonu viegli virpiniet pirkstos. NEKRATIET!

Šķīdinot preparātu, tas var nedaudz saputoties. Ļaujiet flakonam netraucēti pastāvēt apmēram 5 minūtes. Izšķīdināts Dazublys ir bezkrāsains vai gaiši dzeltens caurspīdīgs šķīdums, un tam jābūt praktiski bez redzamām daļiņām.

Nosakiet nepieciešamo šķīduma tilpumu:

- ņemot vērā, ka trastuzumaba piesātinošā deva ir 4 mg/kg ķermeņa masas, un turpmākā deva ir 2 mg trastuzumaba/kg ķermeņa masas vienu reizi nedēļā:

Tilpums (ml) = $\frac{\text{Ķermeņa masa (kg)} \times \text{deva (4 mg/kg piesātināšanai vai 2 mg/kg balstdevai)}}{21}$ (atšķaidītā šķīduma koncentrācija, mg/ml)

- ņemot vērā, ka trastuzumaba piesātinošā deva ir 8 mg/kg ķermeņa masas, un turpmākā deva ir 6 mg trastuzumaba/kg ķermeņa masas ik pēc 3 nedēļām:

$$\text{Titrs (ml)} = \frac{\text{Ķermeņa masa (kg)} \times \text{deva (8 mg/kg piesātināšanai vai 6 mg/kg balstdevai)}}{21 \text{ (atšķaidītā šķīduma koncentrācija, mg/ml)}}$$

Atbilstošais šķīduma daudzums jāatvelk ar šļirci no flakona, izmantojot sterilu adatu un šļirci, un jāpievieno polivinilhlorīda, polietilēna vai polipropilēna maisiņi, kurā ir 250 ml 0,9% nātrija hlorīda šķīduma. Nelietojiet ar glikozi saturošiem šķīdumiem. Lai izvairītos no saputošanas, šķīduma sajaukšanai maisiņu uzmanīgi jāapgriež otrādi. Pirms parenterālas ievadīšanas šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamas daļiņas un krāsas pārmaiņas. Pēc infūzijas sagatavošanas, tā ir jāievada nekavējoties. Ja atšķaidīšana ir veikta aseptiski, to var uzglabāt līdz 48 stundām temperatūrā $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ un $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.