

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ogivri 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Ogivri 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Ogivri 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

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

Ogivri 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Viens flakons satur 420 mg trastuzumaba (*trastuzumabum*), humanizētu IgG1 monoklonālo antivielu, kas iegūta no zīdītāju (Ķīnas kāmjū olnīcu) šūnu suspensijas kultūras un attīrīta ar afinitātes un jonapmaiņas hromatogrāfiju, tai skaitā specifiskām vīrusu inaktivācijas un atdalīšanas procedūrām.

Lietošanai sagatavots Ogivri šķīdums satur 21 mg/ml trastuzumaba.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs 150 mg flakons satur 115,2 mg sorbīta (E420).

Katrs 420 mg flakons satur 322,6 mg sorbīta (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrātam).

Balts vai gaiši dzeltens liofilizēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Krūts vēzis

Metastātisks krūts vēzis

Ogivri ir indicēts pieaugušu pacientu ar HER2 pozitīvu metastātisku krūts vēzi (MKrV) ārstēšanai:

- monoterapijas veidā tiem pacientiem, kuri metastātiska audzēja ārstēšanai ir saņēmuši vismaz divus ķīmijterapijas kursus. 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 tiem pacientiem, kuri nav saņēmuši ķīmijterapiju metastātiska audzēja ārstēšanai un kuriem antraciklīns nav piemērots;

- kombinācijā ar docetakselu tiem 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

Ogivri 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 Ogivri terapija, lokāli progresējošas (arī iekaisīgas) slimības vai audzēju, kuru diametrs ir > 2 cm, ārstēšanai (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

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

Metastātisks kuņģa vēzis

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

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

Ogivri intravenozi ievadāmo zāļu formu nav paredzēts ievadīt subkutāni, un tā jāievada tikai intravenozas infūzijas veidā.

Ja ir nepieciešams izmantot citu ievadīšanas veidu, jālieto citi trastuzumaba līdzekļi, kuri atbalsta šādu iespēju.

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

Devas

Metastātisks krūts vēzis

Lietošana vienu reizi trīs nedēļās

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

Lietošana vienu reizi nedēļā

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

Lietošana kombinācijā ar paklitakselu vai docetakselu

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

Lietošana kombinācijā ar aromatāzes inhibitoru

Pivotālā pētījumā (BO16216) trastuzumabs un anastrozols tika lietots no 1. dienas. Nebija ierobežojumu relatīvā laika noteikšanai trastuzumaba un anastrozola lietošanai (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 trastuzumaba sākumdeva ir 8 mg/kg ķermeņa masas. Ieteicamā trastuzumaba balstdeva ar triju nedēļu starplaiku ir 6 mg/kg ķermeņa masas, lietošanu sākot trīs nedēļas pēc piesātinošās devas.

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

Informāciju par lietošanu kombinētas ķīmijterapijas gadījumā skatīt 5.1. apakšpunktā.

Metastātisks kuņģa vēzis

Lietošana vienu reizi trīs nedēļās

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

Krūts vēzis un kuņģa vēzis

Ārstēšanas ilgums

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

Devas samazināšana

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

Ja kreisā kambara izsviedes frakcija (*left ventricular ejection fraction* - LVEF) procentuāli samazinās par ≥ 10 punktiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, UN kļūst mazāka par 50 %, terapija uz laiku jāpārtrauc un aptuveni triju nedēļu laikā vēlreiz jāizvērtē LVEF. Ja LVEF neuzlabojas vai vēl vairāk

samazinās, vai arī radusies simptomātiska sastrēguma sirds mazspēja (SSM), nopietni jāapsver trastuzumaba lietošanas pārtraukšana, ja vien ieguvums konkrētam pacientam netiek uzskatīts par lielāku nekā risks. Visi šādi pacienti jānosūta uz izmeklēšanu pie kardiologa un jānovēro.

Aizmirstās devas

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

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

Īpašas pacientu grupas

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

Pediātriskā populācija

Trastuzumabs nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā.

Lietošanas veids

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

Ja pacients piesātinošo sākumdevu panesis labi, nākamās devas var ievadīt 30 minūtes ilgas infūzijas veidā.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

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

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

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

Sirdsdarbības traucējumi

Vispārīgi apsvērumi

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

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

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

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

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

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

Metastātisks krūts vēzis

MKrV gadījumā nedrīkst vienlaicīgi kombinācijā lietot trastuzumabu un antraciklīnus.

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

Agrīns krūts vēzis

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

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

Adjuvanta terapija

Adjuvantas terapijas gadījumā nedrīkst vienlaicīgi kombinācijā lietot trastuzumabu un antraciklīnus.

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

Četros plašos adjuvantas terapijas pētījumos konstatētie sirdsdarbības traucējumu riska faktori ir lielāks vecums (> 50 gadu), maza sākotnējā LVEF (< 55 %) pirms vai pēc paklitaksela lietošanas sākuma, LVEF samazināšanās par 10 – 15 punktiem vai agrāka vai vienlaicīga asinsspiediena pazeminošo zāļu lietošana.

Pacientiem, kuri saņēma trastuzumabu pēc adjuvantās ķīmijterapijas beigām, sirdsdarbības traucējumu risks bija saistīts ar lielāku kopējo pirms trastuzumaba lietošanas sākšanas ievadīto antraciklīnu devu un ķermeņa masas indeksu (KMI), kas lielāks par 25 kg/m².

Neoadjuvanta-adjuvanta terapija

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

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

Šobrīd pieredze par vienlaicīgu trastuzumaba lietošanu ar mazu antraciklīnu devu shēmu ir ierobežota ar pētījuma MO16432 rezultātiem.

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

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

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

Ar infūziju saistītas reakcijas (ISR) un paaugstināta jutība

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

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

Plaušu reakcijas

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

Palīgvielas

Sorbīta saturs

Ogivri 150 mg satur 115,2 mg sorbīta katrā flakonā.

Ogivri 420 mg satur 322,6 mg sorbīta katrā flakonā.

Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību nedrīkst lietot šīs zāles, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

Pirms šo zāļu lietošanas, no katra pacienta jāievāc detalizēta anamnēze attiecībā uz iedzimtas fruktozes nepanesības simptomiem.

Nātrijs

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

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

Trastuzumaba ietekme uz citu pretaudzēju līdzekļu farmakokinētiku

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

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

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

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

Pretaudzēju līdzekļu ietekme uz trastuzumaba farmakokinētiku

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

Salīdzinot FK rezultātus divos 2. fāzes pētījumos (BO15935 un M77004) un vienā 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 MKrV, redzams, ka individuālā un vidējā trastuzumaba minimālā koncentrācija serumā bija atšķirīga gan katrā pētījumā, gan starp pētījumiem, taču nebija skaidri izteiktas vienlaicīgi lietotā

paklitaksela ietekmes uz trastuzumaba farmakokinētiku. Salīdzinot trastuzumaba FK datus no pētījuma M77004, kurā sievietes ar HER2 pozitīvu MKrV vienlaicīgi tika ārstētas ar trastuzumabu, paklitakselu un doksorubicīnu, ar trastuzumaba FK datiem no pētījumiem, kurā trastuzumabu lietoja monoterapijas veidā (H0649g) vai kombinācijā ar antraciklīnu un ciklofosfamīdu vai paklitakselu (pētījums H0648g), nekonstatēja doksorubicīna un paklitaksela ietekmi uz trastuzumaba farmakokinētiku.

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

Vienlaicīga anastrozola lietošana neietekmēja trastuzumaba farmakokinētiku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes

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

Grūtniecība

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

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

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

Dati par fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Līdz šim nopietnākās un/vai biežāk ziņotās ar trastuzumabu (intravenozi un subkutāni ievadāmo formu) lietošanu saistītas nevēlamās blakusparādības ir sirdsdarbības traucējumi, ar infūziju saistītas reakcijas, hematotoksicitāte (īpaši neitropēnija), infekcijas un nevēlamās blakusparādības plaušās.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Šajā apakšpunktā izmantots šāds sastopamības biežuma iedalījums: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

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

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

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pivotālos klīniskajos pētījumos un pēc zāļu reģistrācijas, lietojot intravenozi ievadāmo trastuzumabu monoterapijā vai kombinācijā ar ķīmijterapiju (n=8386)

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Sastopamības 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
	Urīnizvades sistēmas infekcija	Bieži
	Faringīts	Bieži
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Ļaundabīga audzēja progresēšana	Nav zināmi
	Audzēja progresēšana	Nav zināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Febrila 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

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Sastopamības biežums
	⁺ Anafilaktisks šoks	Reti
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ķermeņa masas samazināšanās/samazināts svars	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
	Perifēriskā neiropātija	Bieži
	Hipertoniya	Bieži
	Miegainība	Bieži
Acu bojājumi	Konjunktivīts	Ļoti bieži
	Paaugstināta asaru izdalīšanās	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 sirds darbība	Ļoti bieži
	¹ Sirds mirgošana	Ļoti bieži
	Samazināta izsviedes frakcija*	Ļoti bieži
	⁺ Sastrēguma sirds mazspēja	Bieži
	⁺ ¹ Supraventrikulāra tahiaritmija	Bieži
	Kardiomiopātija	Bieži
	¹ Sirdsklauves	Bieži
	Izsvīdums perikardā	Retāk
	Kardiogēniskais šoks	Nav zināmi
	Galopa ritma klātbūtne	Nav zināmi
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Karstuma viļņi	Ļoti bieži
	⁺ ¹ Hipotensija	Bieži
	Vazodilatācija	Bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	⁺ Elpas trūkums	Ļoti bieži
	Klepus	Ļoti bieži
	Deguna asiņošana	Ļoti bieži
	Iesnas	Ļoti bieži
	⁺ Pneimoniya	Bieži
	Astma	Bieži

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Sastopamības biežums
	Plaušu darbības traucējumi	Bieži
	⁺ Izsvīdums pleirā	Bieži
	⁺¹ Sēkšana	Retāk
	Pneimonīts	Retāk
	⁺ Plaušu fibroze	Nav zināmi
	⁺ Respirators distress	Nav zināmi
	⁺ Elpošanas mazspēja	Nav zināmi
	⁺ Infiltrāti plaušās	Nav zināmi
	⁺ Akūta plaušu tūska	Nav zināmi
	⁺ Akūts respiratorā distresa sindroms	Nav zināmi
	⁺ Bronhu spazmas	Nav zināmi
	⁺ Hipoksija	Nav zināmi
	⁺ Asiņu piesātinājuma ar skābekli samazināšanās	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
	Mutes sausums	Bieži
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Hepatocelulāri traucējumi	Bieži
	Hepatīts	Bieži
	Aknu jutīgums	Bieži
	Dzelte	Reti
Ādas un zemādas audu bojājumi	Eritēma	Ļoti bieži
	Izsitumi	Ļoti bieži
	¹ Sejas pietūkums	Ļoti bieži
	Alopēcija	Ļoti bieži
	Nagu bojājumi	Ļoti bieži
	Plaukstu-pēdu eritrodisestēzijas sindroms	Ļoti bieži
	Pinnes	Bieži
	Sausa āda	Bieži
	Ekhimoze	Bieži
	Hiperhidroze	Bieži
	Makulopapulozi izsitumi	Bieži
	Nieze	Bieži

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Sastopamības biežums
	Onihoklāze	Bieži
	Dermatīts	Bieži
	Nātrene	Retāk
	Angioneirotiskā tūska	Nav zināmi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija	Ļoti bieži
	¹ Muskuļu sasprindzinājums	Ļoti bieži
	Mialģija	Ļoti bieži
	Artrīts	Bieži
	Muguras sāpes	Bieži
	Kaulu sāpes	Bieži
	Muskuļu spazmas	Bieži
	Kakla sāpes	Bieži
	Ekstremitāšu sāpes	Bieži
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Nieru darbības traucējumi	Bieži
	Membrānu glomerulonefrīts	Nav zināmi
	Glomerulonefropātija	Nav zināmi
	Nieru mazspēja	Nav zināmi
Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā	Oligohidramnija	Nav zināmi
	Nieru hipoplāzija	Nav zināmi
	Plaušu hipoplāzija	Nav zināmi
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Krūts 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 saistītas reakcijas	Ļoti bieži
	Sāpes	Ļoti bieži
	Drudzis	Ļoti bieži
	Ģlotādu iekaisums	Ļoti bieži
	Perifēra tūska	Ļoti bieži
	Nespēks	Bieži
	Tūska	Bieži
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Kontūzija	Bieži

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

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

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Sirdsdarbības traucējumi

Sastrēguma sirds mazspēja (II–IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) ir bieža blakusparādība, kas saistīta ar trastuzumaba lietošanu un bijusi saistīta ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ar

trastuzumabu ārstētajiem pacientiem ir novērotas sirdsdarbības traucējumu pazīmes un simptomi, piemēram, elpas trūkums, ortopnoja, klepus pastiprināšanās, plaušu tūska, S3 galopa ritms vai samazināta kambaru izsviedes frakcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

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

Smaga SSM (ko definēja kā vismaz divas secīgi iegūtas LVEF vērtības ≥ 50 % pēc gadījuma) bija atgriezeniska 71,4 % ar trastuzumabu ārstēto pacientu. Viegla simptomātiska vai asimptomātiska kreisā kambara disfunkcija bija atgriezeniska 79,5 % pacientu.

Aptuveni 17 % ar sirdsdarbības traucējumiem saistīto gadījumu konstatēja pēc trastuzumaba terapijas beigām.

Pivotālos metastātiska vēža ārstēšanas pētījumos pēc intravenozi ievadīta trastuzumaba un paklitaksela kombinācijas lietošanas sirdsdarbības traucējumu sastopamība bija 9 – 12 % salīdzinājumā ar 1 – 4 % paklitaksela monoterapijas gadījumā. Monoterapijas gadījumā šī sastopamība bija 6 – 9 %. Augstāko sirdsdarbības traucējumu rādītāju (27 %) novēroja pacientiem, kuri trastuzumabu saņēma vienlaicīgi ar antraciklīniem/ciklofosfamīdu, un ievērojami biežāk nekā pacientiem, kuri saņēma tikai antraciklīnus/ciklofosfamīdu (7 – 10 %). Nākamajā pētījumā, kura laikā 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. Vairākumam (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 vairākums 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 nākamā infūziju laikā to biežums mazinās. Reakcijas ietvēra drebuļus, drudzi, aizdusu, hipotensiju, sēkšanu, bronhu spazmas, tahikardiju, samazinātu asiņu piesātinājumu ar skābekli, respiratoru distresu, izsitumus, sliktu dūšu, vemšanu un galvassāpes (skatīt 4.4. apakšpunktu). Dažādos pētījumos ar infūziju saistīto visu smaguma pakāpju reakciju sastopamība atšķīrās atkarībā no indikācijas, datu apkopošanas metodes un tā, vai trastuzumabu lietoja vienlaicīgi ar ķīmijterapiju vai monoterapijas veidā.

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

Atsevišķos gadījumos ir novērotas anafilaktoīdas reakcijas.

Hematotoksicitāte

Ļoti bieži radās febrilā neitropēnija, leikopēnija, anēmija, trombocitopēnija un neitropēnija. Hipoprotrombinēmijas biežums nav zināms. Neitropēnijas risks var būt nedaudz augstāks, ja trastuzumabu nozīmē kopā ar docetakselu pēc ārstēšanas ar antraciklīniem.

Plaušu reakcijas

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

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

Imūngenitāte

Neoadjuvantas-adjuvantas AKrV pētījumā (BO22227) ar novērošanas ilguma mediānu vairāk par 70 mēnešiem 10,1 % (30/296) pacientiem, kuri ārstēti ar 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 patoloģiskas pilnīgas atbildes reakcijas [*pathological Complete Response* — pCR], dzīvildzes bez notikuma [*event free survival* — EFS]) un drošumu, kas noteikts pēc reakciju, kas saistītas ar zāļu ievadīšanu (ISR), rašanās.

Imūngenitātes dati saistībā ar trastuzumaba lietošanu kuņģa vēža ārstēšanai nav pieejami.

Pāreja no ārstēšanas ar intravenozo trastuzumaba zāļu formu uz subkutāno trastuzumaba zāļu formu un otrādi

Pētījumā MO22982 tika pētīta pāreja no intravenozās trastuzumaba zāļu formas uz subkutāno trastuzumaba zāļu formu, un primārais mērķis bija novērtēt pacientu izvēli par labu intravenozam vai subkutānam trastuzumaba ievadīšanas veidam. Šajā pētījumā tika pētītas 2 grupas (vienā izmantoja subkutāno zāļu formu flakonā, bet otrā — subkutāno zāļu formu ievadīšanas sistēmā), izmantojot krustenisku 2 grupu dizainu 488 pacientiem, kuri tika randomizēti, lai saņemtu vienu no divām dažādām trastuzumaba terapijas secībām vienu reizi trīs nedēļās (intravenozi [1. – 4. cikls] → subkutāni [5. – 8. cikls] vai subkutāni [1. – 4. cikls] → intravenozi [5. – 8. cikls]). Pacienti vai nu nebija iepriekš saņēmuši trastuzumaba intravenozu terapiju (20,3 %), vai arī bija iepriekš saņēmuši trastuzumabu intravenozi (79,7 %). Saistībā ar intravenozu → subkutānu ievadīšanas secību (apvienojot subkutānās zāļu formas flakonā un subkutānās zāļu formas ievadīšanas sistēmā grupas) aprakstītie visu smaguma pakāpju nevēlamu blakusparādību rādītāji pirms pārejas (1. – 4. ciklā) un pēc pārejas (5. – 8. ciklā) bija attiecīgi 53,8 %, salīdzinot ar 56,4 %. Saistībā ar intravenozu → subkutānu ievadīšanas secību (apvienojot subkutānās zāļu formas flakonā un subkutānās zāļu formas ievadīšanas sistēmā grupas) aprakstītie visu smaguma pakāpju nevēlamu blakusparādību rādītāji pirms un pēc pārejas bija attiecīgi 65,4 %, salīdzinot ar 48,7 %. Nopietnu nevēlamo blakusparādību, 3. pakāpes nevēlamo blakusparādību un ārstēšanas pārtraukšanas rādītājs nevēlamo blakusparādību dēļ pirms pārejas (1. – 4. cikls) bija neliels (< 5 %) un līdzīgs rādītājam pēc pārejas (5. – 8. cikls). Netika ziņots par 4. vai 5. pakāpes nevēlamām blakusparādībām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem cilvēkam veiktos klīniskos pētījumos. Klīniskajos pētījumos, lietojot trastuzumabu monoterapijā, neizmantoja par 10 mg/kg lielākas vienreizējas devas; klīniskajā

pētījumā pacientiem ar metastātisku kuņģa vēzi ir pētīta 10 mg/kg balstdevas lietošana vienu reizi trijās nedēļās pēc tam, kad ir ievadīta 8 mg/kg piesātinoša deva. Līdz šim līmenim devas panesa labi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālas antivielas, ATK kods: L01FD01

Ogivri ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē **Error! Hyperlink reference not valid..**

Trastuzumabs ir rekombinanta humanizēta IgG1 monoklonāla antiViela pret cilvēka epidermālā augšanas faktora receptoru 2 (HER2). Pārmērīga HER2 ekspresija novērota 20 – 30 % primāru krūts vēžu. Pozitīva HER2 biežuma pētījumi kuņģa vēža (KV) gadījumā, izmantojot imūnhistoķīmisku (IHK) izmeklēšanu un fluorescences *in situ* hibridizācijas (FISH) vai hromogēniskās *in situ* hibridizācijas (CISH) metodi, liecina, ka pozitīva HER2 biežums plaši atšķiras no 6,8 % līdz 34 %, izmantojot 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 citotoksiskās (AAŠC) mediators. *In vitro* pierādīts, ka trastuzumaba mediēta AAŠC veiksmīgāk izpaužas pret vēža šūnām ar pārmērīgu HER2 ekspresiju, salīdzinot ar vēža šūnām, kurām nav pārmērīgas HER2 ekspresijas.

HER2 pārmērīgas ekspresijas vai HER2 gēna kopiju skaita palielināšanās noteikšana

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

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

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

Imūnhistoķīmiski krāsoto preparātu vērtēšanas sistēma ir aprakstīta 2. tabulā.

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

Pakāpe	Iekrāsošanas vērtēšanas sistēma	HER2 pārmērīga ekspresijas novērtējums
0	Iekrāsošanās netiek novērota vai tiek novērota membrānas iekrāsošanās < 10 % audzēja šūnu	Negatīva
1+	Tiek novērota viegla/gandrīz nepamanāma membrānas iekrāsošanās > 10 % audzēja šūnu. Iekrāsojas tikai daļa šūnu membrānas	Negatīva
2+	Tiek novērota vāja līdz vidēja visas membrānas iekrāsošanās > 10 % audzēja šūnu	Neviennozīmīga
3+	Tiek novērota spēcīga visas membrānas iekrāsošanās > 10 % audzēja šūnu	Pozitīva

Parasti FISH rezultāts tiek uzskatīts par pozitīvu, ja HER2 gēna kopiju skaits uz audzēja šūnu un 17. hromosomas kopiju skaits procentuālais īpatsvars ir lielāks vai vienāds ar 2 vai ja ir vairāk nekā četras HER2 gēna kopijas uz audzēja šūnu, ja kontrolei netiek izmantota 17. hromosoma.

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

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

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

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

HER2 pārmērīgas ekspresijas un HER2 gēna kopiju skaita palielināšanās noteikšanai drīkst izmantot tikai precīzu un validētu analīzes metodi. IHĶ izmeklēšana ieteikta par pirmo testēšanas metodi un gadījumos, kad jānosaka arī HER2 gēna kopiju skaita palielināšanās, jāizmanto vai nu ar sudrabu pastiprinātu hibridizāciju *in situ* (SISH) vai FISH metodi. Tomēr ir ieteicama SISH tehnoloģija, lai būtu iespējams paralēli noteikt audzēja histoloģiju un morfoloģiju. Lai nodrošinātu testēšanas procedūru validāciju un iegūtu precīzus un atkarījamus 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, piemēram, fiksētu audzēju bloku SISH vai FISH hibridizāciju *in situ*.

Imūnhistoķīmiski krāsoto preparātu vērtēšanas sistēma ir aprakstīta 3. tabulā.

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

Pakāpe	Ķirurģiski iegūts paraugs — iekrāsošanas vērtēšanas sistēma	Biopsijas paraugs — iekrāsošanas vērtēšanas sistēma	HER2 pārmērīga ekspresijas novērtējums
0	Nav reakcijas vai membrānu reakcijas < 10 % audzēja šūnu	Nav reakcijas vai membrānu reakcijas nevienā audzēja šūnā	Negatīva
1+	Viegla/tikko manāma membrānu reakcija ≥ 10 % audzēja šūnu; daļēja šūnu reakcija to membrānā	Audzēja šūnu grupa ar vieglu/ tikko manāmu membrānu reakciju neatkarīgi no iekrāsoto audzēja šūnu procentuālā īpatsvara	Negatīva
2+	Vāja vai vidēji izteikta pilnīga bazolaterāla vai laterāla membrānas reakcija ≥ 10 % audzēja šūnu	Audzēja šūnu grupa ar vāju līdz vidēji izteiktu pilnīgu bazolaterālu vai laterālu membrānas reakciju neatkarīgi no iekrāsoto audzēja šūnu procentuālā īpatsvara	Neviennozīmīga
3+	Spēcīga pilnīga, bazolaterāla vai laterāla membrānas reakcija ≥ 10 % audzēja šūnu	Audzēja šūnu grupa ar spēcīgu pilnīgu bazolaterālu vai laterālu membrānu reakciju neatkarīgi no iekrāsoto audzēja šūnu procentuālā īpatsvara	Pozitīva

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. Pivotalā pētījumā ar docetakselu (100 mg/m² 1 stundu ilgas infūzijas veidā) kopā ar trastuzumabu vai bez tā 60 % pacientu iepriekš bija saņēmuši antraciklīnu saturošu adjuvantu ķīmijterapiju. Pacientus ar trastuzumabu ārstēja līdz slimības progresēšanai.

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

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

iekļauto pacientu noteica 3+ pārmērīgu ekspresiju. Dati rāda, ka labvēlīgā iedarbība bija izteiktāka pacientiem, kuriem ir augstāks HER2 pārmērīgas ekspresijas līmenis (3+).

Galvenā metode, ko izmantoja pozitīvas HER2 noteikšanai pivotālā docetaksela pētījumā kombinācijā ar trastuzumabu vai bez tā, bija imūnhistoķīmija (IHĶ). Mazāko pacientu daļu pārbaudīja, izmantojot *in situ* fluorescences hibridizāciju (ISFH). 87 % šajā pētījumā iekļauto pacientu bija IHĶ3+ pozitīva slimība un 95 % iekļauto pacientu bija IHĶ3+ un/vai ISFH pozitīva slimība.

Lietošana vienu reizi nedēļā metastātiska krūts vēža gadījumā

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

4. tabula. Monoterapijas un kombinētās terapijas pētījumu efektivitātes rezultāti

Rādītājs	Monoterapija	Kombinētā terapija			
	Trastuzumabs ¹ N=172	Trastuzumabs un paklitaksels ² N=68	Paklitaksels ² N=77	Trastuzumabs un docetaksels ³ N=92	Docetaksels ³ N=94
Atbildes reakcijas rādītājs (95 % TI)	18 % (13 – 25)	49 % (36 – 61)	17 % (9 – 27)	61 % (50 – 71)	34 % (25 – 45)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna (mēneši) (95 % TI)	9,1 (5,6 – 10,3)	8,3 (7,3 – 8,8)	4,6 (3,7 – 7,4)	11,7 (9,3 – 15,0)	5,7 (4,6 – 7,6)
TTP mediāna (mēneši) (95 % TI)	3,2 (2,6 – 3,5)	7,1 (6,2 – 12,0)	3,0 (2,0 – 4,4)	11,7 (9,2 – 13,5)	6,1 (5,4 – 7,2)
Dzīvildzes mediāna (mēneši) (95 % TI)	16,4 (12,3 – ne)	24,8 (18,6 – 33,7)	17,9 (11,2 – 23,8)	31,2 (27,3 – 40,8)	22,74 (19,1 – 30,8)

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

¹ Pētījums H0649g: IHĶ3+ pacientu apakšgrupa.

² Pētījums H0648g: IHĶ3+ pacientu apakšgrupa.

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

Kombinēta ārstēšana ar trastuzumabu un anastrozolu

Trastuzumabs pētīts kombinācijā ar anastrozolu pirmās izvēles ārstēšanai MKrV gadījumā ar HER2 pārmērīgu ekspresiju, hormonreceptoru (piemēram, estrogēna receptoru (ER) un/vai progesterona receptoru (PR)) pozitīvām pacientēm pēc menopauzes. Dzīvildze bez slimības progresēšanas divkāršojās trastuzumaba un anastrozola grupā, salīdzinot ar anastrozolu (4,8 mēneši, salīdzinot ar 2,4 mēnešiem). Attiecībā uz citiem rādītājiem kombinācijai novēroja vispārējās atbildes reakcijas (16,5 %, salīdzinot ar 6,7 %); klīniskā ieguvuma rādītāja (42,7 %, salīdzinot ar 27,9 %); laika līdz slimības progresēšanai (4,8 mēneši, salīdzinot ar 2,4 mēnešiem) uzlabošanos. Laika līdz atbildes reakcijai un atbildes reakcijas ilguma atšķirības starp grupām neatklāja. Pacientiem kombinācijas grupā kopējās dzīvildzes mediāna līdz 4,6 mēnešiem. Atšķirība nebija statistiski nozīmīga, lai gan vairāk nekā pusei pacientu, kas bija anastrozola monoterapijas grupā, pārgāja uz trastuzumaba lietošanas shēmu pēc slimības progresēšanas.

Lietošana vienu reizi trīs nedēļās metastātiska krūts vēža gadījumā

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

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

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

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

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

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

³ Pētījums BO15935.

⁴ Pētījums MO16419.

Progresēšanas vietas

Ar trastuzumaba un paklitaksela kombināciju ārstētiem pacientiem progresēšanas biežums aknās bija nozīmīgi mazāks nekā lietojot paklitaksela monoterapiju (21,8 %, salīdzinot ar 45,7 %; p=0,004).

Vairāk ar trastuzumabu un paklitakselu ārstēto pacientu slimība progresēja centrālajā nervu sistēmā nekā tiem, kuri tika ārstēti ar paklitaksela monoterapiju (12,6 %, salīdzinot ar 6,5 %; p=0,377).

Agrīns krūts vēzis (adjuvanta terapija)

Saskaņā ar definīciju AKrV ir nemetastātiska primāri invazīva krūts karcinoma.

Adjuvantā terapijā trastuzumabs tika pētīts četros plašos daudzcentru, randomizētos pētījumos:

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

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

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

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

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

6. tabula. Pētījuma BO16348 efektivitātes rezultāti

Rādītājs	Novērošanas mediāna 12 mēneši*		Novērošanas mediāna 8 gadi**	
	Novērošana N=1693	Trastuzumabs 1 gads N=1693	Novērošana N=1697***	Trastuzumabs 1 gads N=1702***
Dzīvildze bez slimības pazīmēm (<i>Disease-free survival – DFS</i>)				
– Pacientu skaits ar slimības pazīmēm	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
– Pacientu skaits bez slimības pazīmēm	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
P vērtība, salīdzinot ar novērošanu	< 0,0001		< 0,0001	
Riska attiecība, salīdzinot ar novērošanu	0,54		0,76	
Dzīvildze bez slimības recidīva				
– Pacientu skaits ar slimības pazīmēm	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
– Pacientu skaits bez slimības pazīmēm	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
P vērtība, salīdzinot ar novērošanu	< 0,0001		< 0,0001	
Riska attiecība, salīdzinot ar novērošanu	0,51		0,73	
Dzīvildze bez attālinātām slimības pazīmēm				
– Pacientu skaits ar slimības pazīmēm	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
– Pacientu skaits bez slimības pazīmēm	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
P vērtība, salīdzinot ar novērošanu	< 0,0001		< 0,0001	
Riska attiecība, salīdzinot ar novērošanu	0,50		0,76	
Kopējā dzīvildze (nāves gadījumi)				
– Pacientu skaits ar slimības pazīmēm	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
– Pacientu skaits bez slimības pazīmēm	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
P vērtība, salīdzinot ar novērošanu	0,24		0,0005	
Riska attiecība, salīdzinot ar novērošanu	0,75		0,76	

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

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

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

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

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

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

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

Doksorubicīns un ciklofosfamīds tika lietots vienlaicīgi šādā veidā:

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

Paklitaksels kombinācijā ar trastuzumabu tika lietots šādi:

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

NSABP B-31 un NCCTG N9831 pētījuma apvienotās analīzes rezultāti attiecībā uz efektivitāti galīgās *DFS** analīzes laikā apkopoti 7. tabulā. AC→P grupas pacientu novērošanas mediāna bija 1,8 gadi, bet AC→PH grupas pacientu —2,0 gadi.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Docetaksels tika lietots šādi:

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

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

Pētījuma BCIRG 006 laikā iegūtie efektivitātes rezultāti apkopoti 9. un 10. tabulā. AC→D grupā vidējais novērojumu ilgums bija 2,9 gadi, bet gan AC→DH grupā, gan DCarbH grupā tas bija 3,0 gadi.

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

Rādītājs	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Riska attiecība, salīdzinot ar AC→D (95 % TI) p vērtība
Dzīvildze bez slimības pazīmēm Pacientu skaits ar slimības pazīmēm	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001
Attāls recidīvs Pacientu skaits ar slimības pazīmēm	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p < 0,0001
Nāves (OS) gadījumi Pacientu skaits ar slimības pazīmēm	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. BCIRG 006 pētījuma efektivitātes analīzes kopsavilkums, salīdzinot AC→D ar DCarbH

Rādītājs	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	Riska attiecība, salīdzinot ar AC→D (95 % TI) p vērtība
Dzīvildze bez slimības pazīmēm Pacientu skaits ar slimības pazīmēm	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Attāls recidīvs Pacientu skaits ar slimības pazīmēm	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p = 0,0008
Nāves (OS) gadījumi Pacientu skaits ar slimības pazīmēm	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.

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

BCIRG 006 pētījumā 213 no 1075 pacientiem DCarbH (TCH) grupā, 221 no 1074 pacientiem AC→DH (AC→TH) grupā un 217 no 1073 pacientiem AC→D (AC→T) grupā funkcionālais stāvoklis pēc Karnovska skalas bija ≤ 90 (80 vai 90). Šajā pacientu apakšgrupā ieguvums attiecībā uz dzīvildzi bez slimības pazīmēm (DFS) netika konstatēts (riska attiecība = 1,16, 95 % TI [0,73, 1,83] DCarbH (TCH), salīdzinot ar AC→D (AC→T); riska attiecība 0,97, 95 % TI [0,60, 1,55] AC→DH (AC→TH), salīdzinot ar AC→D).

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

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

	AC→PH (salīdzinot ar AC→ P) (NSABP B-31 un NCCTG N9831)*	AC→DH (salīdzinot ar AC→ D) (BCIRG 006)	DCarbH (salīdzinot ar AC→ D) (BCIRG 006)
Primārās efektivitātes analīze DFS riska attiecība (95 % TI) p vērtība	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Ilgtermiņa novērošanas efektivitātes analīze** DFS riska attiecība (95 % TI) p vērtība	0,61 (0,54; 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p = 0,0011
Pētnieciskā <i>post-hoc</i> analīze, iekļaujot DFS un simptomātiskus sirdsdarbības traucējumus Ilgtermiņa novērošana** Riskas attiecība (95 % TI)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

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

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

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

Agrīns krūts vēzis (neoadjuvantā-adjuvanta terapija)

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

Neoadjuvantas-adjuvantas terapijas ietvaros tika plānots randomizēts, daudzcentru pētījums MO16432, lai izpētītu klīnisko efektivitāti, ko sasniedz trastuzumaba un neoadjuvantas ķīmijterapijas vienlaicīga lietošana, kas ietvēra gan antraciklīnu, gan taksānu, kam sekoja adjuvantā trastuzumaba terapija, ar kopējo ārstēšanas ilgumu līdz 1 gadam. Pētījumā tika iesaistīti pacienti ar jaundiagnostizētu lokāli progresējošu (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, kam sekoja 6 mg/kg balstdevas lietošana ik pēc 3 nedēļām) tika lietots vienlaicīgi ar 10 neoadjuvantas ķīmijterapijas cikliem:

- doksorubicīns 60 mg/m² un paklitaksels 150 mg/m², lietojot ik pēc 3 nedēļām 3 ciklu garumā,
kam sekoja
- paklitaksels 175 mg/m², lietojot ik pēc 3 nedēļām 4 ciklu garumā,
kam sekoja

- CMF 1. un 8. dienā ik pēc 4 nedēļām 3 ciklu garumā,
- kam pēc operācijas sekoja
- adjuvanta trastuzumaba papildu cikli (lai noslēgtu 1 gadu ilgu ārstēšanas periodu).

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

12. tabula. MO16432 pētījuma efektivitātes rezultāti

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

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

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

Metastātisks kuņģa vēzis

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

Ķīmijterapija tika ievadīta turpmāk norādītajā veidā:

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

Katra no šīm shēmām tika ievadīta kopā ar:

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

Pētījuma BO18225 efektivitātes rezultāti apkopoti 13. tabulā.

13. tabula. BO18225 pētījuma efektivitātes rezultāti

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

FP+H: Fluorpirimidīns/cisplatīns + trastuzumabs.

FP: fluorpirimidīns/cisplatīns.

^a Krusteniskā attiecība.

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

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

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

Pediatriskā populācija

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Trastuzumaba farmakokinētika tika vērtēta populācijas farmakokinētikas modeļa analīzē, izmantojot apkopotus datus par 1582 pētāmajām personām, tai skaitā pacientiem ar HER2 pozitīvu MKrV, AKrV, PKV vai cita veida audzēju, kā arī veseliem brīvprātīgajiem, no 18 I, II un III fāzes pētījumiem, kuros trastuzumabs lietots intravenozi (i.v.). Trastuzumaba koncentrācijas-laika profilam raksturīgs divu nodalījumu modelis ar paralēlu lineāru un nelineāru elimināciju no centrālā nodalījuma. Nelineārās eliminācijas dēļ, samazinoties koncentrācijai, palielinājās kopējais klīrenss. Tāpēc konstantu

trastuzumaba eliminācijas pusperioda vērtību nevar noteikt. $T_{1/2}$ samazinās, samazinoties koncentrācijai intervālā starp zāļu lietošanas reizēm (skatīt 16. tabulu).

Pacientiem ar MKrV un AKrV bija līdzīgi FK rādītāji (piemēram, klīrenss (CL), tilpums centrālajā nodalījumā (V_c)) un populācijā prognozējamā kopējā iedarbība līdzsvara koncentrācijā (C_{min} , C_{max} un AUC). MKrV gadījumā lineārais klīrenss bija 0,136 l dienā, AKrV gadījumā — 0,112 l dienā, bet PKV gadījumā — 0,176 l dienā. Nelineārās eliminācijas rādītāji bija šādi: maksimālais eliminācijas ātrums (V_{max}) pacientiem ar MKrV, AKrV un PKV bija 8,81 mg dienā, bet Mihaelisa-Menten konstante (K_m) bija 8,92 µg/ml. Tilpums centrālajā nodalījumā pacientiem ar MKrV un AKrV bija 2,62 l, bet pacientiem ar PKV — 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 rādītāju vērtības klīniski nozīmīgās koncentrācijās (C_{max} un C_{min}) pacientiem ar MKrV, AKrV vai PKV, kas tiek ārstēti, izmantojot apstiprinātās lietošanas shēmas vienu reizi nedēļā un vienu reizi trīs nedēļās, ir parādītas 14. tabulā (1. cikls), 15. tabulā (līdzsvara koncentrācija) un 16. tabulā (FK rādītāji).

14. tabula. Populācijā prognozējamās 1. cikla FK iedarbības vērtības līdzsvara koncentrācijā (mediāna ar 5. – 95. procentīli), lietojot trastuzumabu intravenozi pacientiem ar MKrV, AKrV vai PKV

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	MKrV	805	28,7 (2,9 - 46,3)	182 (134 - 280)	1376 (728 - 1998)
	AKrV	390	30,9 (18,7 - 45,5)	176 (127 - 227)	1390 (1039 - 1895)
	PKV	274	23,1 (6,1 - 50,3)	132 (84,2 - 225)	1109 (588 - 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg vienu reizi nedēļā	MKrV	805	37,4 (8,7 – 58,9)	76,5 (49,4 – 114)	1073 (597 – 1584)
	AKrV	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76,0 (54,7 – 104)	1074 (783 – 1502)

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

Shēma	Primārā audzēja veids	N	C_{min, ss^*} (µg/ml)	$C_{max, ss^{**}}$ (µg/ml)	AUC _{ss, 0–21 diena} (µg.dienā/ml)	Laiks līdz līdzsvara koncentrācijai ^{***} (nedēļas)
8 mg/kg + 6 mg/kg vienu reizi 3 nedēļās	MKrV	805	44,2 (1,8 – 85,4)	179 (123 – 266)	1736 (618 – 2756)	12
	AKrV	390	53,8 (28,7 – 85,8)	184 (134 – 247)	1927 (1332 – 2771)	15
	PKV	274	32,9 (6,1 – 88,9)	131 (72,5 – 251)	1338 (557 – 2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg	MKrV	805	63,1 (11,7 – 107)	107 (54,2 – 164)	1710 (581 – 2715)	12

Shēma	Primārā audzēja veids	N	C _{min, ss} * (µg/ml)	C _{max, ss} ** (µg/ml)	AUC _{ss, 0–21 diena} (µg.dienā/ml)	Laiks līdz līdzsvara koncentrācijai*** (nedēļas)
vienu reizi nedēļā	AKrV	390	72,6 (46 – 109)	115 (82,6 – 160)	1893 (1309 – 2734)	14

* C_{min, ss} – C_{min} līdzsvara koncentrācijā.

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

*** laiks līdz 90% no līdzsvara koncentrācijas.

16. tabula. Populācijā prognozējamās FK rādītāju vērtības līdzsvara koncentrācijā, lietojot trastuzumabu intravenozi pacientiem ar MKrV, AKrV vai PKV

Shēma	Primārā audzēja veids	N	Kopējais CL diapazons no C _{max, ss} līdz C _{min, ss} (l/dienā)	t _{1/2} diapazons no C _{max, ss} līdz C _{min, ss} (dienas)
8 mg/kg + 6 mg/kg vienu reizi 3 nedēļās	MKrV	805	0,183 – 0,302	15,1 – 23,3
	AKrV	390	0,158 – 0,253	17,5 – 26,6
	PKV	274	0,189 – 0,337	12,6 – 20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg vienu reizi nedēļā	MKrV	805	0,213 – 0,259	17,2 – 20,4
	AKrV	390	0,184 – 0,221	19,7 – 23,2

Trastuzumaba 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, ss}, 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 Km vērtība; P < 0,001). Pastāvēja korelācija starp atšķelto antigēnu un SGOT/AsAT līmeni; atšķeltā antigēna ietekmi uz klīrensu daļēji varēja izskaidrot ar SGOT/AsAT līmeni.

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Līdz 6 mēnešus ilgos toksicitātes standartpētījumos, teratoloģijas reproduktīvās toksicitātes standartpētījumos, mātišu fertilitātes vai vēlīnās grūtniecības toksicitātes/placentas šķērsošanas pētījumos nekonstatēja akūtas vai atkārtotu devu izraisītas toksicitātes pazīmes. Trastuzumabs nav genotoksisks.

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīna hidrohlorīds

L-histidīns

Sorbīts (E420)
Makrogols 3350
Sālsskābe (pH līmeņa korekcijai)
Nātrijs hidroksīds (pH līmeņa korekcijai)

6.2. Nesaderība

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

Atšķaidīšanai nedrīkst izmantot glikozes šķīdumus, jo tie izraisa olbaltumu agregāciju.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

4 gadi.

Sagatavots un atšķaidīts šķīdums

Pēc sagatavošanas ar sterilu ūdeni injekcijām sagatavotais šķīdums ir fizikāli un ķīmiski stabils 10 dienas, uzglabājot no 2 °C līdz 8 °C temperatūrā. Viss atlikušais sagatavotais šķīdums ir jāiznīcina.

Ogivri intravenozai infūzijai sagatavotie šķīdumi ir fizikāli un ķīmiski stabili, glabājot polivinilhlorīda, polietilēna vai polipropilēna maisos, kas satur 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijai līdz 90 dienām temperatūrā no 2 °C – 8 °C un 24 stundas temperatūrā līdz 30 °C.

No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais šķīdums un Ogivri šķīdums infūzijām būtu jāizlieto nekavējoties. Zāles nav paredzēts uzglabāt pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas, ja vien tas nav veikts kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Ja šķīdums netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbild lietotājs.

Sagatavotu šķīdumu nedrīkst sasaldēt.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

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

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Ogivri 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1. klases caurspīdīga stikla 15 ml flakons ar butilgumijas aizbāzni, kas pārklāts ar fluora sveķu plēvi, satur 150 mg trastuzumaba.

Katrā kārbīnā ir viens flakons.

Ogivri 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1. klases caurspīdīga stikla 50 ml flakons ar butilgumijas aizbāzni, kas pārklāts ar fluora sveķu plēvi, satur 420 mg trastuzumaba.

Katrā kārbīnā ir viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šķīdinot Ogivri, jārīkojas uzmanīgi. Preparātu pārmērīgi saputojot pagatavošanas laikā vai kratot iegūto šķīdumu, var rasties grūtības ievilkt precīzu Ogivri daudzumu no flakona.

Ogivri 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Jāizmanto atbilstoša aseptiska metode. Katra 150 mg Ogivri flakona saturu šķīdina 7,2 ml sterila ūdens injekcijām (nav pievienots iepakojumam). Jāizvairās no citu šķīdinātāju lietošanas. Šādi iegūst 7,4 ml šķīduma vienas reizes devai, kas satur apmēram 21 mg/ml trastuzumaba ar pH aptuveni 6,0. Par 4 % lielāks tilpums nodrošina, ka no katra flakona var iegūt norādīto devu (150 mg).

Ogivri 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katra 420 mg Ogivri flakona saturu šķīdina 20 ml sterila ūdens injekcijām (nav pievienots iepakojumam). Jāizvairās no citu šķīdinātāju lietošanas. Šādi iegūst 21 ml šķīduma vienas reizes devai, kas satur apmēram 21 mg/ml trastuzumaba ar pH aptuveni 6,0. Par 4,8 % lielāks tilpums nodrošina, ka no katra flakona var iegūt norādīto devu (420 mg).

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

Norādījumi par šķīdināšanu

1. Lietojot sterilu šļirci, lēnām ievadiet atbilstošo tilpumu (kā norādīts iepriekš) sterila ūdens injekcijām flakonā ar liofilizētu Ogivri, vēršot strūklu pret liofilizātu.
2. Lai izšķīdinātu preparātu, flakonu viegli virpiniet pirkstos. NEKRATĪT!

Šķīdinot preparātu, tas var nedaudz saputoties. Ļaujiet flakonam netraucēti pastāvēt apmēram 5 minūtes. Izšķīdināts Ogivri ir bezkrāsains līdz gaiši dzeltens caurspīdīgs šķīdums, un tajā noteikti nav jābūt redzamām daļiņām.

Nosakiet nepieciešamo šķīduma tilpumu:

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

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

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

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

Atbilstošais šķīduma daudzums jāatvelk no flakona, izmantojot sterilu adatu un šļirci, un jāpievieno infūziju maisīnam, 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 maisīnu uzmanīgi jāapgriež otrādi. Kad infūzijas šķīdums ir sagatavots, tas ir jāievada nekavējoties. Ja šķīdums ir atšķaidīts aseptiski, to var uzglabāt līdz 90 dienām temperatūrā no 2 °C – 8 °C un 24 stundas temperatūrā līdz 30 °C.

Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai parenterāli ievadāmos preparātos nav daļiņu vai krāsas maiņas.

Ogivri ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai, jo zāles nesatur konservantus.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Īrija
D13 R20R

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1341/001
EU/1/18/1341/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 12. decembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 4. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

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

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

Biocon Biologics Limited
Block No. B1, B2, B3, Q13 of Q1 and W20 &
Unit S18, 1st Floor, Block B4
Special Economic Zone Plot Nos. 2, 3, 4 & 5
Phase-IV-Bommasandra-Jigani Link Road-Bommasandra Post
Bengaluru - 560 099
Indija

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Īrija

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

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

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

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

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ogivri 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

L-histidīna hidrochlorīds, L-histidīns, sorbīts (E420), makrogols 3350, sālskābe un nātrija hidroksīds.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai tikai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

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.

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Īrija
D13 R20R

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1341/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ogivri 150 mg pulveris koncentrātam
trastuzumabum
Tikai i.v. lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ogivri 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

L-histidīna hidrohlorīds, L-histidīns, sorbīts (E420), makrogols 3350, sāļsskābe un nātrijs hidroksīds.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai tikai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

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.

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Īrija
D13 R20R

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1341/002

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

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ogivri 420 mg pulveris koncentrātam
trastuzumabum
Tikai i.v. lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Ogivri 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Ogivri 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, farmaceitam vai medmāsi.
- 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 Ogivri un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ogivri ievadīšanas
3. Kā Ogivri tiek ievadīts
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ogivri
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ogivri un kādam nolūkam to lieto

Ogivri sastāvā ir aktīvā viela trastuzumabs, kas ir monoklonālā 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 Ogivri saistās ar HER2, tas apstādina šādu šūnu augšanu un izraisa to bojāeju.

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

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

2. Kas Jums jāzina pirms Ogivri ievadīšanas

Nelietojiet Ogivri 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

Ārsts rūpīgi uzraudzīs Jūsu ārstēšanu.

Sirdsdarbības pārbaudes

Ārstēšana ar Ogivri kā vienīgo līdzekli vai Ogivri lietošana kopā ar taksāna grupas līdzekli var ietekmēt sirdi, jo īpaši, ja esat jebkad lietojis antraciklīna grupas līdzekli (taksāni un antraciklīni ir citas divu veidu zāles, ko izmanto vēža ārstēšanā).

Šī iedarbība var būt vidēji smaga vai smaga un pat izraisīt nāvi. Tādēļ pirms Ogivri terapijas, tās laikā (ik pēc trim mēnešiem) un pēc terapijas pārtraukšanas (2 – 5 gadu laikā) tiks pārbaudīta Jūsu sirdsdarbība. Ja Jums rodas jebkādas sirds mazspējas pazīmes (kad sirds pienācīgi nesūknē asinis), Jūsu sirdsdarbību var pārbaudīt biežāk (ik pēc sešām līdz astoņām nedēļām), iespējams, Jums uzsāks sirds mazspējas ārstēšanu vai Jums būs jāpārtrauc Ogivri lietošanu.

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

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

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

Bērni un pusaudži

Ogivri nav ieteicams nevienam, kas jaunāks par 18 gadiem.

Citas zāles un Ogivri

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

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

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti Ogivri terapijas laikā un 7 mēnešus pēc Ogivri pēdējās devas lietošanas, jo šīs zāles ar Jūsu pienu var nonākt bērna organismā. Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Ogivri satur sorbītu (E420) un nātriju

Ogivri 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Šīs zāles satur 115,2 mg sorbīta katrā flakonā.

Ogivri 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Šīs zāles satur 322,6 mg sorbīta katrā flakonā.

Sorbīts ir fruktozes avots. Ja Jums ir reta ģenētiska slimība – iedzimta fruktozes nepanesība, Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles. Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību organismā nevar sadalīt fruktozi, kas ir šo zāļu sastāvā, un tas var izraisīt nopietnas blakusparādības.

Pirms saņemat šīs zāles, Jums jāpastāsta ārstam, ja Jums ir iedzimta fruktozes nepanesība vai ja Jūs vairs nevar lietot saldus ēdienus vai dzērienus, jo tie izraisa sliktu dūšu, vemšanu vai citas nepatīkamas sajūtas kā vēdera pūšanos, kuņģa spazmas vai caureju.

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

3. Kā Ogivri tiek ievadīts

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

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

Ogivri ievada infūzijas veidā vēnā (intravenoza pilienu infūzija); šī intravenozi ievadāmā zāļu forma nav paredzēta ievadīšanai subkutāni (zem ādas), un tā ir jāievada tikai intravenozas infūzijas veidā.

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

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

Ja pārtraucat lietot Ogivri

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

Līdz Ogivri pilnīgai izvadīšanai no Jūsu organisma var paiet pat 7 mēneši. Tādēļ ārsts var pieņemt lēmumu turpināt pārbaudīt Jūsu sirdsdarbību arī pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas.

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

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas no šīm blakusparādībām var būt nopietnas, un to dēļ var būt nepieciešama ārstēšana slimnīcā.

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

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

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

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

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

Nopietnas blakusparādības

Citas blakusparādības var rasties jebkurā brīdī Ogivri 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 iekaisumu un sirds ritma traucējumus. Tādēļ var rasties tādi simptomi kā elpas trūkums (tajā skaitā 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 iepriekš minētajiem simptomiem, Jums par tiem nekavējoties jāpastāsta savam ārstam.

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

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

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

- infekcijas;
- caureja;
- aizcietējums;
- grēmas (dispepsija);
- nogurums;
- izsitumi uz ādas;
- sāpes krūtīs;
- sāpes vēderā (kuņģī);
- locītavu sāpes;
- mazs sarkano un balto asins šūnu (kas palīdz cīnīties ar infekciju) skaits, dažkārt kopā ar drudzi;
- sāpes muskuļos;
- konjunktivīts (izdalījumi no acīm ar niezi un salīpuši plakstiņi);
- 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 (slikta pašsajūta).

Biežas blakusparādības (var rasties 1 no 10 cilvēkiem):

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

Retākas blakusparādības (var rasties 1 no 100 cilvēkiem):

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

Retas blakusparādības (var rasties 1 no 1000 cilvēkiem):

- dzelte (ādas un acu baltumu dzelte);
- anafilaktiska reakcija (nopietna pēkšņa alerģiska reakcija ar, piemēram, šādiem simptomiem: izsitumi, ādas nieze, apgrūtināta elpošana, reibona vai nespēka sajūta).

Blakusparādības, kuru sastopamības biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- patoloģiska vai traucēta asinsrece;
- augsts kālija līmenis;
- acu mugurējās daļas pietūkums vai asiņošana;
- šoks (bīstama asinsspiediena pazemināšanās, kas izraisa, piemēram, šādus simptomus: strauja, sekla elpošana, aukstuma sajūta, mitra āda, strauja, vāja sirdsdarbība, reibonis, nespēks un ģībšana);
- patoloģisks sirdsdarbības ritms;
- elpošanas traucējumi;
- elpošanas mazspēja;
- akūta šķidruma uzkrāšanās plaušās;
- akūta elpceļu sašaurināšanās;
- patoloģiski zems skābekļa līmenis asinīs;
- apgrūtināta elpošana guļus stāvoklī;
- aknu bojājums;
- sejas, lūpu un rīkles pietūkums;
- nieru mazspēja;
- patoloģiski maz šķidruma ap bērnu dzemdē;
- vēl nedzimuša bērna plaušu attīstības traucējumi dzemdē;
- vēl nedzimuša bērna nieru patoloģiska attīstība dzemdē.

Dažas blakusparādības, kas Jums var rasties, var izraisīt pats krūts vēzis. Ja Ogivri saņemat kopā ar ķīmijterapiju, dažas blakusparādības var izraisīt arī ķīmijterapija.

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 Ogivri

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).

Infūzijas šķīdumi jāizlieto uzreiz pēc atšķaidīšanas. Nelietojiet Ogivri, 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 Ogivri satur

– Aktīvā viela ir trastuzumabs. Katrā flakonā ir:

- 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 L-histidīna hidrohlorīds, L-histidīns, sorbīts (E420 [skatīt 2. punktu “Ogivri satur sorbītu (E420) un nātriju”]), makrogols 3350, sāļsskābe un nātrija hidroksīds (pH līmeņa korekcijai).

Ogivri ārējais izskats un iepakojums

Ogivri ir pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai, kas pieejams stikla flakonā ar gumijas aizbāzni, kurā ir 150 mg vai 420 mg trastuzumaba. Pulveris ir balts līdz gaiši dzeltens. Katrā kastītē ir 1 flakons ar pulveri.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Īrija
D13 R20R

Ražotājs

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Īrija

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 8004316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

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

Šīs zāles vienmēr uzglabājiēt slēgtā oriģinālā iepakojumā ledusskapī temperatūrā 2 °C – 8 °C. Pēc flakona satura sagatavošanas ar ūdeni injekcijām (nav pievienots iepakojumam), Ogivri ir stabils 10 dienas 2 °C – 8 °C temperatūrā un to nedrīkst sasaldēt.

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

Ogivri 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

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

Ogivri 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Jāizmanto atbilstoša aseptiska metode. Katra 420 mg Ogivri flakona saturu šķīdina 20 ml sterila ūdens injekcijām (nav pievienots iepakojumam). Jāizvairās no citu šķīdinātāju lietošanas. Šādi iegūst 21 ml šķīduma vienas reizes devai, kas satur apmēram 21 mg/ml trastuzumaba. Par 4,8 % lielāks tilpums nodrošina, ka no katra flakona var iegūt norādīto devu (420 mg).

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

Norādījumi par šķīdināšanu

- 1) Lietojot sterilu šļirci, lēnām ievadiet atbilstošo tilpumu (kā norādīts iepriekš) ūdens injekcijām flakonā ar liofilizētu Ogivri, vēršot strūklu pret liofilizātu.
- 2) Lai izšķīdinātu preparātu, flakonu viegli virpiniet pirkstos. NEKRATĪT!

Šķīdinot preparātu, tas var nedaudz saputoties. Ļaujiet flakonam netraucēti pastāvēt apmēram 5 minūtes. Izšķīdināts Ogivri ir bezkrāsains vai gaiši dzeltens caurspīdīgs šķīdums, un tajā noteikti nav jābūt redzamām daļiņām.

Nosakiet nepieciešamo šķīduma tilpumu:

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

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

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

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

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

šķīdumi vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamas daļiņas un krāsas pārmaiņas. Kad infūzijas šķīdums ir sagatavots, tas ir jāievada nekavējoties. Ja šķīdums ir atšķaidīts aseptiski, to var uzglabāt līdz 90 dienām temperatūrā no 2 °C – 8 °C un 24 stundas temperatūrā līdz 30 °C.