

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

KANJINTI 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

KANJINTI 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

KANJINTI 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Viens flakons satur 150 mg trastuzumaba (*trastuzumabum*), 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.

KANJINTI 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Viens flakons satur 420 mg trastuzumaba (*trastuzumabum*), 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 KANJINTI šķīdums satur 21 mg/ml trastuzumaba.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balts vai gaiši dzeltens liofilizēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Krūts vēzis

Metastātisks krūts vēzis

KANJINTI indicēts pieaugušu pacientu ar 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 ārstēts ar trastuzumabu, ārstēšanai.

Agrīns krūts vēzis

KANJINTI ir indicēts pieaugušajiem pacientiem ar HER2 pozitīvu agrīnu krūts vēzi (AKrV):

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

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

Metastātisks kuņģa vēzis

KANJINTI kombinācijā ar kapecitabīnu vai 5-fluoruracilu 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.

KANJINTI var tikt lietots tikai pacientiem ar metastātisku kuņģa vēzi (MKV), kuru audzējam ir pārmērīga HER2 ekspresija, kas noteikta ar IHĶ2+ vai IHĶ3+ rezultātu. IHĶ2+ rezultātam jābūt apstiprinātam ar pozitīvu rezultātu, veicot hibridizāciju *in vitro* (SISH+ vai FISH+). 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 KANJINTI drīkst sākt tikai ārsts ar pieredzi citotoksiskas ķīmijterapijas veikšanā (skatīt 4.4. apakšpunktu), un to drīkst ievadīt tikai veselības aprūpes speciālists.

KANJINTI 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 pārliecinātos, ka pagatavojamās un ievadāmās zāles ir KANJINTI (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 KANJINTI sākumdeva ir 4 mg/kg ķermeņa masas. Ieteicamā KANJINTI balstdeva vienu reizi nedēļā ir 2 mg/kg ķermeņa masas, lietošanu sākot vienu nedēļu pēc piesātinošās devas.

Lietošana kombinācijā ar paklitakselu vai docetakselu

Pivotālos pētījumos (H0648g, M77001) paklitakselu vai docetakselu ievadīja nākošajā dienā pēc pirmās trastuzumaba devas ievadīšanas (devu skatīt paklitaksela vai docetaksela zāļu aprakstā (ZA)) un tūlīt pēc nākamo 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 KANJINTI sākumdeva ir 8 mg/kg ķermeņa masas. Ieteicamā KANJINTI 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 devām 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 KANJINTI jāārstē līdz slimības progresēšanai. Pacienti ar AKrV ar KANJINTI 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 izsviedes frakcija (*left ventricular ejection fraction - LVEF*) procentuāli samazinās par ≥ 10 punktiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, UN kļūst mazāka par 50%, terapija uz laiku jāpārtrauc un aptuveni triju nedēļu laikā vēlreiz jāizvērtē *LVEF*. Ja *LVEF* neuzlabojas vai vēl vairāk samazinās, vai arī radusies simptomātiska sastrēguma sirds mazspēja (SSM), nopietni jāapsver KANJINTI 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 KANJINTI devu vienu nedēļu vai mazāk, pēc iespējas ātrāk jāievada parastā balstdeva (lietošana vienu reizi nedēļā: 2 mg/kg; lietošana vienu reizi trīs nedēļās: 6 mg/kg).

Negaidiet līdz nākamajam plānotajam ciklam. Sekojošās balstdevas jāievada attiecīgi pēc 7 dienām vai 21 dienas atkarībā no tā, vai zāles lieto vienu reizi nedēļā vai vienu reizi trīs nedēļās.

Ja pacients ir aizmirsis lietot KANJINTI devu ilgāk par vienu nedēļu, vēlreiz jāievada piesātinošā KANJINTI 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 KANJINTI balstdevas (nedēļas grafiks: 2 mg/kg vienu reizi nedēļā; triju nedēļu grafiks: 6 mg/kg 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 iedarbību.

Pediatriskā populācija

Trastuzumabs nav piemērots lietošanai pediatriiskajā populācijā.

Lietošanas veids

KANJINTI ir paredzēts tikai intravenozai lietošanai. Piesātinošā deva jāievada 90 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā. To nedrīkst ievadīt intravenozas strūkļas vai bolus injekcijas veidā. KANJINTI 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.

Norādījumus par KANJINTI intravenozi ievadāmās formas sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

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

Visiem pacientiem, kuriem paredzēta ārstēšana ar KANJINTI, īpaši, ja viņi iepriekš lietojuši antraciklīnu un ciklofosfamīdu (AC), jāveic sākotnēja kardioloģiska izmeklēšana, kas ietver anamnēzi un fizikālu izmeklēšanu, elektrokardiogrāfiju (EKG), ehokardiogrāfiju un/vai daudzprojekciju (MUGA) skenēšanu, vai magnētiskās rezonanses izmeklējumu. Uzraudzība var palīdzēt atklāt pacientus, kuriem rodas sirdsdarbības traucējumi. Pirms ārstēšanas sākšanas veiktie sirds izmeklējumi terapijas laikā jāatkārto ik pēc 3 mēnešiem un pēc terapijas pārtraukšanas – ik pēc 6 mēnešiem 24 mēnešus pēc pēdējās KANJINTI devas ievadīšanas. Pirms pieņemt lēmumu par ārstēšanu ar KANJINTI, rūpīgi jāapsver risks un ieguvums.

Pamatojoties uz visu pieejamo datu populācijas farmakokinētikas analīzi, trastuzumabs var saglabāties asinsritē līdz 7 mēnešiem pēc KANJINTI terapijas pārtraukšanas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem, kuri saņem antraciklīnus pēc KANJINTI lietošanas pārtraukšanas, var būt paaugstināts sirdsdarbības traucējumu risks. Ja iespējams, ārstiem jāizvairās no antraciklīnu saturošas terapijas izmantošanas līdz 7 mēnešiem pēc KANJINTI 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 formāla kardioloģiska izmeklēšana. 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 KANJINTI terapijas.

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

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

Metastātisks krūts vēzis

MKrV gadījumā nedrīkst vienlaicīgi kombinācijā lietot KANJINTI un antraciklīnus.

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

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

Adjuvanta terapija

Adjuvantas terapijas gadījumā nedrīkst vienlaicīgi kombinācijā lietot KANJINTI un antraciklīnus.

Pacientiem ar AKrV gadījumos, kad trastuzumabs bija ordinēts pēc ķīmijterapijas ar antraciklīnu saturošiem preparātiem, novēroto simptomātisko un asimptomātisko sirds funkcijas traucējumu sastopamība bija lielāka nekā tad, kad tika ordinētas docetaksela un karboplatīna shēmas bez antraciklīnu grupas līdzekļiem; turklāt gadījumos, kad trastuzumabs bija ordinēts vienlaicīgi ar taksāniem, minētie traucējumi bija izteiktāki nekā tad, kad tas bija ordinēts pēc taksānu lietošanas. Neatkarīgi no izmantotās terapijas shēmas, lielākā daļa simptomātisko sirds funkcijas traucējumu radās pirmo 18 mēnešu laikā. Vienā no trim veiktajiem pivotālajiem pētījumiem (BCIRG 006, 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 notikumu kumulatīvā rādītāja palielināšanās līdz pat 2,37%, salīdzinot ar apmēram 1% divās kontroles grupās (antraciklīns kopā ar ciklofosfamīdu, kam sekoja taksāns un taksāns, karboplatīns un trastuzumabs).

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

Neoadjuvanta-adjuvanta terapija

Pacientiem ar AKrV, kuriem ir piemērota neoadjuvanta-adjuvanta terapija, KANJINTI 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 KANJINTI, nekādu papildu citotoksisku ķīmijterapiju pēc operācijas nedrīkst nozīmēt. Citos gadījumos par nepieciešamību papildus izmantot citotoksisku ķīmijterapiju jālemj, ņemot vērā individuālos faktorus.

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 sirds funkcijas 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 sastopamība 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 traucējumu risku var mazināt premedikācija. Vairums šo blakusparādību radās 2,5 stundu laikā pēc pirmās infūzijas sākšanas. Ja rodas ar infūziju saistīta reakcija, infūzija jāpārtrauc vai jāsamazina infūzijas ātrums un pacients jānovēro, līdz izzūd visi novērotie simptomi (skatīt 4.2. apakšpunktu). Šos simptomus var ārstēt ar analgētiskiem vai pretdrudža līdzekļiem, piemēram, meperidīnu vai paracetamolu, vai antihistamīna līdzekļiem, piemēram, difenhidramīnu. Vairumam pacientu simptomi izzuda un vēlāk tika veiktas nākamās trastuzumaba infūzijas. Nopietnu reakciju gadījumā veiksmīgi izmantota atbalsta terapija, piemēram, skābeklis, beta agonisti un kortikosteroīdi. Retos gadījumos šīs reakcijas bijušas saistītas ar klīnisko norisi, kas beigusies letāli. Paaugstināts letālas infūzijas reakcijas risks var būt pacientiem, kuriem ir progresējoša vēža komplikācija un blakusslimību izraisīts elpas trūkums miera stāvoklī. Tādēļ šo pacientu terapijā KANJINTI 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 izraisīti simptomi un pulmonāli simptomi pacientiem sākušies vairāk nekā sešas stundas pēc trastuzumaba infūzijas sākšanas. Pacienti jābrīdina, ka iespējama šāda vēlīna blakusparādību sākšanās, un jānorāda, ka šādu simptomu rašanās gadījumā viņiem jāsaazinās ar savu ārstu.

Plaušu reakcijas

Lietojot trastuzumabu pēc reģistrācijas, ziņots par smagām plaušu reakcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs reakcijas dažkārt ir beigušās letāli. Turklāt ziņots arī par intersticiālu plaušu slimību, 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 ietver iepriekš saņemtu vai vienlaicīgu ārstēšanu ar citiem pretvēža līdzekļiem, par kuriem zināms, ka tie rada risku, piemēram, taksāniem, gemcitabīnu, vinorelbīnu un staru terapiju. Šīs reakcijas var rasties kā daļa no infūzijas izraisītas reakcijas vai sākties vēlīni. Pacientiem, kuriem progresējošas ļaundabīgas slimības un blakusslimību dēļ rodas elpas trūkums miera stāvoklī, var būt palielināts plaušu blakusparādību risks. Tādēļ šos pacientus nedrīkst ārstēt ar KANJINTI (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 metastātisku krūts vēzi farmakokinētikas dati liecināja, ka paklitaksela un doksorubicīna (un to nozīmīgāko metabolītu – 6- α hidroksilpaklitaksela (POH) un doksorubicinola (DOL)) iedarbība trastuzumaba klātbūtnē (attiecīgi 8 mg/kg vai 4 mg/kg intravenozi piesātinošā deva, kurai seko 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 aktivitāte 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 intravenozi nedēļā) un docetaksela (60 mg/m² intravenozi) pētījums japāņietēm ar HER2 pozitīvu metastātisku krūts vēzi, dati liecināja, ka vienlaicīga trastuzumaba lietošana neietekmēja docetaksela vienas devas farmakokinētiku. JP19959 pētījums bija BO18255 (ToGA) apakšpētījums, veikts vīriešu un sieviešu dzimuma 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) iedarbību vienlaicīga cisplatīna vai vienlaicīga cisplatīna kopā ar trastuzumabu 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.

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 metastātisku krūts vēzi (JP16003 pētījums) novēroto koncentrāciju serumā, netika atklāti nekādi pierādījumi par vienlaicīgi lietota docetaksela FK ietekmi uz trastuzumaba farmakokinētiku.

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

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija

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

Grūtniecība

Reprodukcijas pētījumi tika veikti ar *Cynomolgus* sugas pērtiķiem, lietojot pat 25 reizes lielākas devas nekā trastuzumaba intravenozi ievadāmās formas nedēļas balstdeva (2 mg/kg) cilvēkam, un tajos neatklāja auglības pavājināšanos vai kaitīgu ietekmi uz augli. Novēroja, ka trastuzumabs šķērso placentu agrīnā (20. – 50. grūtniecības dienā) un vēlīnā (120. – 150. grūtniecības dienā) augļa attīstības periodā. Nav zināms, vai trastuzumabs var ietekmēt reproduktīvo spēju. Tā kā dzīvnieku reprodukcijas pētījumu rezultāti nevar vienmēr paredzēt cilvēku atbildes reakciju, jāizvairās no KANJINTI lietošanas grūtniecības laikā, ja vien gaidāmais terapijas guvums mātei neaizvairāmo 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 KANJINTI vai ja pacientei iestājas grūtniecība KANJINTI lietošanas laikā vai 7 mēnešu laikā pēc pēdējās KANJINTI devas lietošanas, vēlams stingra multidisciplināras komandas uzraudzība.

Barošana ar krūti

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

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Līdz šim visnopietnākās un/vai biežāk ziņotās ar trastuzumaba lietošanu saistītas blakusparādības ietver sirdsdarbības traucējumus, ar infūziju saistītas reakcijas, hematotoksicitāti (īpaši neitropēniju), infekcijas un nevēlamās blakusparādības plaušās.

Blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Šajā apakšpunktā izmantots šāds 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 zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabulā norādītas blakusparādības, par kurām ziņots saistībā ar intravenozi ievadāmo trastuzumabu monoterapijā vai lietošanu kombinācijā ar ķīmijterapiju pivotālos pētījumos un pēcreģistrācijas apstākļos.

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

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

Orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādība	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Infekcija	Ļoti bieži
	Nazofaringīts	Ļoti bieži
	Neitropēniska sepse	Bieži
	Cistīts	Bieži
	Gripa	Bieži
	Sinusīts	Bieži
	Ādas infekcija	Bieži
	Rinīts	Bieži
	Augšējo elpceļu infekcija	Bieži
	Urīnceļu infekcija	Bieži
	Faringīts	Bieži
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Ļaundabīga audzēja progresēšana	Nav zināmi
	Jaunveidojuma progresēšana	Nav zināmi
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 zināmi
	Imūnā trombocitopēnija	Nav zināmi
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība	Bieži
	*Anafilaktiska reakcija	Reti
	*Anafilaktiskais šoks	Reti

Orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādība	Biežums
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ķermeņa masa/novāšanās	Ļoti bieži
	Anoreksija	Ļoti bieži
	Tumora līzes sindroms	Nav zināmi
	Hiperkaliēmija	Nav zināmi
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Ļoti bieži
	Trauksme	Bieži
	Depresija	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	¹ Trīce	Ļoti bieži
	Reibonis	Ļoti bieži
	Galvassāpes	Ļoti bieži
	Parestēzija	Ļoti bieži
	Disgeizija	Ļoti bieži
	Perifērā neiropātija	Bieži
	Hipertonija	Bieži
	Miegainība	Bieži
Acu bojājumi	Konjunktivīts	Ļoti bieži
	Pastiprināta asarošana	Ļoti bieži
	Sausas acis	Bieži
	Papillas tūska	Nav zināmi
	Tīklenes asiņošana	Nav zināmi
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 zināmi
	Galopa ritms	Nav zināmi
	Karstuma viļņi	Ļoti bieži
Asinsvadu sistēmas traucējumi	⁺¹ Hipotensija	Bieži
	Vazodilatācija	Bieži

Orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādība	Biežums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	*Elpas trūkums	Ļoti bieži
	Klepus	Ļoti bieži
	Deguna asiņošana	Ļoti bieži
	Rinoreja	Ļoti bieži
	*Pneimonijs	Bieži
	Astma	Bieži
	Plaušu bojājumi	Bieži
	*Izsvīdums pleirā	Bieži
	¹ Sēkšana	Retāk
	Pneimonīts	Retāk
	*Plaušu fibroze	Nav zināmi
	*Respirators distress	Nav zināmi
	*Elpošanas nepietiekamība	Nav zināmi
	*Plaušu infiltrāts	Nav zināmi
	*Akūta plaušu tūska	Nav zināmi
	*Akūts respiratorā distresa sindroms	Nav zināmi
	*Bronhu spazmas	Nav zināmi
	*Hipoksija	Nav zināmi
	*Samazināts skābekļa piesātinājums	Nav zināmi
	Balsenes tūska	Nav zināmi
	Ortopnoja	Nav zināmi
	Plaušu tūska	Nav zināmi
	Intersticiāla plaušu slimība	Nav zināmi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži
	Vemšana	Ļoti bieži
	Slikta dūša	Ļoti bieži
	¹ Lūpu pietūkums	Ļoti bieži
	Sāpes vēderā	Ļoti bieži
	Dispepsija	Ļoti bieži
	Aizcietējums	Ļoti bieži
	Stomatīts	Ļoti bieži
	Hemoroīdi	Bieži
	Sausa mute	Bieži
Aknu un/vai 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

Orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādība	Biežums
	Nieze	Bieži
	Onihoklāze	Bieži
	Dermaīts	Bieži
	Nātrene	Retāk
	Angioedēma	Nav zināmi
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 zināmi
	Glomerulonefropātija	Nav zināmi
	Nieru mazspēja	Nav zināmi
Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā	Oligohidramnijs	Nav zināmi
	Nieru hipoplāzija	Nav zināmi
	Plaušu hipoplāzija	Nav zināmi
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Krūšu iekaisums/mastīts	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija	Ļoti bieži
	Sāpes krūtīs	Ļoti bieži
	Drebuļi	Ļoti bieži
	Nogurums	Ļoti bieži
	Gripai līdzīgi simptomi	Ļoti bieži
	Ar infūziju saistīta reakcija	Ļoti bieži
	Sāpes	Ļoti bieži
	Drudzis	Ļoti bieži
	Ģlotādas iekaisums	Ļoti bieži
	Perifēra tūska	Ļoti bieži
	Savārgums	Bieži
	Tūska	Bieži
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Sasitums	Bieži

⁺ Norādītas blakusparādības, par 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

Sirds funkcijas traucējumi

Sastrēguma sirds mazspēja (II–IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) ir bieža blakusparādība, kas saistīta ar trastuzumaba lietošanu un tikusi saistīta ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ar trastuzumabu ārstētajiem pacientiem ir novērotas sirds funkcijas traucējumu pazīmes un simptomi, tādi kā elpas trūkums, ortopnoja, klepus pastiprināšanās, plaušu tūska, S3 galopa ritms vai samazināta kambaru izsviedes frakcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Trīs pivotālos klīniskos pētījumos par adjuvantu trastuzumaba lietošanu kombinācijā ar ķīmijterapiju 3/4. smaguma pakāpes sirds funkcijas traucējumu (jo īpaši simptomātiskas sastrēguma sirds mazspējas) sastopamība bija līdzīga tai, kāda novērota pacientiem, kuri saņēma tikai ķīmijterapiju (t.i., nesaņēma trastuzumabu) un pacientiem, kuriem trastuzumabs bija lietots pēc taksāna (0,3 - 0,4%). Pacientiem, kuri trastuzumabu saņēma vienlaicīgi ar taksānu, šis rādītājs bija vislielākais (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 12 mēnešu novērošanas laika mediānas. Pētījumā BO16348 pēc 8 gadu novērošanas laika mediānas smagas SSM (III vai IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) sastopamība trastuzumaba 1 gada terapijas grupā bija 0,8%, un vieglas simptomātiskas un asimptomātiskas kreisā kambara disfunkcijas rādītājs bija 4,6%.

Smaga SSM (ko definēja kā vismaz divas secīgi iegūtas *LVEF* vērtības $\geq 50\%$ pēc gadījuma) bija atgriezeniska 71,4% ar trastuzumabu ārstēto pacientu. Vieгла simptomātiska vai asimptomātiska kreisā kambara disfunkcija bija atgriezeniska 79,5% pacientu. Aptuveni 17% ar sirdsdarbības traucējumiem saistīto gadījumu radās 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 rādītājs bija 6–9%. Visaugstāko sirds funkcijas traucējumu rādītāju (27%) novēroja pacientiem, kuri trastuzumabu saņēma vienlaicīgi ar antraciklīniem/ciklofosfamīdu, un tas bija – ievērojami lielāks nekā pacientiem, kuri saņēma tikai antraciklīnus/ciklofosfamīdu (7–10%). Nākamajā pētījumā, kurā tika prospektīvi kontrolēta sirdsdarbība, trastuzumabu un docetakselu saņēmušajiem pacientiem simptomātiskas SSM sastopamība bija 2,2%, salīdzinot ar 0% pacientiem, kuri docetakselu bija saņēmuši monoterapijas veidā. Vairumam (79%) pacientu, kuriem šajos pētījumos radās sirdsdarbības traucējumi, stāvoklis uzlabojās pēc SSM standartterapijas.

Infūzijas izraisītas reakcijas, alerģijai līdzīgas reakcijas un paaugstināta jutība

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 ietver 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 rādītājs atšķīrās 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, leukopēnija, anēmija, trombocitopēnija un neitropēnija. Hipoprotrombinēmijas biežums nav zināms. Neitropēnijas risks var būt nedaudz augstāks, ja trastuzumabu ievada kopā ar docetakselu pēc ārstēšanas ar antraciklīniem.

Plaušu reakcijas

Trastuzumaba lietošanas laikā rodas smagas plaušu blakusparādības, un tās ir bijušas saistītas ar letālu iznākumu. Tie ietver, bet ne tikai, infiltrātu plaušās, akūtu respiratorā distresa sindromu, pneimoniju,

pneimonītu, izsvīdumu pleiras telpā, respiratoru distresu, akūtu plaušu tūsku un elpošanas mazspēju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Imunogenitāte

Neoadjuvantas-adjuvantas EBC 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 metastātisku kuņģa vēzi, 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 un imūnmodulējošie līdzekļi, pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas un antivielu-zāļu konjugāti, ATĶ kods: L01FD01

KANJINTI 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-HER2 antivielas pret cilvēka epidermālā augšanas faktora receptoru 2 (HER2). Pārmērīga HER2 ekspresija novērota 20% - 30% primāru krūts vēžu. Pozitīva HER2 rādītāja pētījumi kuņģa vēža (KV) gadījumā, izmantojot imūnhistoķīmisku (IHK) izmeklēšanu un fluorescences *in situ* hibridizācijas (FISH) vai hromogēniskās *in situ* hibridizācijas (CISH) metodi, liecina, ka pozitīva HER2 rādītājs plaši atšķiras no 6,8% līdz 34,0%, izmantojot IHK, un 7,1% līdz 42,6%, izmantojot FISH. Pētījumi rāda, ka pacientiem, kuru krūts vēzim ir pārmērīga HER2 ekspresija, saīsinās dzīvildze bez slimības izpausmēm, salīdzinot ar pacientiem, kuru audzējiem nav pārmērīgas HER2 ekspresijas. Receptora ekstracelulārā daļa (ECD, p105) var nokļūt asinsritē, un to var noteikt seruma paraugos.

Darbības mehānisms

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

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

Ieteicamā 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 4 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 5 HER2 gēna kopijas uz kodolu.

Izsmelšu 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 jāizmanto tikai precīza un validēta analīzes metode. IHĶ izmeklēšana ieteikta par pirmo testēšanas metodi un gadījumos, kad jānosaka arī HER2 gēna kopiju skaita palielināšanās, jāizmanto vai nu ar sudrabu pastiprināta hibridizācija *in situ* (SISH) vai FISH metode. 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 pētījumā (pētījuma D008548) ar SISH un FISH metodēm nosakot HER2 gēna kopiju skaita palielināšanos pacientiem ar kuņģa vēzi, tika novērota augsta atbilstības pakāpe (> 95%).

Pārmērīga HER2 ekspresija jākonstatē, izmantojot imūnhistoķīmisku (IHĶ) metodi, kuras pamatā ir fiksētu audzēja bloku vērtējums; HER2 gēna kopiju skaita palielināšanās jākonstatē, izmantojot 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 reakcijas jebkāda audzēja šūnā	Negatīvs
1+	Vāja/minimāla $\geq 10\%$ audzēja šūnu membrānu reakcija; reaģē tikai daļa šūnu membrānas	Audzēja šūnu grupa ar vāju/minimāli manāmu šūnu membrānu reakciju neatkarīgi no iekrāsoto audzēja šūnu daļas	Negatīvs
2+	Vāja vai vidēji izteikta pilnīga, bazolaterāla vai laterāla membrānu reakcija $\geq 10\%$ audzēja šūnu	Audzēja šūnu grupa ar vāju vai vidēji izteiktu pilnīgu, bazolaterālu vai laterālu membrānu reakciju neatkarīgi no iekrāsoto audzēja šūnu daļas	Apšaubāms
3+	Spēcīga pilnīga, bazolaterāla vai laterāla membrānu reakcija $\geq 10\%$ audzēja šūnu	Audzēja šūnu grupa ar spēcīgu pilnīgu, bazolaterālu vai laterālu membrānu reakciju neatkarīgi no iekrāsoto audzēja šūnu daļas	Pozitīvs

Parasti SISH vai FISH par pozitīviem uzskata tad, ja HER2 gēna kopiju skaita vienā audzēja šūnā un 17. hromosomas kopiju skaita attiecība ir ≥ 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. Pivotālā 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. Tomēr trastuzumaba un docetaksela terapija pacientiem bija efektīva neatkarīgi no iepriekšējās adjuvantas antraciklīnu terapijas saņemšanas.

Lai noteiktu pacientu piemērotību, pivotālos trastuzumaba monoterapijas un trastuzumaba un paklitaksela kombinētas terapijas klīniskos pētījumos HER2 pārmērīgas ekspresijas noteikšanai izmantoja imūnhistoķīmiskas krāsošanas metodi krūts vēža fiksētā materiālā, lietojot peles monoklonālās antivielas CB11 un 4D5. Audi tika fiksēti ar formalīnu vai Buina (*Bouin*) fiksācijas šķīdumu. Šo klīnisko pētījumu izmeklēšanas daļu veica centrālā laboratorijā, izmantojot 0 līdz 3+ novērtēšanas skalu. Pacienti, kuriem krāsošanas rezultāts bija 2+ vai 3+, tika iekļauti pētījumā, bet tie, kuriem krāsošanas rezultāts bija 0 vai 1+, tika izslēgti no pētījuma. Vairāk nekā 70% pētījumā iekļauto pacientu noteica 3+ pārmērīgu ekspresiju. Dati liecina, ka labvēlīgā iedarbība bija lielāka 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 (IHK). Mazāko pacientu daļu pārbaudīja, izmantojot *in situ* fluorescences hibridizāciju (FISH). 87% šai pētījumā iekļauto pacientu bija IHK3+ pozitīva slimība un 95% iekļauto pacientu bija IHK3+ un/vai FISH pozitīva slimība.

Lietošana vienu reizi nedēļā metastātiska krūts vēža gadījumā

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

4. tabula. Monoterapijas un kombinētas terapijas pētījumu efektivitātes rezultāti

Raksturlielums	Monoterapija	Kombinēta terapija			
	Trastuzumabs¹ N = 172	Trastuzumabs un paklitaksels² N = 68	Paklitaksels² N = 77	Trastuzumabs un docetaksels³ N = 92	Docetaksels³ N = 94
Atbildes reakcija (95% TI)	18% (13 - 25)	49% (36 - 61)	17% (9 - 27)	61% (50 - 71)	34% (25 - 45)
Atbildes reakcijas laika mediāna (mēneši) (95% TI)	9,1 (5,6 - 10,3)	8,3 (7,3 - 8,8)	4,6 (3,7 - 7,4)	11,7 (9,3 - 15,0)	5,7 (4,6 - 7,6)
LLP mediāna (mēneši) (95% TI)	3,2 (2,6 - 3,5)	7,1 (6,2 - 12,0)	3,0 (2,0 - 4,4)	11,7 (9,2 - 13,5)	6,1 (5,4 - 7,2)
Dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)	16,4 (12,3 - ne)	24,8 (18,6 - 33,7)	17,9 (11,2 - 23,8)	31,2 (27,3 - 40,8)	22,74 (19,1 - 30,8)

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

¹. Pētījums H0649g: IHK3+ pacientu apakšgrupa.

². Pētījums H0648g: IHK3+ pacientu apakšgrupa.

³. Pētījums M77001: pilns analīzes komplekts (pēc ārstēšanai paredzēto pacientu skaita), 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 rādītājs (42,7%, salīdzinot ar 27,9%); laiks līdz progresēšanai (4,8 mēneši, salīdzinot ar 2,4 mēnešiem). Atbildes reakcijas laika un atbildes reakcijas ilguma atšķirības starp grupām nevarēja dokumentēt. Kopējās dzīvildzes mediāna 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

Efektivitātes rezultāti nesalīdzinošos monoterapijas un kombinētas terapijas pētījumos ir apkopoti 5. tabulā.

5. tabula. Nesalīdzinošu monoterapijas un kombinētās terapijas pētījumu efektivitātes rezultāti

Raksturlielums	Monoterapija		Kombinēta terapija	
	Trastuzumabs¹ N = 105	Trastuzumabs² N = 72	Trastuzumabs un paklitaksels³ N = 32	Trastuzumabs un docetaksels⁴ N = 110
Atbildes reakcijas rādītājs (95% TI)	24% (15 - 35)	27% (14 - 43)	59% (41 - 76)	73% (63 - 81)
Atbildes reakcijas laika mediāna (mēneši) (95% TI)	10,1 (2,8 - 35,6)	7,9 (2,1 - 18,8)	10,5 (1,8 - 21)	13,4 (2,1 - 55,1)
LLP mediāna (mēneši) (95% TI)	3,4 (2,8 - 4,1)	7,7 (4,2 - 8,3)	12,2 (6,2 - ne)	13,6 (11 - 16)
Dzīvildzes mediāna (mēneši) (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 × 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, agrīns krūts vēzis ir nemetastazējoša primāri invazīva krūts karcinoma.

Adjuvantā ārstēšanā trastuzumabs tika pētīts četrors plašos daudzcentru, randomizētos pētījumos:

- pētījums BO16348 tika veidots, lai salīdzinātu trastuzumaba terapiju vienu gadu un divus gadus ik pēc trīs nedēļām un novērošanu pacientiem ar HER2 pozitīvu AKrV pēc operācijas, ķīmijterapijas un staru terapijas (ja piemērojama). Turklāt tika salīdzināta divus gadus ilga trastuzumaba terapija un vienu gadu ilga trastuzumaba terapija. Pacientiem, kam tika lietots

- trastuzumabs, tika dota piesātinājuma sākumdeva pa 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 pētīta arī trastuzumaba pievienošana pēc ķīmijterapijas ar AC→P pacientiem ar HER2 pozitīvu AKrV pēc operācijas;
 - pētījums BCIRG 006 bija veidots, lai pētītu kombinētu ārstēšanu ar trastuzumabu un docetakselu pēc ķīmijterapijas ar AC vai kombinācijā ar docetakselu un karboplatīnu pacientiem ar HER2 pozitīvu AKrV pēc operācijas.

Pētījumā HERA agrīns krūts vēzis tika ierobežots līdz operējamai, primārai, invazīvai krūts adenokarcinomai ar izmaiņām aksilāros limfmezglos vai bez izmaiņām aksilāros limfmezglos, ja audzēja diametrs ir vismaz 1 cm.

Pētījumu NSABP B-31 un NCCTG N9831 rezultātu apvienotajā 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 = 1 693	Trastuzumabs 1 gadu N = 1 693	Novērošana N = 1 697***	Trastuzumabs 1 gadu N = 1 702***
Dzīvildze bez slimības (Disease-free survival – DFS) - Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits - Pacientu, kuriem nav bijis notikums, skaits P-vērtība, salīdzinot ar novērošanu Riska attiecība (RA), salīdzinot ar novērošanu	219 (12,9%) 1 474 (87,1%) < 0,0001 0,54	127 (7,5%) 1 566 (92,5%) 	570 (33,6%) 1 127 (66,4%) < 0,0001 0,76	471 (27,7%) 1 231 (72,3%)
Dzīvildze bez slimības recidīviem - Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits - Pacientu, kuriem nav bijis notikums, skaits P-vērtība, salīdzinot ar novērošanu Riska attiecība, salīdzinot ar novērošanu	208 (12,3%) 1 485 (87,7%) < 0,0001 0,51	113 (6,7%) 1 580 (93,3%) 	506 (29,8%) 1 191 (70,2%) < 0,0001 0,73	399 (23,4%) 1 303 (76,6%)
Dzīvildze bez attālinātas slimības pazīmēm - Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits - Pacientu, kuriem nav bijis notikums, skaits P-vērtība, salīdzinot ar novērošanu Riska attiecība, salīdzinot ar novērošanu	184 (10,9%) 1 508 (89,1%) < 0,0001 0,50	99 (5,8%) 1 594 (94,6%) 	488 (28,8%) 1 209 (71,2%) < 0,0001 0,76	399 (23,4%) 1 303 (76,6%)
Vispārējā dzīvildze (Overall survival – OS) (nāves gadījumi) - Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits - Pacientu, kuriem nav bijis notikums, skaits P-vērtība, salīdzinot ar novērošanu Riska attiecība, salīdzinot ar novērošanu	40 (2,4%) 1 653 (97,6%) 0,24 0,75	31 (1,8%) 1 662 (98,2%) 	350 (20,6%) 1 347 (79,4%) 0,0005 0,76	278 (16,3%) 1 424 (83,7%)

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

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

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

Efektivitātes starpposma analīzes rezultāti attiecībā uz vienu gadu ilgu trastuzumaba lietošanu salīdzinājumā ar novērošanu pārsniedza protokolā iepriekš definēto statistisko robežvērtību. Pēc vidēji 12 mēnešus ilgās novērošanas RA saistībā ar DFS bija 0,54 (95% TI: 0,44; 0,67), kas norāda uz 7,6 procentpunktu (85,8%, salīdzinot ar 78,2%) absolūto ieguvumu par labu trastuzumaba grupai saistībā ar 2 gadu dzīvildzi bez slimības pazīmēm.

Galīgo analīzi veica pēc vidēji astoņus gadus ilgās novērošanas, un tās rezultāti liecināja, ka 1 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 8 gadu dzīvildzi bez slimības pazīmēm absolūtais ieguvums ir 6,4 procentpunkti par labu 1 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 trieciendevās veidā, 4 cikli ik pēc 3 nedēļām.
- 600 mg/m² ciklofosfamīda 30 minūtes ilgās intravenozas infūzijas veidā, 4 cikli ik pēc 3 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, 4 cikli ik pēc 3 nedēļām (katra cikla 1. 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 –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 = 1 679)	AC→PH (n = 1 672)	Riska attiecība, salīdzinot ar AC→P (95% TI) p-vērtība
Dzīvildze bez slimības Pacientu skaits ar notikumu (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001
Attāls recidīvs Pacientu skaits ar notikumu	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p < 0,0001
Nāves (OS notikums) Pacientu skaits ar notikumu	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48;0,92) p = 0,014**

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

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

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

Attiecībā uz primāro mērķa kritēriju *DFS*, trastuzumaba pievienošana ķīmijterapijai ar paklitakselu par 52% pazemināja slimības recidīva risku. Ievērojot 3 gadus ilgas dzīvildzes bez slimības rādītāju, kas, saskaņā ar aprēķināto, ir 11,8 procentpunkti (87,2%, salīdzinot ar 75,4%) par labu AC→PH (trastuzumaba) grupai, riska attiecība nozīmē absolūtu ieguvumu.

Drošuma datu aktualizēšanas laikā pēc mediāni 3,5 - 3,8 gadus ilgiem novērojumiem *DFS* analīze 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 ieplānotā galīgā OS analīze apvienotajai pētījumu NSABP B-31 un NCCTG N9831 analīzei tika veikta pēc 707 nāves gadījumiem (novērošanas ilguma mediāna AC→PH grupā bija 8,3 gadi). Terapija ar AC→PH ļāva panākt statistiski nozīmīgu OS uzlabošanos, 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 tika vērtēts 86,9%, bet AC→P grupā – 79,4%, 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.

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

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

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

Veicot apvienotu NSABP B-31 un NCCTG N9831 pētījumu analīzi, galīgās OS novērtēšanas laikā veica arī *DFS* analīzi. Atjauninātie *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 8 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 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, 4 cikli ik pēc 3 nedēļām (pirmā docetaksela cikla 2. dienā, pēc tam katra nākamā cikla 1. dienā),

vai

- 75 mg/m² docetaksela 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, 6 cikli ik pēc 3 nedēļām (pirmā cikla 2. dienā, pēc tam katra nākamā cikla 1. dienā),

kam sekoja:

- karboplatīna deva, kas nodrošina mērķa AUC = 6 mg/ml/min 30 – 60 minūšu ilgas intravenozas infūzijas veidā, ko atkārtoti ik pēc 3 nedēļām, pavisam kopā seši cikli.

Trastuzumabs tika ievadīts vienu reizi nedēļā kopā ar ķīmijterapiju un vēlāk vienu reizi ik pēc 3 nedēļām, kopā 52 nedēļas.

Pētījuma BCIRG 006 laikā iegūtie efektivitātes rezultāti apkopoti 9. un 10. tabulā. AC→D grupā novērojumu ilguma mediāna bija 2,9 gadi, un 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 = 1 073)	AC→DH (n = 1 074)	Riska attiecība, salīdzinot ar AC→D (95% TI) p-vērtība
Dzīvildze bez slimības Pacientu skaits	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001
Attāls recidīvs Pacientu skaits	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p < 0,0001
Nāve (OS notikums) Pacientu skaits	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p = 0,0024

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

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

Raksturlielums	AC→D (n = 1 073)	DCarbH (n = 1 074)	Riska attiecība, salīdzinot ar AC→D (95% TI)
Dzīvildze bez slimības Pacientu skaits	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Attāls recidīvs Pacientu skaits	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p = 0,0008

Raksturlielums	AC→D (n = 1 073)	DCarbH (n = 1 074)	Riska attiecība, salīdzinot ar AC→D (95% TI)
Nāve (OS notikums) Pacientu skaits	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p = 0,0182

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

Pētījumā BCIRG 006 attiecībā uz primāro mērķa kritēriju jeb *DFS*, ievērojot 3 gadus ilgas dzīvildzes bez slimības rādītāju, kas tika aprēķināta kā 5,8 procentpunkti (86,7%, salīdzinot ar 80,9%) par labu AC→DH (trastuzumaba) grupai un 4,6 procentpunkti (85,5%, salīdzinot ar 80,9%) par labu DCarbH (trastuzumaba) grupai salīdzinājumā ar AC→D grupu, riska attiecība nozīmē absolūtu ieguvumu.

Pētījuma BCIRG 006 laikā 213 no 1 075 DCarbH (TCH) grupas pacientiem, 221 no 1 074 AC→DH (AC→TH) grupas pacientiem un 217 no 1 073 AC→D (AC→T) grupas pacientiem veiktspējas statuss pēc Karnovska skalas bija ≤ 90 (80 vai 90). Šajā pacientu apakšgrupā ieguvums attiecībā uz dzīvildzi bez slimības (*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* notikumus un simptomātiskus sirds patoloģiju notikumus un apkopojot 11. tabulā.

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

	AC→PH (salīdzinot ar AC→P)(NSABP B-31 un NCCTG N9831)*	AC→DH (salīdzinot ar AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (salīdzinot ar AC→D) (BCIRG 006)
Primārā efektivitātes analīze <i>DFS</i> 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** <i>DFS</i> 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> pētnieciskās analīzes rezultāti attiecībā uz <i>DFS</i> un simptomātisku sirds funkciju notikumiem 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 (novērošanas laika mediāna ir 1,8 gadi), bet AC→PH grupas pacienti – novērošanas laika mediāna 2,0 gadi.

**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 jaundiagnosticētu lokāli izplatītu (III stadijas) vai iekaisīgu AKrV. Pacienti ar HER2+ audzējiem tika randomizēti, lai saņemtu vai nu neoadjuvantu ķīmijterapiju vienlaicīgi ar neoadjuvantu-adjuvantu trastuzumaba, 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 ciklus,

kam sekoja

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

kam sekoja

- CMF 1. un 8. dienā ik pēc 4 nedēļām 3 ciklus,

kam pēc operācijas sekoja

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

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

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

Aplēstais absolūtais ieguvums par labu trastuzumaba grupai bija 13 procentpunkti, vērtējot 3 gadu dzīvildzi bez notikumiem (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.

Kīmijterapeitiskie līdzekļi tika ievadīti šādi:

- kapecitabīns – 14 dienas divreiz dienā pa 1 000 mg/m² perorāli ik pēc 3 nedēļām (katra cikla 1. 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 katra cikla 1. dienā, veicot 6 ciklus.

Pētījuma BO18225 efektivitātes 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, mēnešu mediāna	11,1	13,8	0,74 (0,60 - 0,91)	0,0046
Dzīvildze bez slimības progresēšanas, mēnešu mediāna	5,5	6,7	0,71 (0,59 - 0,85)	0,0002
Laiks līdz slimības progresēšanai, mēnešu mediāna	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 un trastuzumabs

FP: Fluorpirimidīns/cisplatīns

^a Izredžu attiecība

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

Apakšgrupu *post hoc* analīzes 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), un 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 acīmredzama kopējās dzīvildzes ieguvuma, 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)].

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par trastuzumabu visās pediātriskās populācijas apakšgrupās krūts un kuņģa vēža indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Trastuzumaba farmakokinētika tika vērtēta populācijas farmakokinētikas modeļa analīzē, izmantojot apkopotus datus par 1 582 pētāmajām personām, tai skaitā pacientiem ar HER2 pozitīvu MBC, EBC, AGC vai cita veida audzēju, kā arī veseliem brīvprātīgajiem, no 18 I, II un III fāzes pētījumiem, kuros lietots trastuzumabs 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). Pacientiem ar MBC un EBC 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). MBC gadījumā lineārais klīrenss bija 0,136 l dienā, EBC gadījumā - 0,112 l dienā, bet AGC gadījumā - 0,176 l dienā. Nelineārās eliminācijas raksturlielumi bija šādi: maksimālais eliminācijas ātrums (V_{max}) pacientiem ar MBC, EBC un AGC bija 8,81 mg dienā, bet Mihaelisa-Menten konstante (K_m) bija 8,92 µg/ml. Tilpums centrālajā nodalījumā pacientiem ar MBC un EBC bija 2,62 l, bet pacientiem ar AGC - 3,63 l. Galīgajā populācijas FK modelī par statistiski nozīmīgām kovariātēm, kas ietekmē trastuzumaba 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 kovariātēm nevarētu būt klīniski nozīmīga ietekme uz trastuzumaba koncentrāciju.

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

14. tabula. Populācijā prognozējamās FK iedarbības vērtības 1. ciklā (mediāna ar 5.95. procentīli), lietojot trastuzumaba intravenozas dozēšanas shēmas pacientiem ar MBC, EBC vai AGC

Shēma	Primārā audzēja veids	N	C_{min} (µg/ml)	C_{max} (µg/ml)	AUC _{0-21. diena} (µg dienā/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg vienu reizi 3 nedēļās	MBC	805	28,7 (2,9 - 46,3)	182 (134 - 280)	1 376 (728 - 1 998)
	EBC	390	30,9 (18,7 - 45,5)	176 (127 - 227)	1 390 (1 039 - 1 895)
	AGC	274	23,1 (6,1 - 50,3)	132 (84,2 - 225)	1 109 (588 - 1 938)
4 mg/kg + 2 mg/kg vienu reizi nedēļā	MBC	805	37,4 (8,7 - 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1 073 (597 - 1 584)
	EBC	390	38,9 (25,3 - 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1 074 (783 - 1 502)

15. tabula. Populācijā prognozējamās FK iedarbības vērtības līdzsvara stāvoklī (mediāna ar 5.-95. procentili), lietojot trastuzumaba intravenozas dozēšanas shēmas pacientiem ar MBC, EBC vai AGC

Shēma	Primārā audzēja veids	N	$C_{min,lsv}^*$ (µg/ml)	$C_{max,lsv}^{**}$ (µg/ml)	$AUC_{lsv\ 0-21\ diena}$ (µg dienā/ml)	Laiks līdz līdzsvara stāvoklim*** (nedēļas)
8 mg/kg + 6 mg/kg vienu reizi 3 nedēļās	MBC	805	44,2 (1,8 - 85,4)	179 (123 - 266)	1 736 (618 - 2 756)	12
	EBC	390	53,8 (28,7 - 85,8)	184 (134 - 247)	1 927 (1 332 - 2 771)	15
	AGC	274	32,9 (6,1 - 88,9)	131 (72,5 - 251)	1 338 (557 - 2 875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg vienu reizi nedēļā	MBC	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1 710 (581 - 2 715)	12
	EBC	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1 893 (1 309 - 2 734)	14

* $C_{min,lsv}$ - C_{min} līdzsvara stāvoklī

** $C_{max,lsv}$ = C_{max} līdzsvara stāvoklī

*** laiks līdz 90% no līdzsvara stāvokļa

16. tabula. Populācijā prognozējamās FK raksturlielumu vērtības līdzsvara stāvoklī, lietojot trastuzumaba intravenozas dozēšanas shēmas pacientiem ar MBC, EBC vai AGC

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

Trastuzumaba izvadīšana no organisma

Trastuzumaba izvadīšanas no organisma periodu vērtēja pēc intravenozas lietošanas vienu reizi nedēļā vai vienu reizi 3 nedēļās, izmantojot populācijas FK modeli. Šo simulāciju rezultāti liecina, ka vismaz 95% pacientu tiks sasniegta < 1 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 SGOT/AsAT līmeni; daļuatšķeltā antigēna ietekmes uz klīrensu varētu izskaidrot ar SGOT/AsAT līmeni.

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Līdz 6 mēnešus ilgos standartpētījumos, teratoloģijas reproduktīvās toksicitātes standartpētījumos, mātišu auglības vai vēlīnās grūtniecības toksicitātes/placentas šķērsošanas pētījumos nekonstatēja

akūtu vai atkārtotu devu izraisītu toksicitāti. Trastuzumabs nav genotoksisks. Pētījumā ar trehalozi, galveno zāļu formas palīgvielu, toksicitāti nenovēroja.

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Histidīns
Histidīna monohidrohlorīds
Trehalozesdihidrāts
Polisorbāts 20

6.2. Nesaderība

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

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi.

Aseptiska sagatavošana un atšķaidīšana

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

Pēc aseptiskas atšķaidīšanas polivinilhlorīda, polietilēna vai polipropilēna maisos, kuros ir 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām, pierādīts, ka KANJINTI ir ķīmiski un fizikāli stabils 30 dienas, uzglabājot 2°C – 8°C temperatūrā, un pēc tam 24 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 30°C.

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais šķīdums un KANJINTI šķīdums infūzijām būtu jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas tūlīt, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem līdz lietošanai atbild lietotājs, un parasti nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā, ja vien sagatavošana un atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un drošos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
Sagatavoto šķīdumu nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

6.5. Iepakojuma veids un saturs

KANJINTI 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1. klases caurspīdīga stikla 20 ml flakons ar butilkaučuka aizbāzni, kas pārklāts ar fluora sveķu plēvi un noraujamu alumīnija pārklāju pret putekļiem, satur 150 mg trastuzumaba.

Katrā kastītē ir viens flakons.

KANJINTI 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1. klases caurspīdīga stikla 50 ml flakons ar butilkaučuka aizbāzni, kas pārklāts ar fluora sveķu plēvi un noraujamu alumīnija pārklāju pret putekļiem, satur 420 mg trastuzumaba.

Katrā kastītē ir viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Veicot sagatavošanu un atšķaidīšanu, jāievēro atbilstoši aseptikas noteikumi. Jāievēro piesardzība, lai nodrošinātu pagatavoto šķīdumu sterilitāti. Tā kā zāles nesatur pretmikrobu konservantus vai bakteriostatiskus līdzekļus, jāievēro aseptikas noteikumi.

Aseptiskas pagatavošanas, rīkošanās un uzglabāšanas noteikumi

Sagatavojot 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 pagatavotā šķīduma intravenozai infūzijai atbilstoša uzglabāšana, lai nodrošinātu aseptisku apstākļu uzturēšanu.

Sagatavošanas laikā ar KANJINTI jārīkojas uzmanīgi. Pārmērīga putošanās izraisīšana sagatavošanas laikā vai kratot sagatavoto šķīdumu var radīt problēmas ar KANJINTI daudzuma atvilkšanu no flakona.

Sagatavotu šķīdumu nedrīkst sasaldēt.

KANJINTI 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katrs 150 mg KANJINTI flakons tiek sagatavots ar 7,2 ml sterila ūdens injekcijām (netiek piegādāts). Jāizvairās no citu sagatavošanas šķīdinātāju lietošanas.

Tā iegūst 7,4 ml šķīduma vienas devas lietošanai, kas satur apmēram 21 mg/ml trastuzumaba ar pH apmēram 6,1. 4% virstilpums nodrošina, ka no katra flakona var atvilkt marķējumā norādīto 150 mg devu.

KANJINTI 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katrs 420 mg KANJINTI flakons tiek sagatavots ar 20 ml sterila ūdens injekcijām (netiek piegādāts). Jāizvairās no citu sagatavošanas šķīdinātāju lietošanas.

Tā iegūst 21 ml šķīduma vienas devas lietošanai, kas satur apmēram 21 mg/ml trastuzumaba ar pH apmēram 6,1. 5% virstilpums nodrošina, ka no katra flakona var atvilkt marķējumā norādīto 420 mg devu.

KANJINTI flakons		Sterila ūdens injekcijām tilpums		Beigu koncentrācija
150 mg flakons	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg flakons	+	20 ml	=	21 mg/ml

Norādījumi aseptiskai sagatavošanai

1) Izmantojot sterilu šļirci, lēnām ievadiet atbilstošo sterila ūdens injekcijām tilpumu (kā norādīts augstāk) flakonā, kas satur liofilizētu KANJINTI, vēršot strūklu pret liofilizātu.

2) Lai veicinātu sagatavošanu, flakonu viegli virpiniet pirkstos. NEKRATĪT.

Sagatavošanas laikā zāles var nedaudz saputoties. Ļaujiet flakonam netraucēti pastāvēt apmēram 5 minūtes. Sagatavotais KANJINTI ir bezkrāsains vai gaiši dzeltens, caurspīdīgs šķīdums, un tajā noteikti nav jābūt redzamām daļiņām.

Norādījumi sagatavotā šķīduma aseptiskai atšķaidīšanai

Nosakiet nepieciešamo šķīduma tilpumu:

- pamatojoties uz trastuzumaba piesātināšo devu 4 mg/kg ķermeņa masas vai nākamo devu 2 mg trastuzumaba/kg ķermeņa masas vienu reizi nedēļā:

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

- pamatojoties uz trastuzumaba piesātināšo devu 8 mg/kg ķermeņa masas vai nākamo devu 6 mg trastuzumaba/kg ķermeņa masas ik pēc 3 nedēļām:

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

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

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

Nav novērota nesaderība starp KANJINTI un polivinilhlorīda, polietilēna vai polipropilēna maisiem.

KANJINTI paredzēts tikai vienreizējai lietošanai, jo zāles nesatur konservantus. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1281/001
EU/1/18/1281/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 16. maijs
Pēdējās 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. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJI, 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 VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
ASV

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nīderlande

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Beļģija

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 atsaucē 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. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

KANJINTI 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
trastuzumabum

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

Flakons satur 150 mg trastuzumaba.
Pēc sagatavošanas 1 ml koncentrāta satur 21 mg trastuzumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: histidīns, histidīna monohidrohlorīds, trehalozes dihidrāts, polisorbāts 20.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas 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 oriģinālā 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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1281/001

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

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**FLAKONA ETIĶETE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS)**

KANJINTI 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
trastuzumabum

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

Flakons satur 150 mg trastuzumaba.
Pēc sagatavošanas 1 ml koncentrāta satur 21 mg trastuzumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Histidīns, histidīna monohidrohlorīds, trehalozes dihidrāts, polisorbāts 20.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

i.v.

Intravenozai lietošanai.

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 oriģinālā 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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1281/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

KANJINTI 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
trastuzumabum

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

Flakons satur 420 mg trastuzumaba.
Pēc sagatavošanas 1 ml koncentrāta satur 21 mg trastuzumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: histidīns, histidīna monohidrohlorīds, trehalozes dihidrāts, polisorbāts 20.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas 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 oriģinālā 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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1281/002

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

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**FLAKONA ETIKETE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS)**

KANJINTI 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
trastuzumabum

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

Flakons satur 420 mg trastuzumaba.
Pēc sagatavošanas 1 ml koncentrāta satur 21 mg trastuzumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Histidīns, histidīna monohidrohlorīds, trehalozes dihidrāts, polisorbāts 20.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai.
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 oriģinālā 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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1281/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

KANJINTI 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai KANJINTI 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai *trastuzumabum*

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, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir KANJINTI un kādam nolūkam to lieto

KANJINTI 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 trastuzumabs piesaistās pie HER2, tas apstādina šādu šūnu augšanu un izraisa to bojāeju.

Jūsu ārsts var parakstīt KANJINTI 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. KANJINTI 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 zālēm, ko sauc par 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 KANJINTI lietošanas

Nelietojiet KANJINTI 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 KANJINTI kā vienīgo līdzekli vai kopā ar taksāna grupas līdzekli var ietekmēt sirdi, jo īpaši, ja esat jebkad lietojis antraciklīna grupas līdzekli (taksāni un antraciklīni ir divas cita veida zāles, ko izmanto vēža ārstēšanā). Iedarbība var būt vidēji smaga vai smaga un pat izraisīt nāvi. Tādēļ pirms KANJINTI terapijas, tās laikā (ik pēc trim mēnešiem) un pēc terapijas pārtraukšanas (no 2 līdz 5 gadiem) 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) un Jums var sākt sirds mazspējas ārstēšanu, vai būs jāpārtrauc KANJINTI lietošana.

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

- ja Jums bijusi sirds mazspēja, koronāro artēriju slimība, sirds vārstuļu slimība (sirds trokšņi), augsts asinsspiediens, esat lietojis vai pašlaik lietojat jebkuras zāles pret augstu asinsspiedienu;
- ja 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 KANJINTI lietošanas laikā paaugstināt sirdsdarbības traucējumu risku;
- ja Jums ir elpas trūkums, īpaši tad, ja lietojat taksānus. KANJINTI var izraisīt elpošanas traucējumus, īpaši pēc pirmās devas. Tas var būt nopietnāk, ja Jums jau ir elpas trūkums. Ļoti retos gadījumos pacienti ar smagiem elpošanas traucējumiem pēc KANJINTI lietošanas ir miruši;
- ja Jums jebkad ir ārstēts jebkāds vēzis.

Ja Jūs saņemat KANJINTI kopā ar citām vēža ārstēšanai paredzētām zālēm, tādām kā paklitaksels, docetaksels, aromatāzes inhibitori, kapecitabīns, 5-fluoruracils vai cisplatīns, Jums jāizlasa arī šo zāļu lietošanas instrukcijas.

Bērni un pusaudži

KANJINTI nav ieteicams nevienam, kas jaunāks par 18 gadiem.

Citas zāles un KANJINTI

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

Līdz KANJINTI 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 medmācai, ka Jūs esat lietojis KANJINTI.

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.
- KANJINTI lietošanas laikā un vēl vismaz 7 mēnešus pēc ārstēšanas ar KANJINTI pabeigšanas Jums jālieto efektīvs pretapaugļošanās līdzeklis.
- Ārsts Jums izstāstīs par risku un guvumu, lietojot KANJINTI grūtniecības laikā. Retos gadījumos grūtniecēm, kas saņem trastuzumabu, novērota (amnija) šķidruma, 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 KANJINTI terapijas laikā un 7 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas, jo KANJINTI ar krūti pienu var nonākt bērna organismā.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Nātrijs

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

3. Kā lietot KANJINTI

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

Svarīgi pārbaudīt zāļu marķējumu, lai nodrošinātu, ka tiek ievadīta pareiza parakstītā zāļu forma. KANJINTI intravenozi ievadāmā forma nav paredzēta ievadīšana zem ādas, un tā jāievada tikai intravenozas infūzijas veidā.

KANJINTI intravenozo formu 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 pirmo devu panesīsiet labi, nākamās devas var tikt 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.

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

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

Ja pārtraucat lietot KANJINTI

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

KANJINTI 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, KANJINTI var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas no šīm blakusparādībām var būt nopietnas, un to dēļ var būt nepieciešama ārstēšana slimnīcā.

KANJINTI 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, augsts vai zems asinsspiediens, sirdsritma traucējumi (sirdsklauves, sirds plandīšanās 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”).

Šī iedarbība galvenokārt rodas pirmās intravenozās infūzijas (intravenozas pilienu injekcijas vēnā) laikā un dažās pirmajās stundās pēc infūzijas sākuma. Parasti tā ir īslaicīga. 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 sākas 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 trastuzumabu terapijas laikā, ne tikai saistībā ar infūziju. **Nekavējoties pastāstiet savam 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, šķidruma aizture (pietūkums) kājās vai rokās, sirdsklauves (sirds vibrēšana vai neregulāra sirdsdarbība) (skatīt 2. sadaļā Sirdsdarbības pārbaudes).

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

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

Ja pēc tam, kad Jūsu ārstēšana ar KANJINTI ir pabeigta, Jums radīsies kāds no augstāk minētajiem simptomiem, Jums jākonsultējas ar savu ārstu un viņam jāpasaka, ka iepriekš esat ārstēts ar KANJINTI.

Citas blakusparādības

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

- infekcijas;
- caureja;
- aizcietējums;
- grēmas (dispepsija);
- nogurums;
- izsitumi uz ādas;
- sāpes krūtīs;
- sāpes vēderā;
- locītavu sāpes;
- mazs sarkano un balto asins šūnu (kas palīdz cīnīties ar infekciju) skaits, dažkārt ar drudzi;
- sāpes muskuļos;
- konjunktivīts;
- acu asarošana;
- asiņošana no deguna;
- tekošs deguns;
- matu izkrišana;
- trīce;
- karstuma viļņi;
- reibonis;
- nagu bojājumi;

- ķermeņa masas samazināšanās;
- ēstgribas zudums;
- nespēja gulēt (bezmiegs);
- garšas sajūtas izmaiņas;
- mazs trombocītu skaits;
- zilumi;
- roku un kāju pirkstu nejutība vai tirpšana, kas dažkārt var skart arī pārējo ekstremitāti;
- apsārtums, pietūkums vai čūlas mutes dobumā un/vai rīklē;
- plauktu un/vai pēdu sāpes, pietūkums, apsārtums vai tirpšana;
- elpas trūkums;
- galvassāpes;
- klepus;
- vemšana;
- slikta dūša.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

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

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

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

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- dzelte;
- anafilaktiskas reakcijas.

Blakusparādības ar nezināmu biežumu (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- patoloģiska vai traucēta asinsreģe;
- augsts kālija līmenis;
- acu mugurējās daļas pietūkums vai asiņošana;
- šoks;
- patoloģisks sirds darbības 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 KANJINTI saņemat kombinācijā ar ķīmijterapiju, dažas no tām var izraisīt arī ķīmijterapija.

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

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt KANJINTI

KANJINTI uzglabās veselības aprūpes speciālisti slimnīcā vai klīnikā.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C). Sagatavoto šķīdumu nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Infūzijas šķīdumi jāizlieto uzreiz pēc atšķaidīšanas. Ja zāles netiek lietotas tūlīt, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem līdz lietošanai atbild lietotājs, un parasti nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā. Nelietojiet KANJINTI, ja pirms ievadīšanas ieraugāt tajā daļiņas vai krāsas maiņu.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko KANJINTI satur

- Aktīvā viela ir trastuzumabs. Katrs flakons satur vai nu:
 - 150 mg trastuzumaba, kas jāizšķīdina 7,2 ml ūdens injekcijām, vai
 - 420 mg trastuzumaba, kas jāizšķīdina 20 ml ūdens injekcijām.
- Iegūtais šķīdums satur aptuveni 21 mg/ml trastuzumaba.
- Citas sastāvdaļas ir histidīns, histidīna monohidrohlorīds, trehalozes dihidrāts, polisorbāts 20.

KANJINTI ārējais izskats un iepakojums

KANJINTI ir pulveris šķīduma koncentrāta pagatavošanai, ko piegādā stikla flakonā ar gumijas aizbāzni, un kas satur vai nu 150 mg, vai 420 mg trastuzumaba. Pulveris ir liofilizēts, balts vai bāli dzeltens. Katrā kastītē ir 1 flakons ar pulveri.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nīderlande

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nīderlande

Ražotājs

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen ΕλλάςΦαρμακευτικάΕ.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filiaal
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

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

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

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

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

Veicot sagatavošanu un atšķaidīšanu, jāievēro atbilstoši aseptikas noteikumi. Jāievēro piesardzība, lai nodrošinātu pagatavoto šķīdumu sterilitāti. Tā kā zāles nesatur pretmikrobu konservantus vai bakteriostatiskus līdzekļus, jāievēro aseptikas noteikumi.

Pēc aseptiskas sagatavošanas ar sterilu ūdeni injekcijām (nav piegādāts) KANJINTI ir ķīmiski un fizikāli stabils 48 stundas 2 °C - 8 °C temperatūrā, un to nedrīkst sasaldēt.

Pēc aseptiskas atšķaidīšanas polivinilhlorīda, polietilēna vai polipropilēna maisos, kuros ir 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām, pierādīts, ka KANJINTI ir ķīmiski un fizikāli stabils 30 dienas, uzglabājot 2 °C – 8 °C temperatūrā, un pēc tam 24 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 30 °C.

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais šķīdums un KANJINTI šķīdums infūzijām būtu jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas tūlīt, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem līdz lietošanai atbild lietotājs, un parasti nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2 °C - 8 °C temperatūrā, ja vien sagatavošana un atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un drošos aseptiskos apstākļos.

Aseptiskas pagatavošanas, rīkošanās un uzglabāšanas noteikumi

Sagatavojot 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 pagatavotā šķīduma intravenozai infūzijai atbilstoša uzglabāšana, lai nodrošinātu aseptisku apstākļu uzturēšanu.

KANJINTI 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katrs 150 mg KANJINTI flakons tiek sagatavots ar 7,2 ml sterila ūdens injekcijām (netiek piegādāts). Jāizvairās no citu sagatavošanas šķīdinātāju lietošanas. Tā iegūst 7,4 ml šķīduma vienas devas lietošanai, kas satur apmēram 21 mg/ml trastuzumaba. 4% virstīpums nodrošina, ka no katra flakona var atvilkt marķējumā norādīto 150 mg devu.

KANJINTI 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katrs 420 mg KANJINTI flakons tiek sagatavots ar 20 ml sterila ūdens injekcijām (netiek piegādāts). Jāizvairās no citu sagatavošanas šķīdinātāju lietošanas. Tā iegūst 21 ml šķīduma vienas devas lietošanai, kas satur apmēram 21 mg/ml trastuzumaba. 5% virstīpums nodrošina, ka no katra flakona var atvilkt marķējumā norādīto 420 mg devu.

KANJINTI flakons		Sterila ūdens injekcijām tilpums		Beigu koncentrācija
150 mg flakons	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg flakons	+	20 ml	=	21 mg/ml

Norādījumi par aseptisku sagatavošanu

Sagatavošanas laikā ar KANJINTI jārīkojas uzmanīgi. Pārmērīga putošanās izraisīšana sagatavošanas laikā vai kratot sagatavoto šķīdumu var radīt problēmas ar KANJINTI daudzuma atvilkšanu no flakona.

1) Izmantojot sterilu šļirci, lēnām ievadiet atbilstošo sterila ūdens injekcijām tilpumu (kā norādīts augstāk) flakonā, kas satur liofilizētu KANJINTI, vēršot strūklu pret liofilizēto gabalu.

2) Lai veicinātu sagatavošanu, flakonu viegli virpiniet pirkstos. NEKRATIET.

Sagatavošanas laikā zāles var nedaudz saputoties. Ļaujiet flakonam netraucēti pastāvēt apmēram 5 minūtes. Sagatavotais KANJINTI ir bezkrāsains vai bāli dzeltens, caurspīdīgs šķīdums, un tajā noteikti nav jābūt redzamām daļiņām.

Norādījumi sagatavotā šķīduma aseptiskai atšķaidīšanai

Nosakiet nepieciešamo šķīduma tilpumu:

- pamatojoties uz trastuzumaba piesātinošo devu 4 mg/kg ķermeņa masas vai nākamo devu 2 mg trastuzumaba/kg ķermeņa masas vienu reizi nedēļā:

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

- pamatojoties uz trastuzumaba piesātinošo devu 8 mg/kg ķermeņa masas vai nākamo devu 6 mg trastuzumaba/kg ķermeņa masas ik pēc 3 nedēļām:

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

Atbilstošais šķīduma daudzums jāatvelk no flakona, izmantojot sterilu adatu un šļirci, un jāpievieno polivinilhlorīda, polietilēna vai polipropilēna infūziju maisam, kurā ir 250 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām. Nelietojiet ar glikozi saturošiem šķīdumiem. Lai izvairītos no saputošanas, šķīduma sajaukšanai maiss uzmanīgi jāapgriež otrādi. Pirms lietošanas parenterālie šķīdumi vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamas daļiņas un krāsas pārmaiņas.