

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ontruzant 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Ontruzant 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Ontruzant 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

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

Ontruzant 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

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

Lietošanai sagatavots Ontruzant šķīdums satur 21 mg/ml trastuzumaba.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balts vai gaiši dzeltens liofilizēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Krūts vēzis

Metastātisks krūts vēzis

Ontruzant ir paredzēts pieaugušu pacientu ar HER2 pozitīva metastātiska krūts vēža (MKrV) ārstēšanai:

- monoterapijas veidā tādu pacientu ar metastātisku audzēju ārstēšanai, kuriem veikti vismaz divi ķīmijterapijas kursi. Iepriekšējā ķīmijterapijā jābūt iekļautam vismaz antraciklīnam un taksānam, izņemot gadījumus, kad pacients šai terapijai nav piemērots. Pacientiem ar hormonu receptoru pozitīvu vēzi jābūt nesekmīgai arī hormonālai terapijai, izņemot gadījumus, kad pacients šai terapijai nav piemērots;
- kombinācijā ar paklitakselu pacientiem, kuri nav saņēmuši ķīmijterapiju metastātiska audzēja ārstēšanai un kuriem antraciklīns nav piemērots;
- kombinācijā ar docetakselu pacientiem, kuri nav saņēmuši ķīmijterapiju metastātiska audzēja ārstēšanai;
- kombinācijā ar aromatāzes inhibitoru pacienšu, kurām ir pēcmenopauze un hormonu receptoru pozitīvs MKrV, kas iepriekš nav ārstēts ar trastuzumabu, ārstēšanai.

Agrīns krūts vēzis

Ontruzant ir paredzēts pieaugušu pacientu ar HER2 pozitīvu agrīnu krūts vēzi (AKrV) ārstēšanai:

- 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, kam seko adjuvanta Ontruzant terapija, lokāli izplatītas (arī iekaisīgas) slimības vai audzēju, kuru diametrs ir > 2 cm, ārstēšanai (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

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

Metastātisks kuņģa vēzis

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

Ontruzant drīkst lietot tikai pacienti ar metastātisku kuņģa vēzi (MKV), kuru audzējam ir HER2 pārmērīga ekspresija, kas noteikta ar IHC2+ un apstiprinošu SISH vai FISH rezultātu, vai ar IHC 3+ rezultātu. Jāizmanto precīzas un validētas pārbaudes metodes (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

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

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

Lai nepieļautu kļūdas zāļu lietošanā, ir svarīgi pārbaudīt flakonu marķējumu, lai pārliecinātos, ka pagatavojamās un ievadāmās zāles ir Ontruzant (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 Ontruzant sākumdeva ir 4 mg/kg ķermeņa masas. Ieteicamā Ontruzant balstdeva vienu reizi nedēļā ir 2 mg/kg ķermeņa masas, lietošanu sākot vienu nedēļu pēc piesātinošās devas.

Lietošana kombinācijā ar paklitakselu vai docetakselu

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

Lietošana kombinācijā ar aromatāzes inhibitoru

Pivotālajā pētījumā (BO16216) trastuzumabs un anastrozols lietoja 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 Ontruzant sākumdeva ir 8 mg/kg ķermeņa masas. Ieteicamā Ontruzant balstdeva ar trīs nedēļu starplaiku ir 6 mg/kg ķermeņa masas, lietošanu sākot trīs nedēļas pēc piesātinošās devas.

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

Informāciju par devām kombinētas ķīmijterapijas gadījumā skatīt 5.1. apakšpunktā.

Metastātisks kuņģa vēzis

Lietošana vienu reizi trīs nedēļās

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

Krūts vēzis un kuņģa vēzis

Ārstēšanas ilgums

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

Devas mazināšana

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

Ja kreisā kambara izsviedes frakcija (LVEF) procentuāli samazinās par ≥ 10 punktiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, UN kļūst zemāka par 50 %, terapija uz laiku jāpārtrauc, un apmēram 3 nedēļu laikā vēlreiz jāizvērtē LVEF. Ja LVEF neuzlabojas vai vēl vairāk samazinās, vai arī radusies simptomātiska sastrēguma sirds mazspēja (SSM), nopietni jāapsver Ontruzant lietošanas pārtraukšana, ja vien ieguvums konkrētam pacientam netiek uzskatīts par lielāku nekā risks. Visi šādi pacienti jānosūta uz izmeklēšanu pie kardiologa un jāturpina novērot.

Aizmirstās devas

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

Ja pacients ir aizmirsis lietot Ontruzant devu ilgāk par vienu nedēļu, iespējami drīz vēlreiz jāievada piesātinošā Ontruzant deva apmēram 90 minūšu laikā (lietošana vienu reizi nedēļā: 4 mg/kg, lietošana vienu reizi trīs nedēļās: 8 mg/kg. Nākamās Ontruzant balstdevas (nedēļas grafiks: vienu reizi nedēļā: 2 mg/kg, triju nedēļu grafiks: ik pēc trīs nedēļām: 6 mg/kg) jāievada attiecīgi pēc 7 dienām vai 21 dienas atkarībā no tā, vai zāles lieto reizi nedēļā vai vienu reizi trīs nedēļās.

Īpašas grupas

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

Pediatriskā populācija

Ontruzant nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā.

Lietošanas veids

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

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

Ieteikumus par Ontruzant intravenozi lietojamo zāļu formas sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret trastuzumabu, peles olbaltumiem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Smags elpas trūkums miera stāvoklī, kas radies progresējoša ļaundabīga audzēja komplikāciju dēļ, vai pacienti, kuriem nepieciešama papildu skābekļa terapija.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

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

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

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

Sirdsdarbības traucējumi

Vispārīgi apsvērumi

Ar trastuzumabu ārstētajiem pacientiem ir paaugstināts SSM (II–IV pakāpes saskaņā ar Ņujorkas Sirds slimību asociācijas (*New York Heart Association, NYHA*) klasifikāciju) vai asimptomātisku

sirdsdarbības traucējumu risks. Šādi gadījumi novēroti pacientiem, kuri saņēmuši trastuzumabu monoterapijas veidā vai kombinācijā ar paklitakselu vai docetakselu, īpaši pēc antraciklīnu (doksorubicīnu vai epirubicīnu) saturošas ķīmijterapijas shēmu izmantošanas. Tie var būt vidēji smagi vai smagi un ir bijušas saistīti arī ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Turklāt jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus, kuriem ir paaugstināts sirds slimību risks, piemēram, hipertensija, dokumentēta koronāro artēriju slimība, SSM, LVEF < 55 % vai lielāks vecums.

Visiem pacientiem, kuriem paredzēta ārstēšana ar trastuzumabu, īpaši, ja viņi iepriekš lietojuši antraciklīnu un ciklofosfamīdu (AC), jāveic sākotnēja kardioloģiska izmeklēšana, kas ietver anamnēzi un fizikālu izmeklēšanu, elektrokardiogrāfiju (EKG), ehokardiogrāfiju un/vai daudzprojekciju (*multigated acquisition, MUGA*) skenēšanu, vai magnētiskās rezonanses izmeklējumu. Sirdsdarbības kontrole var palīdzēt apzināt pacientus, kuriem rodas sirds funkcijas traucējumi. Pirms ārstēšanas sākuma veiktie sirds izmeklējumi terapijas laikā jāatkārto ik pēc 3 mēnešiem un ik pēc 6 mēnešiem pēc terapijas pārtraukšanas 24 mēnešus pēc pēdējās trastuzumaba devas ievadīšanas. Pirms pieņemt lēmumu par ārstēšanu ar trastuzumabu, rūpīgi jāizvērtē risks un ieguvums.

Pamatojoties uz visu pieejamo datu populācijas farmakokinētikas analīzi, trastuzumabs var saglabāties asinsritē līdz 7 mēnešiem pēc trastuzumaba 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 kardioloģiskās izmeklēšanas nepieciešamība. 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 pacientam ir vērojama kreisā kambara funkcijas pastāvīga pavājināšanās, bet viņiem joprojām nav simptomu, ārstam jāapsver iespēja pārtraukt terapiju, ja nav novērots klīnisks ieguvums no trastuzumaba terapijas.

Trastuzumaba lietošanas turpināšanas vai atsākšanas drošums pacientiem, kuriem ir sirdsdarbības traucējumi, nav prospektīvi pētīts. Ja LVEF salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem procentuāli samazinās par ≥ 10 punktiem UN zem 50 %, ārstēšana jāatliek un apmēram 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 jāturpina novērot.

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

Metastātisks krūts vēzis

MKrV gadījumā nedrīkst vienlaikus kombinācijā lietot trastuzumabu un antraciklīnus.

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

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 ir miokarda infarkts (MI), stenokardija, kuru nepieciešams ārstēt, esoša SSM (II–IV pakāpes pēc NYHA klasifikācijas) vai šāda 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, tāpēc šādiem pacientiem ārstēšana ar trastuzumabu nav ieteicama.

Adjuvantā terapija

Adjuvantas terapijas gadījumā nedrīkst vienlaikus 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 vienlaikus ar taksāniem, minētie traucējumi bija izteiktāki nekā tad, kad tas bija ordinēts pēc taksānu lietošanas. Neatkarīgi no izmantotās terapijas shēmas lielākā daļa simptomātisko sirdsdarbības traucējumu radās pirmo 18 mēnešu laikā. Vienā no 3 veiktajiem pivotālajiem pētījumiem, kura mediānais novērošanas ilgums bija 5,5 gadi, (BCIRG006) pacientiem, kuriem pēc ārstēšanas ar antraciklīniem trastuzumabs bija ordinēts vienlaikus ar taksānu, tika novērota nepārtraukta simptomātisku sirdsdarbības traucējumu vai LVEF samazināšanās gadījumu kopējās sastopamības nepārtraukta palielināšanās līdz 2,37 %, salīdzinot ar apmēram 1 % divās salīdzinājuma 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 gadi), 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 sākuma ievadīto antraciklīnu devu un ķermeņa masas indeksu (KMI), kas lielāks par 25 kg/m².

Neoadjuvantā-adjuvantā terapija

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

Ja pacienti neoadjuvantas terapijas ietvaros vienlaikus 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, pamatojoties uz individuālajiem faktoriem.

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

Pivotālajā pētījumā MO16432 trastuzumabs tika lietots kopā ar neoadjuvantu ķīmijterapiju, kas saturēja 3 doksorubicīna ciklus (kopējā deva bija 180 mg/m²).

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

Klīniskā pieredze, lietojot par 65 gadiem vecākiem pacientiem, ir ierobežota.

Ar infūziju saistītas reakcijas (ISR) un paaugstināta jutība

Ir saņemti ziņojumi par nopietnām ar trastuzumaba infūziju saistītām reakcijām, tostarp elpas trūkums, hipotensija, sēkšana, hipertensija, bronhu spazmas, supraventrikulāra tahiaritmija, samazināts skābekļa piesātinājums, anafilakse, respirators distress, nātrene un angioedēma tūska (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šo traucējumu risku var mazināt premedikācija. Vairums šo blakusparādību radās 2,5 stundu laikā pēc pirmās infūzijas sākuma. 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 pretsāpju vai pretvīrusa līdzekļu, piemēram, meperidīna vai paracetamola, vai antihistamīna līdzekļu (piemēram, difenhidramīna) palīdzību. Vairumam pacientu simptomi izzuda un vēlāk tika veiktas nākamās trastuzumaba infūzijas. Nopietnu reakciju gadījumā veiksmīgi izmantota atbalsta terapija, piemēram, skābeklis, beta agonisti un kortikosteroīdi. Retos gadījumos šīs reakcijas bijušas saistītas ar klīnisko norisi, kas beigusies letāli. Paaugstināts letālas ar infūziju saistītas reakcijas risks var būt pacientiem, kuriem ir progresējoša ļaundabīga audzēja komplikācija un blakusslimību izraisīts elpas trūkums miera stāvoklī. Tāpēc šos pacientus nedrīkst ārstēt ar trastuzumabu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ziņots arī par sākotnēju uzlabošanos, kam seko klīniskā stāvokļa pasliktināšanās, kā arī par aizkavētām reakcijām ar strauju klīniskā stāvokļa 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 sākuma. Pacienti jābrīdina, ka iespējama šāda vēlīna blakusparādību sākšanās, un jānorāda, ka šādu simptomu rašanās gadījumā viņiem jāsaazinās ar savu ārstu.

Plaušu reakcijas

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

Nātrijs

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

Trastuzumaba ietekme uz citu pretaudzēju līdzekļu farmakokinētiku

Pētījumos BO15935 un M77004 par sievietēm ar HER2 pozitīvu MKrV iegūtie farmakokinētikas dati liecināja, ka paklitaksela un doksorubicīna (un to nozīmīgāko metabolītu – 6- α hidroksilpaklitaksela, POH, un doksorubicinola, DOL) iedarbība trastuzumaba klātbūtnē (attiecīgi 8 mg/kg vai 4 mg/kg piesātinošā deva intravenozas infūzijas veidā, kam seko attiecīgi 6 mg/kg infūzija vienu reizi 3 nedēļās vai 2 mg/kg infūzija 1 reizi nedēļā) nemainījās. Tomēr trastuzumabs var pastiprināt viena doksorubicīna metabolīta (7-dezoksi-13 dihidrodokсорubicinona, D7D) kopējo iedarbību. D7D bioloģiskā darbība un šī metabolīta ietekmes palielināšanās klīniskā nozīme nebija skaidra.

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

Pretaudzēju līdzekļu ietekme uz trastuzumaba farmakokinētiku

Salīdzinot simulētu trastuzumaba koncentrāciju serumā pēc trastuzumaba monoterapijas (4 mg/kg piesātinošā deva / 2 mg/kg intravenoza infūzija 1 reizi nedēļā) un japāņietēm ar HER2 pozitīvu MKrV (pētījums JP16003) novēroto koncentrāciju serumā, netika atklāti nekādi pierādījumi par vienlaicīgi lietota docetaksela FK ietekmi uz trastuzumaba farmakokinētiku.

Salīdzinot FK rezultātus divos II fāzes pētījumos (BO15935 un M77004) un vienā III fāzes pētījumā (H0648g), kuros pacienti tika vienlaicīgi ārstēti ar trastuzumabu un paklitakselu, un divos II fāzes pētījumos, kuros trastuzumabu lietoja monoterapijas veidā (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, kuros trastuzumabu lietoja monoterapijas veidā (H0649g) vai kombinācijā ar antraciklīnu un ciklofosfamīdu vai paklitakselu (H0648g), nekonstatēja dokсорubicīna un paklitaksela ietekmi uz trastuzumaba farmakokinētiku.

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

Vienlaicīga anastrozola lietošana neietekmēja trastuzumaba farmakokinētiku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

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

Grūtniecība

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

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā grūtniecēm, kuras saņēmušas trastuzumabu, ziņots par augļa nieru augšanas un/vai funkciju traucējumu gadījumiem saistībā ar oligohidramniju, daži bija saistīti ar letālu plaušu hipoplāziju auglim. Sievietes, kurām iestājas grūtniecība, jāinformē par iespējamo kaitējumu auglim. Ja grūtniece tiek ārstēta ar trastuzumabu vai ja pacientei iestājas grūtniecība trastuzumaba lietošanas laikā vai 7 mēnešu laikā pēc pēdējās trastuzumaba devas lietošanas, vēlams stingra multidisciplināras komandas uzraudzība.

Barošana ar krūti

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

Ontruzant nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšanas laikā ar Ontruzant 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 būtiskākās un/vai bieži ziņotās ar Ontruzant lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības ir sirdsdarbības traucējumi, ar infūziju saistītas reakcijas, hematotoksicitāte (īpaši neitropēnija), infekcijas un nevēlamās blakusparādības plaušās.

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 pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots saistībā ar intravenozi ievadāmā trastuzumaba monoterapiju vai lietošanu kombinācijā ar ķīmijterapiju pivotālajos klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā.

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

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pivotālajos klīniskajos pētījumos (N = 8386) un pēcreģistrācijas periodā, lietojot intravenozi ievadāmo trastuzumabu monoterapijas veidā vai kombinācijā ar ķīmijterapiju

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Infekcija	Ļoti bieži
	Nazofaringīts	Ļoti bieži
	Neitropēniska sepse	Bieži
	Cistīts	Bieži
	Gripa	Bieži
	Sinusīts	Bieži
	Ādas infekcija	Bieži
	Rinīts	Bieži
	Augšējo elpceļu infekcija	Bieži
	Urīnceļu infekcija	Bieži
	Faringīts	Bieži
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Ļaundabīga audzēja progresēšana	Nav zināmi
	Jaunveidojuma progresēšana	Nav zināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Febrilā neitropēnija	Ļoti bieži
	Anēmija	Ļoti bieži
	Neitropēnija	Ļoti bieži
	Samazināts leikocītu skaits/leikopēnija	Ļoti bieži
	Trombocitopēnija	Ļoti bieži
	Hipoprotrombinēmija	Nav zināmi
	Imūnā trombocitopēnija	Nav zināmi
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība	Bieži
	*Anafilaktiska reakcija	Reti
	*Anafilaktiskais šoks	Reti
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ķermeņa masa/novājšana	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
	Perifēriska neiropātija	Bieži
	Hipertonija	Bieži
	Miegainība	Bieži
Acu bojājumi	Konjunktivīts	Ļoti bieži
	Pastiprināta asarošana	Ļoti bieži

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
	Sausas acis	Bieži
	Papillas tūska	Nav zināmi
	Tīklenes asinsizplūdums	Nav zināmi
Ausu un labirinta bojājumi	Kurlums	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	¹ Pazemināts asinsspiediens	Ļoti bieži
	¹ Paaugstināts asinsspiediens	Ļoti bieži
	¹ Neregulāra sirdsdarbība	Ļoti bieži
	¹ Sirds plandīšanās	Ļoti bieži
	Samazināta izsviedes frakcija*	Ļoti bieži
	⁺ Sirds mazspēja (sastrēguma)	Bieži
	⁺ ¹ Supraventrikulāra tahiaritmija	Bieži
	Kardiomiopātija	Bieži
	¹ Sirdsklauves	Bieži
	Perikarda izsvīdums	Retāk
	Kardiogēns šoks	Nav zināmi
	Galopa ritms	Nav zināmi
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
	Rinoreja	Ļoti bieži
	⁺ Pneimonija	Bieži
	Astma	Bieži
	Plaušu bojājumi	Bieži
	⁺ Šķidrums pleiras dobumā	Bieži
	⁺ ¹ Sēkšana	Retāk
	Pneimonīts	Retāk
	⁺ Plaušu fibroze	Nav zināmi
	⁺ Respirators distress	Nav zināmi
	⁺ Elpošanas mazspēja	Nav zināmi
	⁺ Plaušu infitrāts	Nav zināmi
	⁺ Akūta plaušu tūska	Nav zināmi
	⁺ Akūts respiratorā distresa sindroms	Nav zināmi
	⁺ Bronhu spazmas	Nav zināmi
	⁺ Hipoksija	Nav zināmi
	⁺ Samazināts skābekļa piesātinājums	Nav zināmi
	Balsenes tūska	Nav zināmi
	Ortopnoja	Nav zināmi
	Plaušu tūska	Nav zināmi
	Intersticiāla plaušu slimība	Nav zināmi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži
	Vemšana	Ļoti bieži
	Slikta dūša	Ļoti bieži
	¹ Lūpu pietūkums	Ļoti bieži
	Sāpes vēderā	Ļoti bieži
	Dispepsija	Ļoti bieži
	Aizcietējums	Ļoti bieži
	Stomatīts	Ļoti bieži
	Hemoroīdi	Bieži
	Sausa mute	Bieži
Aknu un/vai žults izvades	Hepatocelulārs bojājums	Bieži

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
sistēmas traucējumi	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
	Plauktu-pēdu eritrodizestēzijas sindroms	Ļoti bieži
	Akne	Bieži
	Sausa āda	Bieži
	Ekhimoze	Bieži
	Hiperhidroze	Bieži
	Makulopapulāri izsitumi	Bieži
	Nieze	Bieži
	Onihoklāze	Bieži
	Dermatīts	Bieži
	Nātrene	Retāk
	Angioneirotiska tūska	Nav zināmi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija	Ļoti bieži
	¹ Muskuļu sasprindzinājums	Ļoti bieži
	Mialģija	Ļoti bieži
	Artrīts	Bieži
	Sāpes mugurā	Bieži
	Sāpes kaulos	Bieži
	Muskuļu spazmas	Bieži
	Sāpes kaklā	Bieži
	Sāpes ekstremitātēs	Bieži
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Nieru darbības traucējumi	Bieži
	Membranozs glomerulonefrīts	Nav zināmi
	Glomerulonefropātija	Nav zināmi
	Nieru mazspējai	Nav zināmi
Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā	Oligohidramnijs	Nav zināmi
	Nieru hipoplāzija	Nav zināmi
	Plaušu hipoplāzija	Nav zināmi
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Krūšu dziedzeru iekaisums/mastīts	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija	Ļoti bieži
	Sāpes krūškurvī	Ļoti bieži
	Drebuļi	Ļoti bieži
	Nogurums	Ļoti bieži
	Gripai līdzīgi simptomi	Ļoti bieži
	Ar infūziju saistīta reakcija	Ļoti bieži
	Sāpes	Ļoti bieži
	Drudzis	Ļoti bieži
	Ģlotādas iekaisums	Ļoti bieži
	Perifēra tūska	Ļoti bieži
	Savārgums	Bieži
	Tūska	Bieži
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Kontūzija	Bieži

* Norādītas nevēlamās blakusparādības, par ko ziņots saistībā ar letālu iznākumu.

¹ Norādītas nevēlamās blakusparādības, par ko ziņots galvenokārt saistībā ar reakcijām pret infūziju. Šīm blakusparādībām specifiskais daudzums procentos nav pieejams.

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

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Sirdsdarbības traucējumi

Sastrēguma sirds mazspēja (II–IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) ir bieži sastopama nevēlamā blakusparādība, kas saistīta ar trastuzumaba lietošanu un ir 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 pivotālajos klīniskajos pētījumos par adjuvantu trastuzumaba lietošanu kombinācijā ar ķīmijterapiju 3./4. smaguma pakāpes sirdsdarbības traucējumu (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 tika lietots pēc taksāna (0,3–0,4 %). Pacientiem, kuri saņēma trastuzumabu vienlaikus ar taksānu, šī sastopamība bija vislielākā (2,0 %). Pieredze par trastuzumaba vienlaicīgu 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 mediāni 12 mēnešu novērošanas. Pētījumā BO16348 pēc mediāni 8 gadu novērošanas smagas SSM (III un 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 un asimptomātiska kreisā kambara disfunkcija bija atgriezeniska 79,5 % pacientu. Aptuveni 17 % ar sirdsdarbības traucējumiem saistīto notikumu konstatēja pēc trastuzumaba terapijas beigām.

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

Ar infūziju saistītas reakcijas, alerģijai līdzīgas reakcijas un paaugstināta jutība

Tiek lēsts, ka aptuveni 40 % ar trastuzumabu ārstēto pacientu radīsies kāda veida ar infūziju saistīta reakcija. Taču vairums ar infūziju saistīto reakciju pēc intensitātes ir vieglas vai vidēji smagas (saskaņā ar Nacionālā vēža institūta vispārējo terminoloģijas kritēriju (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria, NCI-CTC*) novērtēšanas sistēmu), 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, elpas trūkumu, hipotensiju, sēkšanu, bronhu spazmas, tahikardiju, samazinātu skābekļa piesātinājumu, 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 vienlaikus 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 novērotas anafilaktoīdas reakcijas.

Hematotoksicitāte

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

Plaušu reakcijas

Trastuzumaba lietošanas laikā rodas smagas plaušu blakusparādības, un tās ir bijušas saistītas ar letālu iznākumu. Tās ir, piemēram, infitrāti plaušās, akūts respiratorā distressa sindroms, pneimonija, pneimonīts, izsvīdums pleirā, respiratorais distress, akūta plaušu tūska un elpošanas mazspēja (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vairāk informācijas par riska mazināšanas pasākumiem, kas atbilst ES Riska pārvaldības plānam, ir sniegta 4.4. apakšpunktā „Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”.

Imunogenitāte

Neoadjuvantas-adjuvantas EBC pētījumā (BO22227), mediānais novērošanas ilgums vairāk par 70 mēnešiem, 10,1 % (30/296) pacientiem, kas saņēma intravenozi ievadāmo trastuzumabu, izveidojās antivielas pret trastuzumabu. Pēc sākotnējā izmeklējuma ņemtajos paraugos neitralizējošas antivielas pret trastuzumabu atklāja 2 no 30 pacientiem grupā, kurā lietoja intravenozi ievadāmo trastuzumabu.

Šo antivielu klīniskā nozīme nav zināma. Anti-trastuzumaba antivielas neietekmēja intravenozi ievadāmā trastuzumaba farmakokinētiku, efektivitāti (kas noteikta pēc pierādītas patoloģijas pilnīgas atbildes reakcijas [*pathological Complete Response* — *pCR*] un dzīvildzi bez notikuma [*event free survival* – *EFS*]) un drošumu, kas noteikts pēc reakciju, kas saistīts ar zāļu ievadīšanu (ISR), rašanās.

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem cilvēkam veiktos klīniskajos pētījumos. Klīniskajos pētījumos, lietojot trastuzumabu monoterapijas veidā, neizmantoja par 10 mg/kg lielākas vienreizējas devas, klīniskajā pētījumā pacientiem ar metastātisku kuņģa vēzi ir pētīta 10 mg/kg balstdevas lietošana vienu reizi 3 nedēļās pēc 8 mg/kg piesātinošās devas ievadīšanas. Līdz šim līmenim devas panesa labi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas un antivielas-zāļu konjugāti, ATKĶ kods: L01FD01

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

Trastuzumabs ir rekombinēta humanizēta IgG1 monoklonāla antivielu pret cilvēka epidermālā augšanas faktora receptoru 2 (HER2). HER2 pārmērīga ekspresija novērota 20–30 % primāru krūts vēžu. Pozitīva HER2 biežuma pētījumi kuņģa vēža (KV) gadījumā, izmantojot imūnhistoķīmisku (IHĶ) izmeklēšanu un fluorescences *in situ* hibridizācijas (FISH) vai hromogēniskās (angl. *chromogene*) *in situ* hibridizācijas (CISH) metodi, liecina, ka pozitīva HER2 biežums plaši atšķiras no 6,8 % līdz 34,0 %, izmantojot IHĶ, un no 7,1 % līdz 42,6 %, izmantojot FISH. Pētījumi liecina, ka pacientiem, kuru krūts vēzīm ir HER2 pārmērīga ekspresija, saīsinās dzīvildze bez slimības pazīmēm, salīdzinot ar pacientiem, kuru audzējiem nav HER2 pārmērīgas 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* pārbaudēs, gan pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka trastuzumabs nomāc to cilvēka audzēju šūnu proliferāciju, kam ir HER2 pārmērīga 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 HER2 pārmērīgu ekspresiju, salīdzinot ar vēža šūnām, kam nav HER2 pārmērīgas ekspresijas.

HER2 pārmērīgas ekspresijas vai HER2 gēna kopiju skaita palielināšanās noteikšana

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

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

Lai iegūtu precīzus un reproducējamus rezultātus, izmeklēšana jāveic specializētā laboratorijā, kas var nodrošināt ticamību izmeklēšanas procedūrām.

Ieteicamā imūnhistoķīmiski krāsoto preparātu vērtēšanas sistēma ir aprakstīta 2. tabulā.

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

Rezultāts	Preparāta krāsojums	HER2 pārmērīgas ekspresijas novērtējums
0	Iekrāsošanos nenovēro vai membrānas iekrāsošanos konstatē < 10 % audzēja šūnu.	Negatīva
1+	Vāju/tikko manāmu membrānas iekrāsošanos konstatē > 10 % audzēja šūnu. Iekrāsota tikai daļa šūnas membrānas.	Negatīva
2+	Vāji vai mēreni pilnībā iekrāsotu membrānu konstatē > 10 % audzēja šūnu.	Apšaubāma

Rezultāts	Preparāta krāsojums	HER2 pārmērīgas ekspresijas novērtējums
3+	Stipri pilnībā iekrāsotu membrānu konstatē > 10 % audzēja šūnu.	Pozitīva

Parasti FISH rezultāts tiek uzskatīts par pozitīvu, ja HER2 gēna kopiju skaita uz audzēja šūnu un 17. hromosomas kopiju skaita attiecība ir lielāka par vai vienāda ar 2 vai ja ir vairāk kā četras (4) HER2 gēna kopijas uz audzēja šūnu, ja kontrolei netiek izmantota 17. hromosoma.

Parasti CISH rezultāts tiek uzskatīts par pozitīvu, ja vairāk kā 50 % audzēja šūnu ir vairāk kā piecas (5) HER2 gēna kopijas uz kodolu.

Pilnīgus norādījumus par pārbaudi veikšanu un rezultātu interpretāciju skatīt apstiprinātu FISH un CISH testu lietošanas instrukcijās. Var būt spēkā arī oficiāli ieteikumi 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 nepārprotami jābūt pietiekami precīzām un akurātām, lai pierādītu HER2 pārmērīgu ekspresiju un atšķirtu mērenu (atbilst 2+) un stipru (atbilst 3+) HER2 pārmērīgu ekspresiju.

HER2 pārmērīgas ekspresijas vai 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 pārbaudes metodi. IHĶ izmeklēšana ieteikta par pirmo testēšanas metodi un gadījumos, kad jānosaka arī HER2 gēna kopiju skaita palielināšanās, jāizmanto vai nu ar sudrabu pastiprināta *in situ* hibridizācija (SISH) vai FISH metode. Tomēr ieteicama SISH tehnoloģija, lai būtu iespējams paralēli noteikt audzēja histoloģiju un morfoloģiju. Lai nodrošinātu testēšanas procedūru validāciju un iegūtu precīzus un reproducējamus rezultātus, HER2 testēšana jāveic laboratorijā ar apmācītu personālu. Pilnīgi norādījumi par pārbaudes metožu iespējām un iegūto rezultātu interpretāciju jāskata HER2 testam pievienotajā lietošanas instrukcijā.

Pētījumā ToGA (BO18255) 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 iedarbība bija ierobežota pacientiem ar vislielāko HER2 olbaltuma pārmērīgu ekspresiju, ko raksturo IHĶ izmeklēšanas rezultāts 3+ vai IHĶ izmeklēšanas rezultāts 2+ un pozitīvs FISH rezultāts.

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

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

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

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

Rezultāts	Ķirurģisks paraugs — preparāta krāsojums	Biopsijas paraugs — preparāta krāsojums	HER2 pārmērīgas ekspresijas novērtējums
0	Iekrāsošanos nenovēro vai reaģē < 10 % audzēja šūnu membrānu	Nereagē vai nav membrānu reakcijas kādā audzēja šūnā	Negatīva
1+	Vāja/minimāla ≥ 10 % audzēja šūnu membrānu reakcija, reaģē tikai daļa šūnas membrānas.	Audzēja šūnu grupa ar vāju/minimāli manāmu šūnu membrānu reakciju neatkarīgi no iekrāsoto audzēja šūnu daļas	Negatīva
2+	Vāja vai vidēji izteikta, bazolaterāla vai laterāla membrānu reakcija ≥ 10 % audzēja šūnu	Audzēja šūnu grupa ar vāju vai vidēji izteiktu, bazolaterālu vai laterālu membrānu reakciju neatkarīgi no iekrāsoto audzēja šūnu daļas	Apšaubāma
3+	Spēcīga pilnīga, bazolaterāla vai laterāla membrānu reakcija ≥ 10 % audzēja šūnu.	Audzēja šūnu grupa ar spēcīgu pilnīgu, bazolaterālu vai laterālu membrānu reakciju neatkarīgi no iekrāsoto audzēja šūnu daļas.	Pozitīva

Parasti SISH vai FISH rezultāts tiek uzskatīts par pozitīvu, ja HER2 gēna kopiju skaita uz audzēja šūnu un 17. hromosomas kopiju skaita attiecība ir lielāka par vai vienāda ar 2.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Metastātisks krūts vēzis

Klīniskajos pētījumos trastuzumabu lietoja monoterapijas veidā pacientiem ar MKrV, kuru audzējam ir HER2 pārmērīga ekspresija un kuru metastātiskā slimība tika neveiksmīgi ārstēta ar vienu vai vairākiem ķīmijterapijas kursiem (trastuzumaba monoterapija).

Trastuzumabs tika lietots arī kombinācijā ar paklitakselu vai docetakselu, ārstētu pacientus, kuri metastātiska audzēja ārstēšanai nebija saņēmuši ķīmijterapiju. Pacientus, kuri iepriekš bija saņēmuši antraciklīnu saturošu adjuvantu ķīmijterapiju, ārstēja ar paklitakselu (175 mg/m^2 ievadīja 3 stundu ilgas infūzijas veidā) kopā ar trastuzumabu vai bez tā. Pivotalā pētījumā ar docetakselu (100 mg/m^2 ievadīja 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. Taču 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 novērtēšanas skalu no 0 līdz 3+. Pacientus, kuriem krāsošanas rezultāts bija 2+ vai 3+, iekļāva pētījumā, bet tos, kuriem krāsošanas rezultāts bija 0 vai 1+, izslēdza no pētījuma. Vairāk nekā 70 % pētījumā iekļauto pacientu noteica 3+ pārmērīgu ekspresiju. Dati liecina, ka labvēlīgā iedarbība bija izteiktāka pacientiem, kuriem ir augstāks HER2 pārmērīgas ekspresijas līmenis (3+).

Galvenā metode, ko izmantoja HER2 pozitivitātes noteikšanai pivotālā docetaksela pētījumā kombinācijā ar trastuzumabu vai bez tā, bija imūnhistoķīmija. Mazāko pacientu daļu pārbaudīja,

izmantojot fluorescences *in situ* hibridizāciju (FISH). 87 % šajā pētījumā iekļauto pacientu bija IHĶ3+ pozitīva slimība, bet 95 % iekļauto pacientu bija IHĶ3+ un/vai FISH pozitīva slimība.

Lietošana vienu reizi nedēļā metastātiska krūts vēža gadījumā

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

4. tabula. Monoterapijas un kombinētas terapijas pētījumos iegūtie efektivitātes rezultāti

Raksturlielums	Monoterapija Trastuzumabs ¹ N = 172	Kombinēta terapija			
		Trastuzumabs + paklitaksels ² N = 68	Paklitaksels ² N = 77	Trastuzumabs + docetaksels ³ N = 92	Docetaksels ³ N = 94
Atbildes reakcija (95 % TI)	18 % (13–25)	49 % (36–61)	17 % (9–27)	61 % (50–71)	34 % (25–45)
Mediānais atbildes reakcijas ilgums (mēnešos) (95 % TI)	9,1 (5,6–10,3)	8,3 (7,3–8,8)	4,6 (3,7–7,4)	11,7 (9,3–15,0)	5,7 (4,6–7,6)
Mediānais LLP (mēnešos) (95 % TI)	3,2 (2,6–3,5)	7,1 (6,2–12,0)	3,0 (2,0–4,4)	11,7 (9,2–13,5)	6,1 (5,4–7,2)
Mediānā dzīvildze (mēnešos) (95 % TI)	16,4 (12,3–ne)	24,8 (18,6–33,7)	17,9 (11,2–23,8)	31,2 (27,3–40,8)	22,74 (19,1–30,8)

LLP = laiks līdz progresēšanai; „ne” norāda, ka tas nav novērtējams vai vēl nav sasniegts.

1. Pētījums H0649g: IHĶ3+ pacientu apakšgrupa.
2. Pētījums H0648g: IHĶ3+ pacientu apakšgrupa.
3. Pētījums M77001: pilns analīzes komplekts (pēc nepieciešamā ārstēto pacientu skaita), 24 mēnešu rezultāti.

Kombinēta ārstēšana ar trastuzumabu un anastrozolu

Trastuzumabs pētīts kombinācijā ar anastrozolu pirmās rindas ārstēšanai MKrV gadījumā ar HER2 pārmērīgu izpausmi pacientēm pēcmenopauzē, kurām ir hormonu receptoru (piemēram, estrogēna receptoru (ER) un/vai progesterona receptoru (PR)) pozitīvs vēzis. Dzīvildze bez progresēšanas divkāršojās trastuzumaba un anastrozola grupā, salīdzinot ar anastrozolu (4,8 mēneši, salīdzinot ar 2,4 mēnešiem). Citi uzlabošanās raksturlielumi, kas novēroti pēc kombinācijas lietošanas, bija kopējā atbildes reakcija (16,5 %, salīdzinot ar 6,7 %), klīniskas uzlabošanās biežums (42,7 %, salīdzinot ar 27,9 %), laiks līdz progresēšanai (4,8 mēneši, salīdzinot ar 2,4 mēnešiem). Laika līdz atbildes reakcijai un atbildes reakcijas ilguma ziņā starp grupām nav reģistrētas atšķirības. Mediānā kopējā dzīvildze pagarinājās par 4,6 mēnešiem pacientiem kombinētas lietošanas grupā. Atšķirība nebija statistiski nozīmīga, tomēr vairāk nekā puse pacientu, kuri bija tikai anastrozola monoterapijas grupā, pēc slimības progresēšanas pārgāja uz trastuzumabu lietošanas shēmu.

Lietošana vienu reizi trīs nedēļās metastātiska krūts vēža gadījumā

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

5. tabula. Nesalīdzinošajos monoterapijas un kombinētas terapijas pētījumos iegūtie efektivitātes rezultāti

Raksturlielums	Monoterapija		Kombinēta terapija	
	Trastuzumabs ¹ N = 105	Trastuzumabs ² N = 72	Trastuzumabs + paklitaksels ³ N = 32	Trastuzumabs + docetaksels ⁴ N = 110
Atbildes reakcija (95 % TI)	24 % (15–35)	27 % (14–43)	59 % (41–76)	73 % (63–81)
Mediānais atbildes reakcijas ilgums (mēnešos) (intervāls)	10,1 (2,8–35,6)	7,9 (2,1–18,8)	10,5 (1,8–21)	13,4 (2,1–55,1)

Raksturlielums	Monoterapija		Kombinēta terapija	
	Trastuzumabs ¹ N = 105	Trastuzumabs ² N = 72	Trastuzumabs + paklitaksels ³ N = 32	Trastuzumabs + docetaksels ⁴ N = 110
Mediānais LLP (mēnešos) (95 % TI)	3,4 (2,8–4,1)	7,7 (4,2–8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11–16)
Mediānā dzīvildze (mēnešos) (95 % TI)	ne	ne	ne	47,3 (32-ne)

LLP = laiks līdz progresēšanai; „ne” norāda, ka tas nav novērtējams vai vēl nav sasniegts.

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

2. Pētījums MO16982: piesātināšā deva 6 mg/kg vienu reizi nedēļā x 3, kam seko 6 mg/kg vienu reizi 3 nedēļās.

3. Pētījums BO15935.

4. Pētījums MO16419.

Progresēšanas vietas

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

Agrīns krūts vēzis (adjuvanta terapija)

Saskaņā ar definīciju, agrīns krūts vēzis ir nemetastazējoša primāri invazīva krūts karcinoma. Adjuvantai terapijai trastuzumabu pētīja 4 plašos daudzcentru, randomizētos pētījumos.

- Pētījums BO16348 tika veidots, lai salīdzinātu trastuzumaba terapiju vienu gadu un divus gadus ik pēc trīs nedēļām un novērošanu pacientiem ar HER2 pozitīvu AKrV pēc operācijas, vispāratzītas ķīmijterapijas un staru terapijas (ja piemērojama). Turklāt tika salīdzināta divus gadus ilga trastuzumaba terapija un vienu gadu ilga trastuzumaba terapija. Pacientiem, kam bija nozīmēts trastuzumabs, ievadīja piesātinājuma sākumdevu 8 mg/kg, pēc tam ik pēc trīs nedēļām pa 6 mg/kg vienu vai divus gadus.
- Pētījumi NSABP B-31 un NCCTG N9831, kuru rezultāti tika kopīgi analizēti, tika veidoti, lai pētītu trastuzumaba un paklitaksela kombinācijas klīnisko lietderību pēc ķīmijterapijas ar AC, turklāt pētījumā NCCTG N9831 vērtēja arī trastuzumaba pievienošanu pēc ķīmijterapijas ar AC→P pacientiem ar HER2 pozitīvu AKrV pēc operācijas.
- Pētījums BCIRG006 tika veidots, lai pētītu kombinētu ārstēšanu ar trastuzumabu un docetakselu pēc ķīmijterapijas ar AC vai kombinācijā ar docetakselu un karboplatīnu pacientiem ar HER2 pozitīvu AKrV pēc operācijas.

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

Pētījumu NSABP B-31 un NCCTG N9831 rezultātu apvienotajā analizē AKrV tika ierobežots ar sievietēm ar augsta riska operējamu krūts vēzi, kas definēts kā HER2 pozitīvs ar izmaiņām aksilārajos limfmezglos vai HER2 pozitīvs bez izmaiņām 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 BCIRG006 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 1 no šiem faktoriem: audzējs lielāks par 2 cm, negatīvs attiecībā uz estrogēna un progesterona receptoriem, 2.–3. histoloģiskā un/vai kodoliņu pakāpe, vai pacienta vecums ir < 35 gadi).

Pētījumā BO16348 iegūtie efektivitātes rezultāti pēc mediāni 12 mēnešus* un 8 gadus** ilgas novērošanas ir apkopoti 6. tabulā.

6. tabula. Pētījumā BO16348 iegūtie efektivitātes rezultāti

Raksturlielums	Mediāni 12 mēnešus ilga novērošana*		Mediāni 8 gadus ilga novērošana**	
	Novērošana N = 1693	Trastuzumab s 1 gadu N = 1693	Novērošana N = 1697***	Trastuzumab s 1 gadu N = 1702***
Dzīvildze bez slimības pazīmēm (<i>Disease-free survival — DFS</i>)				
- Pacientu, kuriem bijuši veselības traucējumi, skaits	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Pacientu, kuriem nav bijuši veselības traucējumi, skaits	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
p vērtība, salīdzinot ar novērošanu	< 0,0001		< 0,0001	
Riska attiecība, salīdzinot ar novērošanu	0,54		0,76	
Dzīvildze bez slimības recidīviem				
- Pacientu, kuriem bijuši veselības traucējumi, skaits	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Pacientu, kuriem nav bijuši veselības traucējumi, skaits	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
p vērtība, salīdzinot ar novērošanu	< 0,0001		< 0,0001	
Riska attiecība, salīdzinot ar novērošanu	0,51		0,73	
Dzīvildze bez metastāžu pazīmēm				
- Pacientu, kuriem bijuši veselības traucējumi, skaits	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Pacientu, kuriem nav bijuši veselības traucējumi, skaits	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, kuriem bijuši nāves gadījumi, skaits	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Pacientu, kuriem nav bijuši nāves gadījumi, skaits	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
p vērtība, salīdzinot ar novērošanu	0,24		0,0005	
Riska attiecība, salīdzinot ar novērošanu	0,75		0,76	

* Līdzvērtīgais primārais mērķa kritērijs — 1 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 pēcmediāni 12 mēnešus ilgās novērošanas rezultātu analīzes beigu datumā.

Efektivitātes starpposma analīzes rezultāti attiecībā uz 1 gadu ilgu trastuzumaba lietošanu salīdzinājumā ar novērošanu pārsniedza protokolā definēto statistisko robežvērtību. Pēc mediāni 12 mēnešus ilgas novērošanas riska attiecība (RA) saistībā ar dzīvildzi bez slimības pazīmēm (*disease free survival, DFS*) bija 0,54 (95 % TI 0,44, 0,67), un tas norāda, ka absolūtais ieguvums par labu trastuzumaba grupai ir 7,6 procentpunkti (85,8 %, salīdzinot ar 78,2 %) saistībā ar 2 gadu dzīvildzi bez slimības pazīmēm.

Galīgo analīzi veica pēc vidēji 8 gadus ilgas novērošanas, un tās rezultāti liecināja, ka 1 gadu ilga ārstēšana ar trastuzumabu salīdzinājumā ar tikai novērošanu ir saistīta ar riska samazināšanos par 24 % (RA = 0,76, 95 % TI 0,67, 0,86). Tas norāda, ka saistībā ar novēroto astoņu gadu dzīvildzi bez slimības pazīmēm absolūtais ieguvums par labu 1 gadu ilgai ārstēšanai ar trastuzumabu ir 6,4 procentpunkti.

Šajā galīgajā analīzē nekonstatēja, ka trastuzumaba lietošanas pagarināšana līdz diviem gadiem salīdzinājumā ar 1 gadu ilgu ārstēšanu nodrošinātu papildu ieguvumu (RA saistībā ar dzīvildzi bez slimības pazīmēm divus gadus terapijas ārstēšanai paredzētajā (*intent to treat, ITT*) populācijā salīdzinājumā ar vienu gadu ārstēto populāciju bija 0,99 (95 % TI 0,87, 1,13, $p = 0,90$; un kopējā dzīvildze (*overall survival, 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 % 1 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 1 gadu ilgās terapijas grupā (16,3 %).

Pētījumos NSABP B-31 un NCCTG N9831 trastuzumabu lietoja kombinācijā ar paklitakselu pēc ķīmijterapijas ar AC.

Doksorubicīnu un ciklofosfamīdu lietoja vienlaicīgi šādā veidā:

- 60 mg/m² doksorubicīna intravenozas bolus injekcijas veidā, ik pēc 3 nedēļām, veicot 4 ciklus;
- 600 mg/m² ciklofosfamīda 30 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā, ik pēc 3 nedēļām, veicot 4 ciklus.

Paklitakselu kombinācijā ar trastuzumabu lietoja šādā veidā:

- 80 mg/m² paklitaksela ilgstošas intravenozas infūzijas veidā, 12 nedēļas vienu reizi nedēļā vai
- 175 mg/m² paklitaksela ilgstošas intravenozas infūzijas veidā, ik pēc 3 nedēļām, veicot 4 ciklus (katra cikla 1. dienā).

Pētījumu NSABP B-31 un NCCTG 9831 apvienotās analīzes efektivitātes rezultāti galīgās DFS* analīzes laikā apkopoti 7. tabulā. AC→P grupas pacientu mediānais novērošanas ilgums bija 1,8 gadi, bet AC→PH grupas pacientiem — 2,0 gadi.

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

Raksturlielums	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	Riska attiecība, salīdzinot ar AC→P (95 % TI), p vērtība
Dzīvildze bez slimības pazīmēm Pacientu, kuriem bijuši veselības traucējumi, skaits (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) $p < 0,0001$

Raksturlielums	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	Riska attiecība, salīdzinot ar AC→P (95 % TI), p vērtība
Attāls recidīvs, pacientu, kuriem bijuši veselības traucējumi, skaits	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p < 0,0001
Nāve (OS gadījums) pacientu, kuriem bijuši nāves gadījumi, skaits	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p = 0,014**

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

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

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

Attiecībā uz primāro mērķa kritēriju — *DFS* — trastuzumaba pievienošana ķīmijterapijai ar paklitakselu par 52 % samazināja slimības recidīva risku. Riska attiecība norāda, ka absolūtais ieguvums par labu AC→PH (trastuzumaba) grupai ir 11,8 procentpunkti (87,2 %, salīdzinot ar 75,4 %), vērtējot aprēķināto 3 gadu dzīvildzes bez slimības pazīmēm koeficientu.

Drošības datu aktualizēšanas laikā pēc mediāni 3,5–3,8 gadus ilgas novērošanas *DFS* analīze vēlreiz apstiprina galīgajā *DFS* analīzē konstatēto ieguvuma svarīgumu. Lai gan kontroles grupā notika pāreja uz trastuzumabu, tā pievienošana ķīmijterapijai ar paklitakselu par 52 % samazināja slimības recidīva risku. Trastuzumaba pievienošana ķīmijterapijai ar paklitakselu par 37 % samazināja arī nāves risku.

Iepriekš iepļānotā galīgā OS analīze no pētījuma NSABP B-31 un NCCTG N9831 apvienotās analīzes datiem tika veikta pēc 707 nāves gadījumiem (mediānais novērošanas ilgums AC→PH grupā bija 8,3 gadi). Terapija ar AC→PH ļāva panākt statistiski nozīmīgu OS palielināšanos, salīdzinot ar AC→P (stratificētā RA = 0,64; 95 % TI [0,55, 0,74]; log rangs p vērtība < 0,0001). Pēc 8 gadiem dzīvildzes koeficients AC→PH grupā bija 86,9 %, bet AC→P grupā — 79,4 %, tāpēc absolūtais ieguvums ir 7,4 % (95 % TI 4,9 %, 10,0 %).

Pētījumu NSABP B-31 un NCCTG N9831 apvienotās analīzes galīgie OS rezultāti apkopoti tālāk 8. tabulā.

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

Raksturlielums	AC→P (N = 2032)	AC→PH (N = 2031)	p vērtība, salīdzinot ar AC→P	Riska attiecība, salīdzinot ar AC→P (95 % TI)
Nāve (OS gadījums) pacientu, kuriem bijuši nāves gadījumi, skaits (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

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

Veicot pētījumu NSABP B-31 un NCCTG N9831 apvienotu analīzi, galīgās novērtēšanas laikā OS analīzi, 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 pārgāja uz trastuzumaba terapiju. Pēc 8 gadiem dzīvildzes bez slimības pazīmēm koeficients AC→PH grupā bija 77,2 % (95 % TI: 75,4, 79,1), absolūtais ieguvums salīdzinājumā ar AC→P grupu ir 11,8 %.

Pētījumā BCIRG006 trastuzumabu lietoja vai nu kombinācijā ar docetakselu pēc ķīmijterapijas ar AC (AC→DH), vai kombinācijā ar docetakselu un karboplatīnu (DCarbH).

Docetakselu lietoja šādā veidā:

- 100 mg/m² docetaksela 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, ik pēc trim nedēļām, veicot 4 ciklus (pirmā docetaksela cikla 2. dienā, pēc tam katra nākamā cikla 1. dienā)

vai

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

kam sekoja

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

Trastuzumabu lietoja vienu reizi nedēļā kopā ar ķīmijterapiju un vēlāk vienu reizi ik pēc 3 nedēļām, kopā 52 nedēļas.

Pētījumā BCIRG006 iegūtie efektivitātes rezultāti apkopoti 9. un 10. tabulā. AC→D grupā mediānais novērošanas ilgums bija 2,9 gadi, bet gan AC→DH grupā, gan DCarbH grupā — 3,0 gadi.

9. tabula. Pētījumā BCIRG006 iegūto efektivitātes datu analīzes pārskats, AC→D, salīdzinot ar AC→DH

Raksturlielums	AC→D (n = 1073)	AC→DH (n = 1074)	Riska attiecība, salīdzinot ar AC→D (95 % TI) p vērtība
Dzīvildze bez slimības pazīmēm pacientu, kuriem bijuši veselības traucējumi, skaits	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001
Attāls recidīvs, pacientu, kuriem bijuši veselības traucējumi, skaits	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p < 0,0001
Nāves (OS) gadījums, pacientu, kuriem bijuši nāves gadījumi, skaits	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p = 0,0024

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

10. tabula. Pētījumā BCIRG006 iegūto efektivitātes datu analīzes pārskats, AC→D, salīdzinot ar DCarbH

Raksturlielums	AC→D (n = 1073)	DCarbH (n = 1074)	Riska attiecība, salīdzinot ar AC→D (95 % TI)
Dzīvildze bez slimības pazīmēm pacientu, kuriem bijuši veselības traucējumi, skaits	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Attāls recidīvs pacientu, kuriem bijuši veselības traucējumi, skaits	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p = 0,0008
Nāves (OS) gadījums Pacientu, kuriem bijuši nāves gadījumi, skaits	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p = 0,0182

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

Pētījumā BCIRG006 attiecībā uz primāro mērķa kritēriju jeb DFS, ievērojot trīs gadus ilgas dzīvildzes bez slimības pazīmēm sastopamību, kas tika aprēķināta kā 5,8 procentpunkti (86,7 %, salīdzinot ar 80,9 %) par labu AC→DH (trastuzumaba) grupai un 4,6 procentpunkti (85,5 %, salīdzinot ar 80,9 %) par labu DCarbH (trastuzumaba) grupai salīdzinājumā ar AC→D grupu, riska attiecība nozīmē absolūtu ieguvumu.

Pētījumā BCIRG006 213 no 1075 DCarbH (TCH) grupas pacientiem, 221 no 1074 AC→DH (AC→TH) grupas pacientiem un 217 no 1073 AC→D (AC→T) grupas pacientiem veikspējas statuss pēc Karnovska skalas bija ≤ 90 (80 vai 90). Šajā pacientu apakšgrupā ieguvums attiecībā uz dzīvildzi bez slimības pazīmēm (DFS) netika konstatēts (risks attiecība = 1,16, 95 % TI [0,73, 1,83] DCarbH (TCH), salīdzinot ar AC→D (AC→T); risks attiecība 0,97, 95 % TI [0,60, 1,55] AC→DH (AC→TH), salīdzinot ar AC→D).

Turklāt tika veikta pētnieciska *post hoc* analīze datu kopās no apvienotās klīnisko pētījumu NSABP B-31/NCCTG N9831* un BCIRG006 datu analīzes, apvienojot DFS un simptomātisku sirdsdarbības traucējumu 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 simptomātisku sirdsdarbības traucējumu informāciju

	AC→PH (salīdzinot ar AC→P) (NSABP B-31 un NCCTG N9831)*	AC→DH (salīdzinot ar AC→D) (BCIRG006)	DCarbH (salīdzinot ar AC→D) (BCIRG006)
Primārā efektivitātes analīze DFS risks 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 risks attiecība (95 % TI) p vērtība	0,61 (0,54; 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p = 0,0011
<i>Post hoc</i> veiktās pētnieciskās analīzes rezultāti attiecībā uz DFS un simptomātisku sirdsdarbības traucējumu sastopamību Ilgtermiņa novērošanas** risks 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: paklitakselis; D: docetakselis; Carb: karboplatīns; H: trastuzumabs.
TI = ticamības intervāls.

* Galīgās DFS analīzes laikā. AC→P grupā vidējais novērošanas ilgums bija 1,8 gadi, bet AC→PH grupā — 2,0 gadi.

** Ilgtermiņa novērošanas mediānais ilgums apvienotajā analīzē iekļautajos klīniskajos pētījumos AC→PH grupā bija 8,3 gadi (intervāls: no 0,1 līdz 12,1), bet AC→P grupā — 7,9 gadi (intervāls: no 0,0 līdz 12,2); ilgtermiņa novērošanas mediānais ilgums pētījumā BCIRG006 gan AC→D grupā (intervāls: no 0,0 līdz 12,6), gan DCarbH grupā (intervāls: no 0,0 līdz 13,1) bija 10,3 gadi, bet AC→DH grupā tas bija 10,4 gadi (intervāls: no 0,0 līdz 12,7).

Agrīns krūts vēzis (neoadjuvantā-adjuvanta terapija)

Līdz šim nav pieejami rezultāti, kas salīdzinātu trastuzumaba efektivitāti, lietojot to ķīmijterapijai adjuvantā terapijā, ar lietošanu neoadjuvantā/adjuvantā terapijā.

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

Pētījumā MO16432 trastuzumabu (8 mg/kg piesātinošā deva, kurai sekoja 6 mg/kg balstdevas lietošana ik pēc 3 nedēļām) lietoja vienlaikus ar 10 neoadjuvantas ķīmijterapijas cikliem.

šādā veidā:

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

kam sekoja

- ciklofosfamīds, metotreksāts, fluoruracils (CMF) 1. un 8. dienā ik pēc 4 nedēļām, veicot 3 ciklus,

kam pēc operācijas sekoja

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

Pētījumā MO16432 iegūtie efektivitātes rezultāti apkopoti 12. tabulā. Trastuzumaba grupā mediānais novērošanas ilgums bija 3,8 gadi.

12. tabula. Pētījuma MO16432 efektivitātes rezultāti

Raksturlielums	Ķīmijterapija + trastuzumabs (n = 115)	Tikai ķīmijterapija (n = 116)	
Dzīvildze bez sarežģījumiem			Riska attiecība (95 % TI)
Pacientu, kuriem bijuši nāves gadījumi, skaits	46	59	0,65 (0,44; 0,96) p = 0,0275
Patoloģijas pilnīga atbildes reakcija kopumā* (95 % TI)	40 % (31,0; 49,6)	20,7 % (13,7; 29,2)	p = 0,0014
Kopējā dzīvildze			Riska attiecība (95 % TI)
Pacientu, kuriem bijuši nāves gadījumi, skaits	22	33	0,59 (0,35; 1,02) p = 0,0555

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

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

Metastātisks kuņģa vēzis

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

Ķīmijterapeitiskos līdzekļus lietoja šādā veidā:

- kapecitabīns — 14 dienas divreiz dienā pa 1000 mg/m² iekšķīgi ik pēc 3 nedēļām, veicot 6 ciklus (no katra cikla 1. dienas vakara līdz 15. dienas rītam)
- vai
- 5-fluoruracils intravenozi — 5 dienas pa 800 mg/m² dienā ilgstošas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām, veicot 6 ciklus (katra cikla 1. –5. dienā).

Katra no šīm shēmām tika ievadīta kopā ar:

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

Pētījumā BO18225 iegūtie efektivitātes rezultāti apkopoti 13. tabulā.

13. tabula. Pētījuma BO18225 efektivitātes rezultāti

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

FP + H: fluorpirimidīns/cisplatīns + trastuzumabs

FP: fluorpirimidīns/cisplatīns

^a Izredžu attiecība

Pētījumā iesaistīja pacientus ar iepriekš neārstētu HER2 pozitīvu neoperējamu lokāli progresējošu vai recidivējošu un/vai metastātisku kuņģa vai kuņģa un barības vada savienojuma vietas adenokarcinomu, kas nepakļaujas ārstnieciskai terapijai. Primārais mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze, kas definēta kā laiks no randomizācijas datuma līdz jebkāda iemesla izraisītas nāves datumam. Analīzes brīdī 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 (IHK2+/FISH+ vai IHK3+), terapijas ieguvums ir ierobežots. Grupā ar izteiktu HER2 ekspresiju mediānā kopējā dzīvildze bija 11,8 mēneši, salīdzinot ar 16 mēnešiem, RA 0,65 (95 % TI 0,51–0,83), bet mediānā dzīvildze bez slimības progresēšanas bija 5,5 mēneši, salīdzinot ar 7,6 mēnešiem, RA 0,64 (95 % TI 0,51–0,79) attiecīgi FP un FP+H grupā. Kopējai dzīvildzei RA bija 0,75 (95 % TI 0,51–1,11) IHK2+/FISH+ grupā un RA — 0,58 (95 % TI 0,41–0,81) IHK3+/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 (funkcionālais stāvoklis pēc Austrumu onkologu sadarbības grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS*) skalas) [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 par 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, progresējošs kuņģa vēzis vai cita veida audzēju, kā arī veseliem brīvprātīgajiem, no I, II un III fāzes pētījumiem, kuros lietots trastuzumabs intravenozas infūzijas veidā. 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 raksturlielumi (piemēram, klīrenss (CL), tilpums centrālajā nodalījumā (Vc)) un populācijā prognozējamā kopējā iedarbība līdzsvara

koncentrācijā ($C_{\min}$, $C_{\max}$ un AUC). MKrV gadījumā lineārais klīrenss bija 0,136 l dienā, AKrV gadījumā — 0,112 l dienā, bet AGC gadījumā — 0,176 l dienā. Nelineārās eliminācijas raksturlielumu vērtības bija šādas: maksimālais eliminācijas ātrums ($V_{\max}$) pacientiem ar MKrV, AKrV un AGC 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 AGC — 3,63 l. Galīgajā populācijas FK modelī par statistiski nozīmīgiem kovariātiem, kas ietekmē trastuzumaba kopējo iedarbību, papildus primārā audzēja veidam tika atzīta ķermeņa masa, aspartāta aminotransferāzes un albumīna koncentrācija serumā. Tomēr šo kovariātu ietekmes apmērs uz trastuzumaba kopējo iedarbību liecina, ka šo kovariātu klīniski nozīmīga ietekme uz trastuzumaba koncentrāciju ir maz ticama.

Populācijā prognozējamās FK kopējās iedarbības vērtības (mediāna ar 5.–95. procentili) un FK raksturlielumu vērtības klīniski nozīmīgās koncentrācijās ($C_{\max}$ un $C_{\min}$) pacientiem ar MKrV, AKrV vai AGC, kas tiek ārstēti, izmantojot apstiprinātās lietošanas shēmas 1 reizi nedēļā un vienu reizi 3 nedēļās, ir parādītas 14. tabulā (1. cikls), 15. tabulā (līdzsvara koncentrācija) un 16. tabulā (FK raksturlielumi).

14. tabula. Populācijā prognozējamās FK iedarbības vērtības 1. ciklā (mediāna ar 5.–95. procentili), lietojot trastuzumaba intravenozas infūzijas shēmas pacientiem ar MKrV, AKrV vai AGC

Shēma	Primārā audzēja veids	N	$C_{\min}$ (µg/ml)	$C_{\max}$ (µg/ml)	AUC _{0–21.diena} (µg.dienā/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg reizi 3 nedēļās	MKrV	805	28,7 (2,9–46,3)	182 (134–280)	1376 (728–1998)
	AKrV	390	30,9 (18,7–45,5)	176 (127–227)	1390 (1039–1895)
	AGC	274	23,1 (6,1–50,3)	132 (84,2–225)	1109 (588–1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg 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. procentili), lietojot trastuzumaba intravenozas infūzijas shēmas pacientiem ar MKrV, AKrV vai AGC

Shēma	Primārā audzēja veids	N	$C_{\min, \text{lsv}}^*$ (µg/ml)	$C_{\max, \text{lsv}}^{**}$ (µg/ml)	AUC _{lsv, 0–21. diena} (µg.dienā/ml)	Laiks līdz līdzsvara koncentrācijai*** (nedēļas)
8 mg/kg + 6 mg/kg reizi 3 nedēļās	MKrV	805	44,2 (1,8–85,4)	179 (123–266)	1736 (618–2756)	12
	AKrV	390	53,8 (28,7–85,8)	184 (134–247)	1927 (1332–2771)	15
	AGC	274	32,9 (6,1–88,9)	131 (72,5–251)	1338 (557–2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg reizi nedēļā	MKrV	805	63,1 (11,7–107)	107 (54,2–164)	1710 (581–2715)	12
	AKrV	390	72,6 (46–109)	115 (82,6–160)	1893 (1309–2734)	14

* $C_{\min, \text{lsv}}$ — $C_{\min}$ līdzsvara koncentrācijā

* $C_{\max, \text{lsv}}$ — $C_{\max}$ līdzsvara koncentrācijā

*** Laiks līdz 90 % līdzsvara koncentrācijas

16. tabula. Populācijā prognozējamās FK raksturlielumu vērtības līdzsvara koncentrācijā, lietojot trastuzumaba intravenozas infūzijas shēmas pacientiem ar MKrV, AKrV vai AGC

Shēma	Primārā audzēja veids	N	Kopējais CL intervāls no $C_{\max, \text{lsv}}$ līdz $C_{\min, \text{lsv}}$ (1 dienā)	$t_{1/2}$ intervāls no $C_{\max, \text{lsv}}$ līdz $C_{\min, \text{lsv}}$ (dienas)
8 mg/kg + 6 mg/kg reizi 3 nedēļās	MKrV	805	0,183–0,302	15,1–23,3
	AKrV	390	0,158–0,253	17,5–26,6
	AGC	274	0,189–0,337	12,6–20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg 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 ievadīšanas 1 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 $C_{\min, \text{lsv}}$ vērtības jeb aptuveni 97 % izvadīšana) pēc 7 mēnešiem.

Cirkulējošais atšķeltais HER2 ECD

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

Pacientiem ar MKV novērotais atšķeltā HER2 ECD sākotnējais līmenis bija salīdzināms ar līmeni, kāds novērots pacientiem ar MKrV un AKrV, un netika novērota manāma ietekme uz trastuzumaba klīrensu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Līdz 6 mēnešus ilgos pētījumos, teratoloģijas reproduktīvās toksicitātes pētījumos, mātišu fertilitātes vai vēlīnās grūsnības toksicitātes/placentas šķērsošanas pētījumos nekonstatēja akūtas vai vairāku devu izraisītas toksicitātes pazīmes. Trastuzumabs nav genotoksisks. Pētījumā ar trehalozi, zāļu formas galveno palīgvielu, toksicitāti nenovēroja.

Ilgstoši pētījumi ar dzīvniekiem, lai noteiktu trastuzumaba iespējamu kancerogenitāti vai tā ietekmi uz tēviņu fertilitāti, nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts
L-histidīns
α,α-trehalozes dihidrāts
Polisorbāts 20

6.2. Nesaderība

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

Neatšķaidīt ar glikozes šķīdumiem, jo tie izraisa proteīnu agregāciju.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni

4 gadi.

Pēc šķīdināšanas un atšķaidīšanas

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

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

No mikrobioloģijas viedokļa sagatavotais šķīdums un Ontruzant infūziju šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja šķīdums netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbild lietotājs, un parasti nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā, ja vien šķīdināšana un atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un drošos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Sagatavoto šķīdumu nedrīkst sasaldēt.

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

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Ontruzant 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

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

Katrā kastītē ir viens flakons.

Ontruzant 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Viens I klases caurspīdīga stikla 40 ml flakons ar butilgumijas aizbāzni, kas pārklāts ar fluora sveķu plēvi, satur 420 mg trastuzumaba.

Katrā kastītē ir viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

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

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

Aseptiskas pagatavošanas, rīkošanās un uzglabāšanas noteikumi

Pagatavojot infūziju jāievēro atbilstoši aseptikas noteikumi. Pagatavošana:

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

Sagatavojot Ontruzant, jārikojas uzmanīgi. Ja zāles pārmērīgi saputo sagatavošanas laikā vai krata sagatavoto šķīdumu, var mainīties no flakona atvelkamā Ontruzant daudzums.

Sagatavoto šķīdumu nedrīkst sasaldēt.

Ontruzant 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katra 150 mg Ontruzant flakona saturu izšķīdina 7,2 ml sterila ūdens injekcijām (nav iepakojumā).

Jāizvairās no citu šķīdinātāju lietošanas.

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

Ontruzant 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katra 420 mg Ontruzant flakona saturu izšķīdina 20 ml sterila ūdens injekcijām (nav iepakojumā).

Jāizvairās no citu šķīdinātāju lietošanas.

Šādi iegūst 21 ml šķīduma vienai reizes devai, kas satur apmēram 21 mg/ml trastuzumaba ar pH aptuveni 6,0. Par 5 % lielāks tilpums nodrošina, ka no katra flakona var iegūt norādīto devu (420 mg).

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

Norādījumi par aseptisku šķīdināšanu

- Lietojot sterilu šļirci, lēnām ievadiet atbilstošo sterila ūdens injekcijām tilpumu (kā norādīts augstāk) flakonā, ar liofilizētu Ontruzant, vēršot strūklu pret liofilizātu.
- Lai izšķīdinātu zāles, flakonu viegli virpiniet pirkstos. NEKRATĪT!

Zāļu neliela saputošanās sagatavošanas gaitā nav nekas neparasts. Atstājiet flakonu netraucēti pastāvēt apmēram 5 minūtes. Sagatavotais Ontruzant ir bezkrāsains vai gaiši dzeltens caurspīdīgs šķīdums, un tajā būtībā nav jābūt redzamām daļiņām.

Norādījumi pagatavotā šķīduma aseptiskai atšķaidīšanai

Nosakiet nepieciešamo šķīduma tilpumu:

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

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

- ņemot vērā, ka piesātinošā deva ir 8 mg trastuzumaba/kg ķermeņa masas un turpmākā deva ir 6 mg trastuzumaba/kg ķermeņa masas vienu reizi 3 nedēļās:

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

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

Parenterāli ievadāmas zāles pirms ievadīšanas jāapskata, vai tajās nav sīku daļiņu un vai nav mainījusies krāsa.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1241/001
EU/1/17/1241/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2017. gada 15. novembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 19. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

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

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

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
Hillerød, 3400
Dānija

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
Korejas Republika

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nīderlande

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

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

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

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

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

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

Ontruzant 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
trastuzumab

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:

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

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai tikai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1241/001

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 MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ontruzant 150 mg pulveris koncentrātam
trastuzumab
Tikai intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

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

Ontruzant 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
trastuzumab

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:

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

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai tikai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1241/002

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 MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ontruzant 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
trastuzumab
Tikai intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Ontruzant 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Ontruzant 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

trastuzumab

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Ontruzant un kādam nolūkam to lieto

Ontruzant satur aktīvo vielu trastuzumabu, kas ir monoklonāla antivielas. Monoklonālās antivielas piesaistās pie īpašiem olbaltumiem jeb antigēniem. Trastuzumabs ir izveidots tā, lai selektīvi piesaistītos pie antigēna, ko sauc par cilvēka epidermas augšanas faktora receptoru 2 (HER2). HER2 lielā daudzumā atrodams uz dažu audzēju šūnu virsmas, kur tas veicina to augšanu. Kad Ontruzant piesaistās pie HER2, tas apstādina šādu šūnu augšanu un izraisa to bojāeju.

Ārsts var parakstīt Ontruzant krūts un kuņģa vēža ārstēšanai šādos gadījumos:

- ja Jums ir agrīns krūts vēzis un augsts proteīna, ko sauc par HER2, līmenis;
- ja Jums ir metastātisks krūts vēzis (krūts vēzis, kas organismā izplatījies ārpus sākotnējā audzēja) un augsts HER2 līmenis. Ontruzant 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 sekmīgi. Pacienti ar augstu HER2 līmeni un hormonu receptoru pozitīvu metastātisku krūts vēzi (vēzi, kas jutīgs pret sievišķajiem dzimumhormoniem) to lieto arī kombinācijā ar zālēm, ko sauc par aromatāzes inhibitoriem;
- ja Jums ir metastātisks kuņģa vēzis un augsts HER2 līmenis, to lieto kombinācijā ar citām pretvēža zālēm kapecitabīnu vai 5-fluoruracilu un cisplatīnu.

2. Kas Jums jāzina pirms Ontruzant lietošanas

Nelietojiet Ontruzant šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret trastuzumabu, peles olbaltumiem 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 Ontruzant (kā vienīgo līdzekli vai kopā ar taksānu grupas līdzekli) var ietekmēt sirdi, jo īpaši, ja esat jebkad lietojis antraciklīnu grupas līdzekli (taksāni un antraciklīni ir citas divu veidu zāles, ko izmanto vēža ārstēšanā).

Šī iedarbība var būt vidēji smaga vai smaga un var izraisīt nāvi. Tāpēc pirms Ontruzant terapijas, tās laikā (ik pēc trim mēnešiem) un pēc terapijas pārtraukšanas (no diviem līdz pieciem gadiem) tiks pārbaudīta Jūsu sirdsdarbība. Ja Jums rodas jebkādas sirds mazspējas pazīmes (kad sirds pienācīgi nesūknē asinis), Jūsu sirdsdarbība var tikt pārbaudīta biežāk (ik pēc sešām līdz astoņām nedēļām), iespējams, Jums tiks ārstēta sirds mazspēja vai Jums būs jāpārtrauc Ontruzant lietošana.

Pirms Ontruzant saņemšanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu šādos gadījumos:

- ja Jums bijusi sirds mazspēja, koronāro artēriju slimība, sirds vārstuļu slimība (sirds trokšņi), paaugstināts asinsspiediens, esat lietojis vai pašlaik lietojat jebkuras zāles pret paaugstinātu asinsspiedienu;
- ja Jūs kādreiz esat lietojis vai pašlaik lietojat zāles, ko sauc par doksorubicīnu vai epirubicīnu (zāles vēža ārstēšanai). Šīs zāles (vai jebkuri citi antraciklīni) var bojāt sirds muskuli un Ontruzant lietošanas laikā paaugstināt sirdsdarbības traucējumu risku;
- ja Jums ir elpas trūkums, īpaši tad, ja pašlaik lietojat taksānus. Ontruzant var izraisīt elpošanas traucējumus, īpaši pēc pirmās devas. Tie var būt būtiskāki, ja Jums jau ir elpas trūkums. Ļoti retos gadījumos pacienti, kam pirms ārstēšanas ir smagi elpošanas traucējumi, pēc Ontruzant lietošanas nomira;
- ja Jums jebkad ir ārstēts kāds vēzis.

Ja Jūs saņemat Ontruzant kopā ar jebkādam 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

Ontruzant nav ieteicams nevienam, kas jaunāks par 18 gadiem.

Citas zāles un Ontruzant

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

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

Grūtniecība

- Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.
- Ontruzant terapijas laikā un vēl vismaz 7 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode.
- Ārsts Jums izstāstīs par riskiem un ieguvumiem, kāds iespējams, lietojot Ontruzant grūtniecības laikā. Retos gadījumos grūtniecēm, kas saņem Ontruzant, novērota (amnija) šķidruma, kas aptver augli dzemdē, tilpuma samazināšanās. Šāds stāvoklis var kaitēt dzemdē esošajam auglim, un tas ir ticis saistīts ar plaušu nepilnīgu attīstīšanos, kuras dēļ iestājusies augļa nāve.

Barošana ar krūti

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

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Nātrijs

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

3. Kā lietot Ontruzant

Pirms terapijas sākšanas ārsts noteikts HER2 daudzumu audzējā. Tikai pacientus ar augstu HER2 līmeni ārstēs ar Ontruzant. Ontruzant drīkst ievadīt tikai ārsts vai medmāsa. Ārsts noteiks devu un ārstēšanas shēmu, kas ir Jums piemērota. Ontruzant deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas.

Ontruzant ievada infūzijas veidā vēnā (intravenoza infūzija, „pilināšana”). Šī intravenozi ievadāmā zāļu forma nav paredzēta subkutānai ievadīšanai (zem ādas), tā jāievada tikai intravenozas infūzijas veidā.

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

Lai novērstu zāļu kļūdainu lietošanu un pārliecinātos, ka sagatavojamās un ievadāmās zāles ir Ontruzant (trastuzumabs), nevis citas trastuzumabu saturošas zāles (piemēram, trastuzumaba emtansīns vai trastuzumaba derukstekāns), ir svarīgi pārbaudīt flakonu marķējumu.

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

Ja pārtraucat lietot Ontruzant

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

Līdz Ontruzant izvadīšanai no organisma var paiet pat 7 mēneši. Tāpēc ārsts var pieņemt lēmumu turpināt pārbaudīt Jūsu sirdsdarbību arī pēc terapijas beigšanas.

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Ontruzant infūzijas laikā var rasties drebuļi, drudzis un citi gripai līdzīgi simptomi. Šīs blakusparādības rodas ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem). Citi ar infūziju saistīti simptomi ir slikta dūša, vemšana, sāpes, muskuļu saspringuma palielināšanās un trīce, galvassāpes, reibonis, elpošanas traucējumi, paaugstināts vai pazemināts asinsspiediens, sirdsdarbības ritma traucējumi (sirdsklauves, sirds plandīšanās vai neregulāra sirdsdarbība), sejas un lūpu pietūkums, izsitumi un nogurums. Daži no šiem simptomiem var būt būtiski, un daži pacienti ir nomiruši (skatīt 2.punktā sadaļu „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Šīs blakusparādības galvenokārt rodas pirmās intravenozās infūzijas („pilināšana” vēnā) laikā un dažās pirmajās stundās pēc infūzijas sākuma. Parasti tās ir īslaicīgas. Infūzijas laikā un vismaz sešas stundas pēc pirmās infūzijas sākuma, kā arī divas stundas pēc pārējo infūziju sākuma Jūs novēros veselības aprūpes speciālists. Ja Jums attīstīsies kāda reakcija, speciālists samazinās infūzijas ātrumu vai pārtrauks to, kā arī, iespējams, Jums ievadīs zāles pret šīm blakusparādībām. Pēc šo simptomu mazināšanās infūzija var tikt turpināta.

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

Nopietnas blakusparādības

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

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

- Reizēm ārstēšanas laikā un atsevišķos gadījumos arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas iespējami sirdsdarbības traucējumi, kas var būt nopietni. Tie ir sirds muskuļa vājums, kas var izraisīt sirds mazspēju, sirds apvalka iekaisums un sirds ritma traucējumi. Tādēļ var rasties tādi simptomi kā elpas trūkums (arī naktī), klepus, šķidruma aizture (pietūkums) kājās vai rokās, sirdsklauves (sirds vibrēšana vai neregulāra sirdsdarbība) (skatīt sadaļā 2, “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 ārstam.

- Tumora līzes sindroms (vielmanīgas 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 tīršanas sajūta mutē, plaukstās vai pēdās.

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

Tālāk sarakstā norādītās blakusparādības var rasties jebkurā brīdī Ontruzant terapijas laikā, ne tikai saistībā ar infūziju.

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

- infekcijas;
- caureja;
- aizcietējums;
- dispepsija (grēmas);
- nogurums;
- izsitumi uz ādas;
- sāpes krūškurvī;
- sāpes vēderā;
- sāpes locītavās;
- mazs sarkano un balto asins šūnu (kas palīdz cīnīties ar infekciju) skaits, dažkārt izpaužas ar drudzi;
- sāpes muskuļos;
- konjunktivīts;
- acu asarošana;
- asiņošana no deguna;
- iesnas;
- matu izkrišana;
- trīce;
- karstuma viļņi;

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

Biežas Ontruzant blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10):

- | | |
|--|--------------------------------------|
| • alerģiskas reakcijas; | • sausa mute un āda; |
| • rīkles infekcijas; | • sausas acis; |
| • urīnpūšļa un ādas infekcijas; | • svīšana; |
| • krūts dziedzera iekaisums; | • vājuma sajūta un slikta pašsajūta; |
| • aknu iekaisums; | • trauksme; |
| • nieru darbības traucējumi; | • depresija; |
| • hipertoniya; | • astma; |
| (muskulu tonusa un saspringuma palielināšanās) | • plaušu infekcija; |
| • sāpes rokās un/vai kājās; | • plaušu bojājumi; |
| • niezoši izsitumi; | • sāpes mugurā; |
| • miegainība (snaudulība); | • sāpes kaklā; |
| • hemoroīdi; | • sāpes kaulos; |
| • nieze; | • akne. |
| • krampji kājās; | |

Retākas Ontruzant blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100):

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

Retas Ontruzant blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 1000):

- dzelte (ādas vai acu krāsas maiņa uz dzeltenīgu);
- anafilaktiskas reakcijas.

Citas blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot Ontruzant (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- patoloģiska vai traucēta asinsrece;
- augsts kālija līmenis;
- acu mugurējās daļas pietūkums vai asiņošana;
- šoks;
- patoloģisks sirdsdarbības ritms;

- respirators distress;
- 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;

grūtniecības laikā:

- patoloģiski maz šķidruma ap bērnu dzemdē;
- vēl nedzimuša augļa plaušu attīstības traucējumi dzemdē;
- vēl nedzimuša augļa nieru patoloģiska attīstība dzemdē.

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

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

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Ontruzant

Ontruzant uzglabās veselības aprūpes speciālisti slimnīcā vai klīnikā.

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējās kastītes un flakona marķējuma pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Neatvērts flakons jāuzglabā ledusskapī (2 °C–8 °C).
- Sagatavoto šķīdumu nedrīkst sasaldēt.
- Infūziju šķīdumi jāizlieto tūlīt pēc atšķaidīšanas. Ja šķīdums netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbild lietotājs, un parasti nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā.
- Nelietojiet Ontruzant, ja pirms ievadīšanas pamanāt tajā daļiņas vai krāsas maiņu.
- Zāles nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ontruzant satur

- Aktīvā viela ir trastuzumabs. Katrā flakonā satur vai nu:
 - 150 mg trastuzumaba, kas jāizšķīdina 7,2 ml ūdens injekcijām, vai
 - 420 mg trastuzumaba, kas jāizšķīdina 20 ml ūdens injekcijām.
- Iegūtais šķīdums satur aptuveni 21 mg/ml trastuzumaba.
- Citas sastāvdaļas ir L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, L-histidīns, α,α -trehalozes dihidrāts, polisorbāts 20.

Ontruzant ārējais izskats un iepakojums

Ontruzant ir pulveris intravenoza infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai, kas pieejams stikla flakonā ar gumijas aizbāzni. Flakons satur 150 mg, vai 420 mg trastuzumaba. Pulveris ir liofilizēts, baltu vai gaiši dzeltenu zirnīšu formā. Katrā kastītē ir 1 flakons ar pulveri.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nīderlande

Ražotājs

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nīderlande

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

België/Belgique/Belgien

Organon Belgium
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.belux@organon.com

Lietuva

Organon Pharma B.V. Lithuania atstovybė
Tel.: + 370 52041693
dpoc.lithuania@organon.com

България

Органон (И.А.) Б.В. - клон България
Тел.: +359 2 806 3030
dpoc.bulgaria@organon.com

Luxembourg/Luxemburg

Organon Belgium
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.belux@organon.com

Česká republika

Organon Czech Republic s.r.o.
Tel.: +420 233 010 300
dpoc.czech@organon.com

Magyarország

Organon Hungary Kft.
Tel.: +36 1 766 1963
dpoc.hungary@organon.com

Danmark

Organon Denmark ApS
Tlf: + 45 44 84 68 00
info.denmark@organon.com

Malta

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Tel.: +356 22778116
dpoc.cyprus@organon.com

Deutschland

Organon Healthcare GmbH
Tel: 0800 3384 726 (+49 (0) 89 2040022 10)
dpoc.germany@organon.com

Nederland

N.V. Organon
Tel.: 00800 66550123 (+32 2 2418100)
dpoc.belux@organon.com

Eesti

Organon Pharma B.V. Estonian RO
Tel: +372 66 61 300
dpoc.estonia@organon.com

Norge

Organon Norway AS
Tlf: +47 24 14 56 60
info.norway@organon.com

Ελλάδα

BIANEΞ A.E
Τηλ: +30 210 80091 11
Mailbox@vianex.gr

España

Organon Salud, S.L.
Tel: +34 91 591 12 79

France

Organon France
Tél: + 33 (0) 1 57 77 32 00

Hrvatska

Organon Pharma d.o.o.
Tel: + 385 1 638 4530
dpoc.croatia@organon.com

Ireland

Organon Pharma (Ireland) Limited
Tel: +353 15828260
medinfo.ROI@organon.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

Organon Italia S.r.l.
Tel: +39 06 90259059
dpoc.italy@organon.com

Κύπρος

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Τηλ.: +357 22866730
dpoc.cyprus@organon.com

Latvija

Ārvalsts komersanta "Organon Pharma B.V."
pārstāvniecība
Tel: + 371 66968876
dpoc.latvia@organon.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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

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

Österreich

Organon Healthcare GmbH
Tel: +49 (0) 89 2040022 10
dpoc.austria@organon.com

Polska

Organon Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 105 50 01
organonpolska@organon.com

Portugal

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: +351 218705500
geral_pt@organon.com

România

Organon Biosciences S.R.L.
Tel: + 40 21 527 29 90
dpoc.romania@organon.com

Slovenija

Organon Pharma B.V., Oss, podružnica Ljubljana
Tel: + 386 1 300 10 80
dpoc.slovenia@organon.com

Slovenská republika

Organon Slovakia s. r. o.
Tel: +421 2 44 88 98 88
dpoc.slovakia@organon.com

Suomi/Finland

Organon Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520
dpoc.finland@organon.com

Sverige

Organon Sweden AB
Tel: +46 8 502 597 00
dpoc.sweden@organon.com

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

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

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

Šīs zāles vienmēr uzglabājiēt noslēgtā oriģinālā iepakojumā ledusskapī 2 °C–8 °C temperatūrā.

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

Pēc aseptiskas šķīdināšanas ar sterilu ūdeni injekcijām (nav pievienots iepakojumam), pierādīts, ka Ontruzant ir ķīmiski un fizikāli stabils 7 dienas temperatūrā 2 °C–8 °C un to nedrīkst sasaldēt.

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

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

Aseptiskas pagatavošanas, rīkošanās un uzglabāšanas noteikumi

Pagatavojot infūziju jāievēro atbilstoši aseptikas noteikumi. Pagatavošana:

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

Ontruzant 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

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

Ontruzant 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katra 420 mg Ontruzant flakona saturu izšķīdina 20 ml ūdens injekcijām (nav iepakojumā). Jāizvairās no citu šķīdinātāju lietošanas. Šādi iegūst 21 ml šķīduma vienai reizes devai, kas satur apmēram 21 mg/ml trastuzumaba. Par 5 % lielāks tilpums nodrošina, ka no katra flakona var iegūt norādīto devu (420 mg).

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

Norādījumi par aseptisku šķīdināšanu

Sagatavojot Ontruzant, jārikojas uzmanīgi. Ja zāles pārmērīgi saputo sagatavošanas laikā vai krata sagatavoto Ontruzant, var mainīties no flakona atvelkamā Ontruzant daudzums.

- Lietojot sterilu šļirci, lēnām ievadiet atbilstošo ūdens infekcijām tilpumu (kā norādīts augstāk) flakonā ar liofilizētu Ontruzant, vēršot strūklu pret liofilizātu.
- Lai izšķīdinātu zāles, flakonu viegli virpiniet pirkstos. **NEKRATĪT!**

Zāļu neliela saputošanās sagatavošanas gaitā nav nekas neparasts. Atstājiet flakonu netraucēti pastāvēt apmēram 5 minūtes. Sagatavotais Ontruzant ir bezkrāsains vai gaiši dzeltens caurspīdīgs šķīdums, un tajā būtībā nav jābūt redzamām daļiņām.

Norādījumi pagatavotā šķīduma aseptiskai atšķaidīšanai

Nosakiet nepieciešamo šķīduma tilpumu:

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

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

- ņemot vērā, ka piesātinošā deva ir 8 mg trastuzumaba/kg ķermeņa masas un turpmākā deva ir 6 mg trastuzumaba/kg ķermeņa masas vienu reizi 3 nedēļās:

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

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