

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 jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Herwenda 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons satur 150 mg trastuzumaba (*trastuzumab*), 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 Herwenda šķīdums satur 21 mg/ml trastuzumaba.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrāta pagatavošanai).

Balts vai gaiši dzeltens liofilizēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Krūts vēzis

Metastātisks krūts vēzis

Herwenda paredzēts pieaugušu pacientu ar cilvēka epidermālā augšanas faktora receptoru 2 (HER2) pozitīva metastātiska krūts vēža (MKrV) ārstēšanai:

- monoterapijas veidā metastātiska audzēja pacientu 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 hormonālai terapijai, 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 pacienšu pēc menopauzes ar hormonreceptoru pozitīvu MKrV, kas iepriekš nav ārstēti ar trastuzumabu, ārstēšanai.

Agrīns krūts vēzis

Herwenda ir indicēts pieaugušiem 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 Herwenda terapija, lokāli izplatītas (arī iekaisīgas) slimības vai audzēju, kuru diametrs ir > 2 cm, ārstēšanai (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Herwenda drīkst lietot tikai pacientiem ar metastātisku vai AKrV, kuriem audzējam ir vai nu HER2 pārmērīga ekspresija, vai HER2 gēna amplifikācija, kas noteikta ar precīzu un apstiprinātu testu (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Metastātisks kuņģa vēzis

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

Herwenda var tikt lietots tikai pacientiem ar metastātisku kuņģa vēzi (MKV), kuru audzējam ir pārmērīga HER2 ekspresija, kas noteikta ar imūnhistoķīmijas iekrāsošanas intensitātes 2+ (IHK2+), ar sudraba pastiprinātas *in situ* hibridizācijas (SISH) vai fluorescences *in situ* hibridizācijas (FISH) rezultātu vai IHK2+ rezultātu. Jāizmanto precīzas un validētas noteikšanas metodes (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2 Devas un lietošanas veids

Pirms terapijas sākšanas 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.

Svarīgi pārbaudīt zāļu marķējumu, lai nodrošinātu, ka pacientam tiek ievadīta pareiza nozīmētā zāļu forma (intravenozi vai subkutāni ievadāmā fiksētā deva). Herwenda intravenozi ievadāmo formu nav paredzēts ievadīt subkutāni, un tā jāievada tikai intravenozas infūzijas veidā.

Lai nepieļautu kļūdas zāļu lietošanā, ir svarīgi pārbaudīt flakonu marķējumu, lai pārlicinātos, ka pagatavojamās un ievadāmās zāles ir Herwenda (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 sākumdeva ir 4 mg/kg ķermeņa masas. Ieteicamā 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 sk. paklitaksela vai docetaksela zāļu aprakstā (ZA)) 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 ZA).

Agrīns krūts vēzis

Lietošana vienu reizi trīs nedēļās un vienu reizi nedēļā

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

Vienu reizi nedēļā lieto vienlaikus 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 ar Herwenda jāārstē līdz slimības progresēšanai.

Pacienti ar AKrV ar Herwenda jāārstē 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 mazināšana

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

Ja kreisā kambara izviedes 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 Herwenda 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). Negaidīt 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 Herwenda devu ilgāk par vienu nedēļu, vēlreiz jāievada piesātinošā Herwenda deva apmēram 90 minūšu laikā (lietošana vienu reizi nedēļā: 4 mg/kg; lietošana vienu reizi trīs nedēļās: 8 mg/kg), cik drīz vien iespējams. Sekojošās Herwenda balstdevas (nedēļas grafiks: vienu reizi nedēļā; triju nedēļu grafiks: ik pēc 3 nedēļām) jāievada attiecīgi pēc 7 dienām vai 21 dienas atkarībā no tā, vai zāles lieto reizi nedēļā vai vienu reizi trīs nedēļās.

Īpašas grupas

Nav veikti pētījumi par farmakokinētiku gados vecākiem cilvēkiem un pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem. Populācijas farmakokinētikas analīzē nekonstatēja, ka vecums un pavājināta nieru darbība ietekmētu trastuzumaba izplatību.

Pediātriskā populācija

Trastuzumabs nav piemērots lietošanai pediātriskajā populācijā.

Lietošanas veids

Herwenda ir paredzēts tikai intravenozai lietošanai. Piesātinošā deva jāievada 90 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā. To nedrīkst ievadīt intravenozas strūkļas vai bolus injekcijas veidā. Herwenda 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 sākšanas un divas stundas pēc nākamo infūziju sākšanas pacients jānovēro, vai nerodas noteikti simptomi, piemēram, drudzis un drebuļi, vai citi ar infūziju saistīti simptomi (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Lai panāktu šādu simptomu kontroli, iespējams, infūzija jāpārtrauc vai jāsamazina ievadīšanas ātrums. Pēc simptomu izzušanas infūziju var atsākt.

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

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, peles olbaltumvielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Smags elpas trūkums miera stāvoklī, kas radies 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 nosaukums un sērijas numurs.

HER2 noteikšana jāveic 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. Šie notikumi 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 (*multigated acquisition*- 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 pēdējās trastuzumaba 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 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 jākontrolē 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 jākontrolē sirds funkcija (piemēram, ik pēc 12 nedēļām). Sirdsdarbības kontrole var palīdzēt apzināt pacientus, kuriem rodas sirds funkcijas traucējumi. Pacientiem, kuriem rodas asimptomātiski sirds funkcijas traucējumi, var būt lietderīga biežāka kontrole (piemēram, ik pēc 6–8 nedēļām). Ja pacientiem ir vērojama kreisā kambara funkcijas pastāvīga pavājināšanās, 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 samazinājies vai ir radusies simptomātiska SSM, nopietni jāapsver iespēja pārtraukt Herwenda 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 standartterapijas, lietojot angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitorus vai angiotensīna receptoru blokatoru (ARB) un beta blokatorus. Vairumam pacientu ar kardioloģiskiem simptomiem un pierādītu klīnisko ieguvumu no ārstēšanas ar trastuzumaba terapija tika turpināta, un papildu klīniskus kardioloģiskos notikumus nenovēroja.

Metastātisks krūts vēzis

MKrV gadījumā nedrīkst vienlaicīgi kombinācijā lietot Herwenda un antraciklīnus.

Sirdsdarbības traucējumu risks saistībā ar trastuzumabu terapiju ir arī pacientiem ar MKrV, kuri antraciklīnus saņēmuši iepriekš, taču tas ir mazāks nekā trastuzumaba 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 Herwenda 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 Herwenda lietošanas reizes, vai ilgāk, ja novērojama LVEF pastāvīga samazināšanās.

Pacienti, kuriem anamnēzē bija miokarda infarkts (MI), stenokardija, kuru nepieciešams ārstēt, anamnēzē vai esoša II–IV pakāpes (pēc NYHA klasifikācijas) SSM, 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.

Adjuvantā 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 vienlaikus 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, vidējais novērojumu perioda ilgums 5,5 gadi) pacientiem, kuriem pēc ārstēšanas ar antraciklīniem trastuzumabs bija ordinēts vienlaikus 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 asinsspiedienu 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.

Neoadjuvantā-adjuvantā terapija

Pacientiem ar AKrV, kuriem ir piemērota neoadjuvantā-adjuvantā terapija, trastuzumabs 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 faktoros.

Šobrīd pieredze par vienlaicīgu trastuzumaba lietošanu ar mazu antraciklīnu devu shēmu ir ierobežota ar divu pētījumu rezultātiem (MO16432 un BO22227).

Pivotālā pētījumā MO16432, trastuzumabs tika lietots kopā ar neoadjuvantu ķīmijterapiju, kas saturēja trīs doksorubicīna ciklus (kopējā deva bija 180 mg/m²).

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

Pivotālajā pētījumā BO22227 trastuzumabu lietoja vienlaikus ar neoadjuvantu ķīmijterapiju, kas saturēja četrus epirubicīna ciklus (kopējā deva 300 mg/m²); mediānais novērošanas ilgums vairāk par 70 mēnešiem, sirds mazspējas/sastrēguma sirds mazspējas biežums trastuzumaba intravenozās zāļu formas lietotāju grupā bija 0,3 %.

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 elpas trūkumu, hipotensiju, sēkšanu, hipertensiju, bronhu spazmām, supraventrikulāru tahiaritmiju, samazinātu skābekļa piesātinājumu, anafilaksi, respiratoru distresu, nātreni un angioedēmu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šo notikumu risku var mazināt premedikācija. Vairums šo notikumu radās 2,5 stundu laikā pēc pirmās infūzijas sākšanas. 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 pretdrudža līdzekļu (piemēram, meperidīna vai paracetamola) vai antihistamīna līdzekļu (piemēram, difenhidramīna) palīdzību. Vairumam pacientu simptomi izzuda un vēlāk tika veiktas 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. Palielināts letālas infūzijas reakcijas risks var būt pacientiem, kuriem ir progresējoša vēža komplikāciju un blakus slimību izraisīts elpas trūkums 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 sākšanas. Pacienti jābrīdina, ka iespējama šāda vēlīna blakusparādību sākšanas, un jānorāda, ka šādu simptomu rašanās gadījumā viņiem jāsaazinās ar savu ārstu.

Plaušu notikumi

Lietojot trastuzumabu pēc reģistrācijas, ziņots par smagiem plaušu notikumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šie notikumi dažkārt ir beigušies letāli. Turklāt ziņots arī par intersticiālu plaušu slimību, arī 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. Šie notikumi var rasties kā daļa no infūzijas izraisītas reakcijas vai sākties vēlīni. Pacientiem, kuriem progresējošas ļaundabīgas slimības un blakus slimību dēļ rodas elpas trūkums miera stāvoklī, var būt palielināts plaušu notikumu risks. Tādēļ šos pacientus nedrīkst ārstēt ar trastuzumabu (skatīt 4.3. apakšpunktu). Jāpievērš uzmanība, vai nerodas pneimonīts, īpaši pacientiem, kuri tiek vienlaikus ārstēti ar taksāniem.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Oficiāli zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti. Klīniski nozīmīga mijiedarbība starp trastuzumabu un klīniskos pētījumos vienlaikus lietotām zālēm nav novērota.

Trastuzumaba ietekme uz citu pretaudzēju līdzekļu farmakokinētiku

BO15935 un M77004 pētījumu sievietēm ar HER2 pozitīvu MKrV 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 intravenozi piesātinošā deva, kurai seko attiecīgi 6 mg/kg vienu reizi trīs nedēļās intravenozi vai 2 mg/kg vienu reizi nedēļā intravenozi) 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 intravenozi piesātinošā deva un 2 mg/kg nedēļā intravenozi) un docetaksela (60 mg/m² intravenozi) pētījums japāņietēm ar HER2 pozitīvu MKrV, 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 vienlaicīga cisplatīna vai vienlaicīga cisplatīna kopā ar trastuzumaba lietošana neietekmē. Tomēr paša kapecitabīna koncentrācija un eliminācijas pusperiods palielinājās, to kombinējot ar trastuzumabu. Dati arī liecina, ka cisplatīna farmakokinētiku 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 intravenozi) un japāņietēm ar HER2 pozitīvu MKrV (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 III fāzes pētījumā (H0648g), kuros pacienti tika vienlaicīgi ārstēti ar trastuzumabu un paklitakselu, un divos II fāzes pētījumos, kuros trastuzumabu lietoja monoterapijā (W016229 un MO16982) sievietēm ar HER2 pozitīvu MKrV, 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 / kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka ārstēšanas laikā ar trastuzumabu un vēl 7 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas lietot efektīvu kontracepcijas metodi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Grūtniecība

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi tika veikti ar *cynomolgus sugas* pērtiņiem, lietojot līdz pat 25 reizes lielākas devas nekā trastuzumaba intravenozi ievadāmās zāļu formas nedēļas balstdeva (2 mg/kg) cilvēkam, un tajos neatklāja auglības traucējumus 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 reproduktīvās toksicitātes pētījumu rezultāti nevar vienmēr paredzēt cilvēku atbildes reakciju, jāizvairās no trastuzumaba lietošanas grūtniecības laikā, ja vien gaidāmais terapijas ieguvums mātei neaizņemas iespējamo risku auglim.

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā, grūtniecēm, kas 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 pēdējās trastuzumaba devas lietošanas, vēlams stingra multidisciplināras komandas uzraudzība.

Barošana ar krūti

Pētījumā ar *cynomolgus sugas* pērtiņiem, grūsnības periodā no 120. līdz 150. dienai lietojot 25 reizes lielākas devas nekā trastuzumaba intravenozi ievadāmās zāļu formas nedēļas balstdeva (2 mg/kg) cilvēkam, konstatēja, ka trastuzumabs izdalās pienā pēc atņemšanas. Pakļaušana zāļu iedarbībai *in utero* un trastuzumaba klātbūtne jaundzimušu pērtiņu 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 cilvēka 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

Herwenda maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšanas laikā ar Herwenda var rasties reibonis un miegainība (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, 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 un subkutāni ievadāmo zāļu formu) lietošanu saistītas blakusparādības ir sirdsdarbības traucējumi, ar infūziju saistītas reakcijas, hematotoksicitāte (īpaši neitropēnija), infekcijas un nevēlamas plaušu blakusparādības.

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 ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), 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 intravenozi ievadāmo trastuzumaba monoterapiju vai lietošanu kombinācijā ar ķīmijterapiju pivotālos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā.

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 = 8386)

Orgānu sistēmu klasifikācija	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
Jaunveidojuma progresēšana		Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Febrilā neitropēnija	Ļoti bieži
	Anēmija	Ļoti bieži
	Neitropēnija	Ļoti bieži
	Samazināts leikocītu 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/novājēšana	Ļoti bieži
	Anoreksija	Ļoti bieži
	Tumora līzes 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 neiropatija	Bieži

Orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādība	Biežums
	Hipertonija	Bieži
	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
	Perikarda izsvīdums	Retāk
	Kardiogēns šoks	Nav zināms
	Galopa ritms	Nav zināms
	Asinsvadu sistēmas traucējumi	Karstuma viļņi
⁺¹ Hipotensija		Bieži
Vazodilatācija		Bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	⁺ * Elpas trūkums	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 nepietiekamība	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

Orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādība	Biežums
	Hemoroīdi	Bieži
	Sausa mute	Bieži
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Hepatocelulārs bojājums	Bieži
	Hepatīts	Bieži
	Aknu jutīgums	Bieži
	Dzelte	Reti
Ādas un zemādas audu bojājumi	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
	Dermatīts	Bieži
	Nātrene	Retāk
	Angioedēma	Nav zināms
Skeleta, 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

Orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādība	Biežums
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Sasitums	Bieži

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

1 Norādītas blakusparādības, par ko ziņots galvenokārt saistībā ar reakcijām pret infūziju.

Šīm blakusparādībām specifiskais daudzums procentos nav pieejams.

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

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

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 trastuzumaba ārstētajiem pacientiem ir novērotas sirdsdarbības traucējumu pazīmes un simptomi, piemēram, elpas trūkums, ortopnoja, klepus pastiprināšanās, plaušu tūska, S3 galopa ritms vai samazināta *LVEF* (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 vienlaikus ar taksānu, šī sastopamība bija vislielākā (2,0 %). Pieredze par vienlaicīgu trastuzumaba lietošanu ar mazu antraciklīna 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 ≥ 50 % pēc gadījuma) bija atgriezeniska 71,4 % ar trastuzumaba ārstēto pacientu. Vieгла 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 par 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 rādītāji (27 %) novēroja pacientiem, kuri trastuzumabu saņēma vienlaikus ar antraciklīniem/ciklofosfamīdu, un tas bija – ievērojami biežāk nekā pacientiem, kuri saņēma tikai antraciklīnus/ciklofosfamīdu (7–10 %). Nākamajā pētījumā, kura laikā tika prospektīvi kontrolēta sirdsdarbība, trastuzumaba 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

Tiek lēsts, ka aptuveni 40 % trastuzumaba terapiju saņēmušo pacientu, radīsies 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, elpas trūkumu, 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 atšķiras atkarībā no indikācijas, datu apkopošanas metodes un tā, vai trastuzumabu lietoja vienlaikus ar ķīmijterapiju vai monoterapijas veidā.

Var rasties, parasti pirmās vai otrās trastuzumaba infūzijas laikā, 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 radusies febrilā neitropēnija, leikopēnija, anēmija, trombocitopēnija un neitropēnija. Hipoprotrombinēmijas biežums nav zināms. Neitropēnijas risks var būt nedaudz augstāks, ja trastuzumabu lieto kopā ar docetakselu pēc ārstēšanas ar antraciklīniem.

Plaušu notikumi

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 nepietiekamība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sīkāka informācija par riska mazināšanas pasākumiem, kas atbilst ES Riska pārvaldības plānam, ir sniegta 4.4. apakšpunktā.

Imunogenitāte

Neoadjuvantas-adjuvantas AKrV pētījumā (BO22227), mediānais novērošanas ilgums vairāk par 70 mēnešiem, 10,1 % (30/296) pacientiem, kas saņēma intravenozi lietojamo 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 intravenozi lietojamā trastuzumaba farmakokinētiku, efektivitāti (kas noteikta pēc pierādītas patoloģijas pilnīgas atbildes reakcijas [*pathological Complete Response* – pCR] un dzīvildzi bez notikuma [*event free survival* – EFS]) un drošumu, kas noteikts pēc reakciju, kas saistīts ar zāļu ievadīšanu (ISR), rašanās.

Imunogenitātes 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 reizes devas; klīniskajā pētījumā, pacientiem ar MKV, ir pētīta 10 mg/kg balstdevas lietošana vienreiz 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

Herwenda ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Trastuzumabs ir rekombinanta humanizēta IgG1 monoklonāla anti viela 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 IHĶ izmeklēšanu un 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 rāda, ka pacientiem, kuru krūts vēzim ir pārmērīga HER2 ekspresija, sāsinās 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, kam 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 IHĶ izmeklējumus (skatīt 4.4. apakšpunktu). HER2 gēna kopiju skaita palielināšanās jānosaka, lietojot FISH vai 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 ticamību izmeklēšanas procedūrām.

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	Iekrāsošanos nenovēro vai membrānu iekrāsošanos konstatē < 10 % audzēja šūnu.	Negatīva
1+	Vāju/ tikko manāmu membrānu iekrāsošanos konstatē > 10 % audzēja šūnu. Iekrāsota tikai daļa šūnas membrānas.	Negatīva
2+	Vāji vai mēreni 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.

Izmeļošu 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 mērenu (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 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 jāskata 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 olbaltuma pārmērīgu ekspresiju, ko raksturo 3+ punkti IHĶ izmeklēšanā vai 2+ punkti IHĶ un pozitīvs FISH rezultāts.

Metožu salīdzināšanas pētījuma (pētījuma D008548) laikā 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 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 kādā audzēja šūnā	Negatīvs
1+	Vāja/minimāla ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 2 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, kamēr slimība nesāka progresēt.

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 rāda, ka labvēlīgā iedarbība bija izteiktāka pacientiem, kuriem ir augstāks HER2 pārmērīgas ekspresijas līmenis (3+).

Galvenā metode, ko izmantoja HER2 esamības noteikšanai pivotālā docetaksela pētījumā kombinācijā ar trastuzumabu vai bez tā, bija imūnhistoķīmija (IHĶ). Mazāko pacientu daļu pārbaudīja, izmantojot FISH). 87 % šai pētījumā iekļauto pacientu bija IHĶ3+ pozitīva slimība un 95 % iekļauto pacientu bija IHĶ3+ un/vai FISH pozitīva slimība.

Lietošana vienu reizi nedēļā metastātiska krūts vēža gadījumā

Turpmāk dotā tabulā apkopoti monoterapijas un kombinētas terapijas pētījumos iegūtie efektivitātes rezultāti ir apkopoti 4. tabulā.

4. tabula. Monoterapijas un kombinētās terapijas pētījumu efektivitātes rezultāti

Raksturlielums	Monoterapija	Kombinēta terapija			
	Trastuzumabs ¹	Trastuzumaba + paklitaksels ²	Paklitaksels ²	Trastuzumabs + docetaksels ³	Docetaksels ³
	N = 172	N = 68	N = 77	N = 92	N = 94
Atbildes reakcija (95 % TI)	18 % (13 – 25)	49 % (36 – 61)	17 % (9 – 27)	61 % (50 – 71)	34 % (25 – 45)
Vidējais atbildes reakcijas ilgums (mēnešos) (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)
Vidējais LLP (mēnešos) (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)
Vidējā dzīvildze (mēnešos) (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)

LLP = laiks līdz progresēšanai; “ne” norāda, ka to nevar novērtēt vai tas vēl nav sasniegts.

1 Pētījums H0649g: IHĶ3+ pacientu apakšgrupa.

2 Pētījums H0648g: IHĶ3+ pacientu apakšgrupa.

3 Pētījums M77001: pilna analīzes kopa (ārstēt paredzēto pacientu kopa), 24 mēnešu rezultāti.

Kombinēta ārstēšana ar trastuzumabu un anastrozolu

Trastuzumabs pētīts kombinācijā ar anastrozolu pirmās rindas ārstēšanai MKrV gadījumā ar HER2 pārmērīgu izpausmi, hormonreceptoru (piemēram, estrogēna receptoru [ER] un/vai progesterona receptoru [PR]) pozitīvām pacientēm pēc menopauzes. Dzīvildze bez progresēšanas divkāršojās trastuzumaba un anastrozola grupā, salīdzinot ar anastrozolu (4,8 mēneši, salīdzinot ar 2,4 mēnešiem). Citi uzlabošanās raksturlielumi, kas novēroti pēc kombinācijas lietošanas, bija vispārēja atbildes reakcija (16,5 %, salīdzinot ar 6,7 %); klīniskas uzlabošanās biežums (42,7 %, salīdzinot ar 27,9 %); laiks līdz progresēšanai (4,8 mēneši, salīdzinot ar 2,4 mēnešiem). Atbildes reakcijas laika un atbildes reakcijas ilguma ziņā starp grupām nevajadzētu būt atšķirībai. Vidējā kopējā dzīvildze pagarinājās līdz 4,6 mēnešiem pacientiem kombinētas lietošanas grupā. Atšķirība nebija statistiski nozīmīga, lai gan vairāk nekā pusei pacientu, kas bija tikai anastrozola lietošanas 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

Raksturlielums	Monoterapija		Kombinēta terapija	
	Trastuzumabs1	Trastuzumabs2	Trastuzumabs + paklitaksels3	Trastuzumabs + docetaksels4
	N = 105	N = 72	N = 32	N = 110
Atbildes reakcija (95 % TI)	24 % (15 - 35)	27 % (14 - 43)	59 % (41-76)	73 % (63-81)
Vidējais atbildes reakcijas ilgums (mēnešos) (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)

Raksturlielums	Monoterapija		Kombinēta terapija	
	Trastuzumabs1 N = 105	Trastuzumabs2 N = 72	Trastuzumabs + paklitaksels3 N = 32	Trastuzumabs + docetaksels4 N = 110
Vidējais LLP (mēnešos) (95 % TI)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11-16)
Vidējā dzīvildze (mēnešos) (95 % TI)	ne	ne	ne	47,3 (32-ne)

LLP = laiks līdz progresēšanai; "ne" norāda, ka to nevar novērtēt vai tas vēl nav sasniegts.

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

2 Pētījums MO16982: piesātināšā deva 6 mg/kg vienu reizi nedēļā x 3; pēc tam lietojot 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 tikai paklitakselu (21,8 %, salīdzinot ar 45,7 %; $p = 0,004$). Vairāk ar trastuzumabu un paklitakselu ārstēto pacientu slimība progresēja centrālajā nervu sistēmā nekā tiem, kuri tika ārstēti tikai ar paklitakselu (12,6 %, salīdzinot ar 6,5 %; $p = 0,377$).

Agrīns krūts vēzis (adjuvanta terapija)

Saskaņā ar definīciju, AKrV ir nemetastazējoša primāri invazīva krūts karcinoma.

Adjuvantai terapijai trastuzumabs tika pētīts četrus plašu daudzcentru, randomizētu pētījumu laikā:

- 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. Pacientiem, kam tika lietots trastuzumabs, tika dota piesātinājuma sākumdeva 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 veidoti tā, lai vērtētu trastuzumaba un paklitaksela kombinācijas klīnisko lietderību pēc ķīmijterapijas ar AC; turklāt pētījumā NCCTG N9831 tika vērtēta arī trastuzumaba pievienošana pēc ķīmijterapijas ar AC→P pacientiem ar HER2 pozitīvu AKrV pēc operācijas;
- pētījums BCIRG 006 bija veidots, 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 AKrV 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 analizē 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, negatīvs attiecībā uz estrogēna un progesterona receptoriem, 2.–3. histoloģiskā un/vai kodoliņu pakāpe, 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

Raksturlielums	Vidēji 12 mēnešus ilga novērošana*		Vidēji 8 gadus ilga novērošana**	
	Novērošana N = 1693	Trastuzumabs 1 gadu N = 1693	Novērošana N = 1697***	Trastuzumabs 1 gadu N = 1702***
Dzīvildze bez slimības pazīmēm				
- Pacientu ar notikumu skaits	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Pacientu bez notikuma skaits	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (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 ar notikumu skaits	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Pacientu bez notikuma skaits	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (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 ar notikumu skaits	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Pacientu bez notikuma skaits	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (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 ar notikumu skaits	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Pacientu bez notikuma skaits	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (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 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 datumā.

Efektivitātes starpposma analīzes rezultāti attiecībā uz vienu gadu ilgu trastuzumaba lietošanu salīdzinājumā ar novērošanu pārsniedza protokolā definēto statistisko robežvērtību. Pēc vidēji 12 mēnešus ilgās novērošanas riska attiecība (RA) saistībā ar dzīvildzi bez slimības pazīmēm (DFS) 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 ilgās 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 3. vai 4. smaguma pakāpes nevēlamā blakusparādība bija lielākam skaitam (20,4 %) pacientu nekā vienu gadu ilgās terapijas grupā (16,3 %).

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

Doksorubicīns un ciklofosfamīds tika lietots vienlaicīgi šādā veidā:

- 60 mg/m² doksorubicīna intravenozas bolus 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).

Pētījumu NSABP B-31 un NCCTG N9831 apvienotās analīzes rezultāti attiecībā uz efektivitāti galīgās DFS* analīzes laikā apkopoti 7. tabulā. AC→P grupas pacienti tika novēroti vidēji 1,8 gadus, bet AC→PH grupas pacienti – vidēji 2,0 gadus.

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

Raksturlielums	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	Riska attiecība, salīdzinot ar AC→P (95 % TI) p vērtība
Dzīvildze bez slimības pazīmēm Pacientu ar notikumu skaits (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001
Attāls recidīvs Pacientu ar notikumu skaits.	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p < 0,0001
Nāve (kopējās dzīvildzes, <i>overall survival</i> - OS notikums) Pacientu ar notikumu skaits.	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p = 0,014**

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

* AC→P grupas pacienti tika novēroti vidēji 1,8 gadus, bet AC→PH grupas pacienti – vidēji 2,0 gadus.

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

Attiecībā uz primāro mērķa kritēriju dzīvildzi bez slimības pazīmēm (DFS – *disease free survival*), trastuzumaba pievienošana ķīmijterapijai ar paklitakselu par 52 % samazināja slimības recidīva risku. Ievērojot trīs gadus ilgas dzīvildzes bez slimības pazīmēm rādītāju, kas, saskaņā ar aprēķināto, ir 11,8 procentpunktus (87,2 %, salīdzinot ar 75,4 %) par labu AC→PH (trastuzumabs) grupai, riska attiecība nozīmē absolūto ieguvumu.

Drošības datu aktualizēšanas laikā pēc vidēji 3,5–3,8 gadus ilgiem novērojumiem 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 samazināja arī nāves risku par 37 %.

Iepriekš ielānotā galīgā OS analīze apvienotajā pētījumā NSABP B-31 un NCCTG N9831 analīzē tika veikta pēc 707 nāves gadījumiem (vidējais novērošanas ilgums AC→PH grupā bija 8,3 gadi). Terapija ar AC→PH ļāva panākt 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 rādītājs AC→PH grupā bija 86,9 %, bet AC→P grupā – 79,4 %, tādēļ absolūtais ieguvums ir 7,4 % (95 % TI 4,9 %, 10,0 %).

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

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

Raksturlielums	AC→P (N = 2032)	AC→PH (N = 2031)	p vērtība, salīdzinot ar AC→P	Riska attiecība, salīdzinot ar AC→P (95 % TI)
Nāve (OS notikums): Pacientu ar notikumu skaits (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

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

Veicot apvienotu NSABP B-31 un NCCTG N9831 pētījumu analīzi, galīgās OS novērtēšanas 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 ķīmijterapijas ar AC (AC→DH), vai kombinācijā ar docetakselu un karboplatīnu (DCarbH).

Docetaksels tika lietots šādi:

- 100 mg/m² docetaksela vienu stundu ilgās 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 ilgās 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 ilgās 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 vidējais novērojumu ilgums bija 2,9 gadi, bet gan AC→DH grupā, gan DCarbH grupā tas bija 3,0 gadi.

9. tabula. Pētījuma BCIRG 006 laikā iegūto efektivitātes datu analīzes pārskats, AC→D, salīdzinot ar AC→DH

Raksturlielums	AC→D (n = 1073)	AC→DH (n = 1074)	Riska attiecība, salīdzinot ar AC→D (95 % TI) p vērtība
Dzīvildze bez slimības pazīmēm Pacientu ar notikumu skaits	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001
Attāls recidīvs Pacientu ar notikumu skaits	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p < 0,0001
Nāve (OS notikums) Pacientu ar notikumu 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. Pētījuma BCIRG 006 laikā iegūto efektivitātes datu analīzes pārskats, AC→D, salīdzinot ar DCarbH

Raksturlielums	AC→D (n = 1073)	DCarbH (n = 1074)	Riska attiecība, salīdzinot ar AC→D (95 % TI)
Dzīvildze bez slimības pazīmēm Pacientu ar notikumu skaits	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Attāls recidīvs Pacientu ar notikumu skaits	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p = 0,0008
Nāve (OS notikums) Pacientu ar notikumu 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, ievērojot trīs gadus ilgas dzīvildzes bez slimības pazīmēm sastopamību, kas tika aprēķināta kā 5,8 procentpunkti (86,7 %, salīdzinot ar 80,9 %) par labu AC→DH (trastuzumabs) grupai un 4,6 procentpunkti (85,5 %, salīdzinot ar 80,9 %) par labu DCarbH (trastuzumabs) grupai salīdzinājumā ar AC→D grupu, riska attiecība nozīmē absolūtu ieguvumu.

Pētījuma BCIRG 006 laikā 213 no 1075 DCarbH (TCH) grupas pacientiem, 221 no 1074 AC→DH (AC→TH) grupas pacientiem un 217 no 1073 AC→D (AC→T) grupas pacientiem veikspējas statuss pēc Karnovska skalas bija ≤ 90 (80 vai 90). Šajā pacientu apakšgrupā ieguvums attiecībā uz 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 klīnisko pētījumu NSABP B- 31/NCCTG N9831 un BCIRG006 datu analīzes, apvienojot DFS un simptomātisku sirds patoloģiju gadījumu informāciju, un apkopota 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) (pētījumi NSABP B- 31 un NCCTG N9831)*	AC→DH (salīdzinot ar AC→D) (pētījums BCIRG 006)	DCarbH (salīdzinot ar AC→D) (pētījums BCIRG 006)
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> veiktās pētnieciskās analīzes rezultāti attiecībā uz DFS un simptomātisku sirds patoloģiju sastopamību 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. AC→P grupas pacienti tika novēroti vidēji 1,8 gadus, bet AC→PH grupas pacienti – vidēji 2,0 gadus.

** Ilgtermiņa novērošanas ilguma mediāna kopējā analīzē iekļautajos 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 (neoadjuvanta-adjuvanta terapija)

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

Neoadjuvantas-adjuvantas terapijas apstākļos tika plānots randomizēts, daudzcentru pētījums MO16432, lai izpētītu trastuzumaba un neoadjuvantas ķīmijterapijas, kas ietvēra gan antraciklīnu, gan taksānu, vienlaicīgas lietošanas, kurai sekoja adjuvanta trastuzumaba terapija ar kopējo ārstēšanas ilgumu līdz 1 gadam, klīnisko efektivitāti. Pētījumā tika iesaistīti pacienti ar jaundiagnostiešu lokāli izplatītu (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 4 nedēļām 3 ciklu garumā,

kam pēc operācijas sekoja

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

MO16432 pētījuma efektivitātes rezultātu kopsavilkums ir sniegts 12. tabulā. Vidējais novērošanas ilgums trastuzumaba grupā bija 3,8 gadi.

12. tabula. MO16432 pētījuma efektivitātes rezultāti

Raksturlielums	Ķīmijterapija + trastuzumabs (n = 115)	Tikai ķīmijterapija (n = 116)	
Dzīvildze bez notikuma			Riska attiecība (95 % TI)
Pacientu ar notikumu skaits	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 ar notikumu skaits	22	33	0,59 (0,35, 1,02) p = 0,0555

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

Aplēstais 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.

Ķīmijterapeitiskie līdzekļi tika ievadīti turpmāk norādītajā veidā:

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

Katra no šīm shēmām tika ievadīta kopā ar:

- cisplatīnu – pa 80 mg/m² ik pēc 3 nedēļām katrā cikla 1. dienā, veicot 6 ciklus.

Pētījuma BO18225 laikā iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti apkopoti 13. tabulā:

13. tabula. BO18225 pētījuma efektivitātes rezultāti

Raksturlielums	FP (N = 290)	FP+H (N = 294)	RA (95 % TI)	p vērtība
Kopējā dzīvildze (vidējais mēnešu skaits)	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (vidējais mēnešu skaits)	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Laiks līdz slimības progresēšanai (vidējais mēnešu skaits)	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 (vidējais mēnešu skaits)	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	< 0,0001

FP+H: Fluorpirimidīns/cisplatīns + trastuzumabs.

FP: Fluorpirimidīns/cisplatīns.

^a Krustotā 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 ārstnieciskai terapijai. Primārais vērtēšanas 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 norāda, ka gadījumos, kad mērķa audzēji ir ar lielāku HER2 proteīna līmeni (IHK 2+/FISH+ vai IHK 3+), terapijas ieguvums ir ierobežots. Grupā ar izteiktu HER2 ekspresiju kopējā dzīvildze bija vidēji 11,8 mēneši, salīdzinot ar 16 mēnešiem, RA 0,65 (95 % TI 0,51 – 0,83), bet vidējā dzīvildze bez slimības progresēšanas bija 5,5 mēneši, salīdzinot ar 7,6 mēnešiem, RA 0,64 (95 % TI 0,51 – 0,79) attiecīgi FP un FP+H grupā. Kopējai dzīvildzei 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)].

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus trastuzumabam visās pediatriiskās 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 1582 pētāmajām personām, tai skaitā pacientiem ar HER2 pozitīvu MKrV, AKrV, progresējošu kuņģa vēzi (*advanced gastric cancer - AGC*) vai cita veida audzēju, kā arī veseliem brīvprātīgajiem, no I, II un III fāzes pētījumiem, kuros trastuzumabs lietots intravenozi.

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). Pacienti ar MKrV un AKrV bija līdzīgi FK raksturlielumi (piemēram, klīrenss (CL), tilpums centrālajā nodalījumā (V_c)) un populācijā prognozējamā kopējā iedarbība līdzsvara koncentrācijā (C_{min} , C_{max} un AUC). MKrV gadījumā lineārais klīrenss bija 0,136 l dienā, AKrV gadījumā — 0,112 l dienā, bet AGC gadījumā — 0,176 l dienā. Nelineārās eliminācijas raksturlielumi pacientiem ar MKrV, AKrV un AGC bija šādi: maksimālais eliminācijas ātrums (V_{max}) bija 8,81 mg dienā, bet Mihaelisa-Menten konstante (K_m) bija 8,92 $\mu\text{g/ml}$. Tilpums centrālajā nodalījumā pacientiem ar MKrV un AKrV bija 2,62 l, bet pacientiem ar AGC — 3,63 l. Galīgajā populācijas FK modelī par statistiski nozīmīgām kovariātām, kas ietekmē trastuzumaba kopējo iedarbību, papildus primārā audzēja veidam tika atzīta ķermeņa masa un aspartāta aminotransferāzes un albumīna koncentrācija serumā. Tomēr šo kovariātu ietekmes apmērs uz trastuzumaba kopējo iedarbību liecina, ka šīm kovariātām nevarētu būt klīniski nozīmīga ietekme uz trastuzumaba koncentrāciju.

Populācijā prognozējamās FK kopējās iedarbības vērtības (mediāna ar 5.–95. procentīli) un FK raksturlielumu vērtības klīniski nozīmīgās koncentrācijās (C_{max} un C_{min}) pacientiem ar MKrV, AKrV 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 fāze) un 16. tabulā (FK raksturlielumi).

14. tabula. Populācijā prognozējamās FK iedarbības vērtības līdzsvara koncentrācijā (mediāna ar 5.-95. procentīli), lietojot trastuzumabu intravenozi pacientiem ar MKrV, AKrV vai AGC

Shēma	Primārā audzēja veids	N	C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC _{0-21. diena} ($\mu\text{g dienā/ml}$)
8 mg/kg + 6 mg/kg vienu reizi 3 nedēļās	MKrV	805	28,7 (2,9–46,3)	182 (134–280)	1376 (728–1998)
	AKrV	390	30,9 (18,7–45,5)	176 (127–227)	1390 (1039–1895)
	AGC	274	23,1 (6,1–50,3)	132 (84,2–225)	1109 (588–1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg vienu reizi nedēļā	MKrV	805	37,4 (8,7–58,9)	76,5 (49,4–114)	1073 (597–1584)
	AKrV	390	38,9 (25,3–58,8)	76,0 (54,7–104)	1074 (783–1502)

15. tabula. Populācijā prognozējamās kopējās FK iedarbības vērtības līdzsvara koncentrācijā (mediāna ar 5.-95. procentīli), lietojot trastuzumabu intravenozi pacientiem ar MKrV, AKrV vai AGC

Shēma	Primārā audzēja veids	N	$C_{min,sv}^*$ (mcg/ml)	$C_{max,sv}^{**}$ (mcg/ml)	AUC _{sv 0.- 21. diena} (mcg dienā/ml)	Laiks līdz līdzsvara fāzei*** (nedēļas)
8 mg/kg + 6 mg/kg vienu reizi 3 nedēļās	MKrV	805	44,2 (1,8–85,4)	179 (123–266)	1736 (618–2756)	12
	AKrV	390	53,8 (28,7–85,8)	184 (134–247)	1927 (1332–2771)	15
	AGC	274	32,9 (6,1–88,9)	131 (72,5–251)	1338 (557–2875)	9

Shēma	Primārā audzēja veids	N	C_{min,lsv^*} (mcg/ml)	$C_{max,lsv^{**}}$ (mcg/ml)	$AUC_{lsv 0.-21. diena}$ (mcg dienā/ml)	Laiks līdz līdzsvara fāzei*** (nedēļas)
4 mg/kg + 2 mg/kg vienu reizi nedēļā	MKrV	805	63,1 (11,7–107)	107 (54,2–164)	1710 (581–2715)	12
	AKrV	390	72,6 (46–109)	115 (82,6–160)	1893 (1309–2734)	14

* $C_{min,lsv}$ – C_{min} līdzsvara koncentrācija.

** $C_{max,lsv} = C_{max}$ līdzsvara koncentrācija.

*** laiks līdz 90 % no līdzsvara koncentrācijas.

16. tabula. Populācijā prognozējamās FK raksturlielumu vērtības līdzsvara koncentrācijā, lietojot trastuzumabu intravenozi pacientiem ar MKrV, AKrV 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	MKrV	805	0,183–0,302	15,1–23,3
	AKrV	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	MKrV	805	0,213–0,259	17,2–20,4
	AKrV	390	0,184–0,221	19,7–23,2

Trastuzumaba pilnīga izvadīšana no organisma

Trastuzumaba pilnīgas 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 µg/ml koncentrācija (aptuveni 3 % no populācijai prognozējamās $C_{min,lsv}$ vērtības jeb aptuveni 97 % no izvadīšanas) pēc 7 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; $p < 0,001$). Bija korelācija starp atšķelto antigēnu un seruma glutamātoksacetāttransamināzes / aspartāta aminotransferāzes (SGOT/AsAT) līmeni; atšķeltā antigēna ietekmi uz klīrensu daļēji varēja izskaidrot ar SGOT/AsAT līmeni.

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

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Līdz 6 mēnešiem ilgos pētījumos nekonstatēja ar akūtu vai atkārtotu devu saistītu toksicitāti, vai reproduktīvo toksicitāti teratoloģijas, mātišu auglības vai vēlīnās grūtniecības toksicitātes/placentas šķērsošanas pētījumos. Trastuzumabs nav genotoksisks. Pētījumā ar trehalozi(galveno zāļu formas palīgvielu) toksicitāti nenovēroja.

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

6 FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

L–histidīna hidrohlorīda monohidrāts
L–histidīns
 α, α –trehalozes dihidrāts
Polisorbāts 20 (E 432)

6.2 Nesaderība

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

Zāles nedrīkst atšķaidīt ar glikozes šķīdumiem, jo tie izraisa olbaltumu agregāciju.

6.3 Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi.

Aseptiska šķīdināšana un atšķaidīšana

Pēc aseptiskas šķīdināšanas ar sterilu ūdeni injekcijām, pierādīts, ka sagatavotais šķīdums ir fizikāli un ķīmiski stabils 7 dienas, uzglabājot temperatūrā 2 °C – 8 °C.

Pēc aseptiskas atšķaidīšanas polivinilhlorīda, polietilēna vai polipropilēna maisos, kuros ir 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām, pierādīts, ka Herwenda ir fizikāli un ķīmiski stabils līdz pat 33dienām 2 °C – 8 °C temperatūrā, un pēc tam 48 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 30 °C.

No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais šķīdums un Herwenda šķīdums infūzijām būtu jāizlieto nekavējoties. Ja šķīdums netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbild lietotājs, un parasti nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā, ja vien šķīdināšana un atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un drošos aseptiskos apstākļos. Nesasaldēt pagatavoto šķīdumu.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. un 6.6. apakšpunktā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

1. klases caurspīdīga stikla 20 ml flakons ar fluorpolimēra butilgumijas korķi un alumīnija plombējumu ar noņemamu vāciņu, kas satur 150 mg trastuzumaba.

Katrā kārbiņā ir viens flakons.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Herwenda 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.

Šķīdinot Herwenda, jārikojas uzmanīgi. Zāles pārmērīgi saputojot pagatavošanas laikā vai kratot iegūto šķīdumu, var rasties grūtības ievilkt precīzu Herwenda daudzumu no flakona.

Sagatavotu šķīdumu nedrīkst sasaldēt.

Katra Herwenda 150 mg flakona saturu šķīdina 7,2 ml sterila ūdens injekcijām (nav pievienots iepakojumam). Jāizvairās no citu šķīdinātāju lietošanas.

Šādi iegūst 7,4 ml šķīduma vienai reizes devai, kas satur apmēram 21 mg/ml trastuzumaba ar pH aptuveni 6,0. Par 4 % lielāks tilpums nodrošina, ka no katra flakona var iegūt norādīto devu (150 mg).

Norādījumi par aseptisku šķīdināšanu

- 1) lietojot sterilu šļirci, lēnām ievadiet 7,2 ml sterilu ūdeni infekcijām flakonā ar liofilizētu Herwenda, 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 Herwenda ir bezkrāsains vai gaiši dzeltens caurspīdīgs šķīdums, un tajā noteikti nav jābūt 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:

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:

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

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

Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai parenterāli ievadāmās zālēs nav daļiņu vai krāsas maiņas.

Nav novērota nesaderība starp Herwenda un polivinilhlorīda, polietilēna vai polipropilēna maisījumiem.

Herwenda paredzēts lietot tikai vienreiz, jo zāles satur konservantus. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1762/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://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 REĢISTRĀCIJAS 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

EirGenix, Inc.
Zhubei Facility
No. 168, Sec. 1, Shengyi Rd., Zhubei City
Hsinchu County, 30261
Taivāna, R.O.C.

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nuremberg
Vācija

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spānija

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

Herwenda 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
trastuzumab

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

Viens flakons ar pulveri satur 150 mg trastuzumaba.

Pēc šķīdināšanas 1 ml koncentrāta satur 21 mg trastuzumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

L-histidīna hidrochlorīda monohidrāts, L-histidīns, polisorbāts 20, α,α -trehalozes dihidrāts.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai 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

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1762/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

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)

Herwenda 150 mg pulveris koncentrāta pagatavošanai
trastuzumab
i.v. lietošanai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

PC

Informācija, kas jānorāda uz noplēšamās uzlīmes

Herwenda 150 mg
trastuzumab
PC
EXP
Lot

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Herwenda 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.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet 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 Herwenda un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Jums tiek ievadīts Herwenda
3. Kā Herwenda tiek ievadīts
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Herwenda
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Herwenda un kādam nolūkam to lieto

Herwenda 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 receptori (HER2). HER2 lielā daudzumā atrodams uz dažu audzēju šūnu virsmas, kur tas veicina to augšanu. Kad Herwenda saistās ar HER2, tas apstādina šādu šūnu augšanu un izraisa to bojāeju.

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

- ja Jums ir agrīns krūts vēzis un augsts proteīna, ko sauc par HER2, līmenis;
- ja Jums ir metastātisks krūts vēzis (krūts vēzis, kas organismā izplatījies ārpus sākotnējā audzēja) un augsts HER2 līmenis. Herwenda 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. Pacientiem 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 Herwenda

Nelietojiet Herwenda šādos gadījumos:

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jūsu ārsts rūpīgi uzraudzīs Jūsu ārstēšanu.

Sirdsdarbības pārbaudes

Ārstēšana ar Herwenda kā vienīgo līdzekli vai Herwenda lietošana kopā ar taksāna grupas līdzekli var ietekmēt sirdi, jo īpaši, ja jebkad ir lietots antraciklīna grupas līdzeklis (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 Herwenda 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 sirdsdarbība var tikt pārbaudīta biežāk (ik pēc sešām līdz astoņām nedēļām); iespējams, Jums tiks sākta sirds mazspējas ārstēšana vai Jums būs jāpārtrauc Herwenda lietošanu.

Pirms Jums tiek ievadīts Herwenda, 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 jebkuras 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 trastuzumaba lietošanas laikā paaugstināt sirdsdarbības traucējumu risku;
- Jums ir elpas trūkums, īpaši tad, ja lietojat taksānus. trastuzumabs 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 trastuzumaba lietošanas ir miruši;
- Jums jebkad ir ārstēts jebkāds vēzis.

Ja Jūs saņemat Herwenda 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

Herwenda nav ieteicams nevienam, kas jaunāks par 18 gadiem.

Citas zāles un Herwenda

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

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

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.
- Herwenda lietošanas laikā un vēl vismaz 7 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode
- Ārsts Jums izstāstīs par risku un guvumu, kāds iespējams, lietojot Herwenda grūtniecības laikā. Retos gadījumos grūtniecēm, kas saņem trastuzumabu, novērota (amnija) šķidrums, kas aptver augli dzemdē, tilpuma samazināšanās. Šāds stāvoklis var kaitēt dzemdē esošajam auglim, un tas ir ticis saistīts ar plaušu nepilnīgu attīstīšanos, kuras dēļ iestājusies augļa nāve.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti Herwenda terapijas laikā un 7 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas, jo Herwenda ar Jūsu pienu var nonākt bērna organismā.

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Herwenda 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.

Herwenda satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Herwenda

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

Herwenda intravenozi ievadāmā forma nav paredzēta ievadīšana zem ādas un tā jāievada tikai intravenozas infūzijas veidā.

Herwenda ievada tieši vēnā ar intravenozu ("pilienu") infūziju. Jūsu zāļu pirmā deva tiks ievadīta 90 minūšu laikā, un zāļu ievadīšanas laikā veselības aprūpes speciālists novēros, vai nerodas kādas blakusparādības. Ja sākumdevu panesīsiet labi, nākamās devas tiks ievadītas 30 minūšu laikā (skatīt 2. punktā „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”). Jums ievadīto infūziju skaits būs atkarīgs no tā, kāda būs atbildes reakcija uz ārstēšanu. Ārsts to ar Jums pārrunās.

Agrīna krūts vēža, metastātiska krūts vēža un metastātiska kuņģa vēža terapijā Herwenda lieto ik pēc 3 nedēļām. Ārstējot metastātisku krūts vēzi, Herwenda var ievadīt arī vienu reizi nedēļā.

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

Ja pārtraucat lietot Herwenda

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.

Herwenda 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, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

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

Herwenda 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 apakšpunktā „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 kāda reakcija, speciālists samazinās infūzijas ātrumu vai pārtrauks to, kā arī, iespējams, Jums ievadīs zāles pret šīm blakusparādībām. Pēc šo simptomu mazināšanās infūzija var tikt turpināta.

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

Nopietnas blakusparādības

Citas blakusparādības var rasties jebkurā brīdī Herwenda 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 iekaisums un sirds ritma traucējumi. Tādēļ var rasties tādi simptomi kā elpas trūkums (arī naktī), klepus, šķidrums aiztūris (pietūkušs) kājās vai rokās, sirdsklauves (sirds vibrēšana vai neregulāra sirdsdarbība) (skatīt 2. punktā "Sirdsdarbības pārbaudes").

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

- Tumora līzes sindroms (vielmaiņas traucējumu kopums, kas parādās pēc vēža terapijas un ko raksturo paaugstināts kālija un fosfātu 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 Herwenda ir pilnībā pārtraukta, Jums parādīsies kāds no iepriekš minētajiem simptomiem, Jums jākonsultējas ar ārstu un viņam jāpasaka, ka iepriekš esat ārstēts ar Herwenda.

Ļoti bieži (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.

Bieži (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 vai sasprindzinājums (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.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

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

Reti:(var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- dzelte;
- anafilaktiskas reakcijas.

Nav zināms (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 augļa plaušu attīstības traucējumi dzemdē;
- vēl nedzimuša augļa nieru patoloģiska attīstība dzemdē.

Dažas blakusparādības, kas Jums var rasties, var izraisīt pats vēzis. Ja Herwenda saņemta 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 [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Herwenda

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc Derīgs līdz un flakona etiķetes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Infūzijas šķīdumi jāizlieto uzreiz pēc atšķaidīšanas. Ja šķīdums netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbild lietotājs, un parasti nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2°C - 8 °C temperatūrā. Sagatavoto šķīdumu nesasaldēt.

Nelietojiet šīs zāles, ja pirms ievadīšanas pamanāt tajā daļiņas vai krāsas maiņu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Herwenda satur

- Aktīvā viela ir trastuzumabs. Vienā flakonā ir 150 mg trastuzumaba, kas jāizšķīdina 7,2 ml ūdens injekcijām. Iegūtais šķīdums satur aptuveni 21 mg/ml trastuzumaba.
- Citas sastāvdaļas ir L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, L-histidīns, α,α -trehalozes dihidrāts, polisorbāts 20 (E 432).

Herwenda ārējais izskats un iepakojums

Herwenda ir pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai, kas pieejams stikla flakonā ar gumijas aizbāzni, kurā ir 150 mg trastuzumaba. Pulveris ir liofilizēts, balts vai gaiši dzeltens. Vienā kastītē ir 1 flakons ar pulveri.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

Ražotājs

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nuremberg
Vācija

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spānija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Herwenda tiek piegādāts sterilos, konservantus nesaturošos, apirogēnos, vienreizējās lietošanas flakonos.

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

Šīs zāles vienmēr uzglabājiet 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 šķīdināšanas ar sterilu ūdeni injekcijām (nav pievienots iepakojumam), pierādīts, ka Herwenda ir ķīmiski un fizikāli stabils 7 dienas temperatūrā 2 °C-8 °C un to nedrīkst sasaldēt.

Pēc aseptiskas atšķaidīšanas polivinilhlorīda, polietilēna vai polipropilēna maisīnos, kuros ir 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām, pierādīts, ka Herwenda ir fizikāli un ķīmiski stabils līdz pat 33 dienām 2 °C – 8 °C temperatūrā, un pēc tam 48 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 30 °C.

No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais šķīdums un Herwenda šķīdums infūzijām būtu jāizlieto nekavējoties. Ja šķīdums netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbild lietotājs, un parasti nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2 °C – 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.

Katra Herwenda flakona saturu šķīdina 7,2 ml sterila ūdens injekcijām (nav pievienots iepakojumam). Jāizvairās no citu šķīdinātāju lietošanas. Šādi iegūst 7,4 ml šķīduma vienai reizes devai, kas satur apmēram 21 mg/ml trastuzumaba. Par 4 % lielāks tilpums nodrošina, ka no katra flakona var iegūt norādīto devu (150 mg).

Norādījumi par aseptisku šķīdināšanu

Šķīdinot Herwenda, jārikojas uzmanīgi. Zāles pārmērīgi saputojot šķīdināšanas laikā vai kratot izšķīdināto Herwenda, var rasties grūtības ievilkt precīzu Herwenda daudzumu no flakona.

- 1) Lietojot sterilu šļirci, lēnām ievadiet 7,2 ml ūdeni injekcijām flakonā ar liofilizētu Herwenda, vērsot strūklu pret liofilizēto gabalu.
- 2) Lai izšķīdinātu zāles, flakonu viegli virpiniet pirkstos. NEKRATIET.

Šķīdinot zāles, tās var nedaudz saputoties. Ļaujiet flakonam netraucēti pastāvēt apmēram 5 minūtes. Izšķīdināts Herwenda ir bezkrāsains vai gaiši dzeltens caurspīdīgs šķīdums, un tajā noteikti nav jābūt 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 no flakona, izmantojot sterilu adatu un šļirci, un jāpievieno polivinilhlorīda, polietilēna vai polipropilēna infūziju maisījumam, kurā ir 250 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām. Nelietojiet ar glikozi saturošiem šķīdumiem. Lai izvairītos no saputošanas, šķīduma sajaukšanai maisījumu uzmanīgi jāapgriež otrādi.

Pirms lietošanas parenterālie šķīdumi vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamas daļiņas un krāsas pārmaiņas.