

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Trazimera 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 hromatogrāfiju, tai skaitā specifiskām vīrusu inaktivizēšanas un atdalīšanas procedūrām.

Trazimera 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 hromatogrāfiju, tai skaitā specifiskām vīrusu inaktivizēšanas un atdalīšanas procedūrām.

Lietošanai sagatavots Trazimera šķīdums satur 21 mg/ml trastuzumaba.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrātam).

Balts liofilizēts pulveris vai masa.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Krūts vēzis

Metastātisks krūts vēzis

Trazimera indicēts pieaugušu pacientu ar HER2 pozitīva metastātiska krūts vēža (MKrV) ārstēšanai:

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

Agrīns krūts vēzis

Trazimera ir indicēts 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, kurai seko adjuvanta trastuzumaba terapija, lokāli progresējošas (tajā skaitā iekaisīgas) slimības vai audzēju, kuru diametrs ir > 2 cm, ārstēšanai (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Trazimera 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

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

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

4.2. Devas un lietošanas veids

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

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

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

Devas

Metastātisks krūts vēzis

Lietošana vienu reizi trīs nedēļās

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

Lietošana vienu reizi nedēļā

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

Lietošana kombinācijā ar paklitakselu vai docetakselu

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

Lietošana kombinācijā ar aromatāzes inhibitoru

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

Agrīns krūts vēzis

Lietošana vienu reizi trīs nedēļās un vienu reizi nedēļā

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

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

Informāciju par lietošanu kombinētas ķīmijterapijas gadījumā skatīt 5.1. apakšpunktā.

Metastātisks kuņģa vēzis

Lietošana vienu reizi trīs nedēļās

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

Krūts vēzis un kuņģa vēzis

Ārstēšanas ilgums

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

Devas samazināšana

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

Ja kreisā kambara izviedes frakcija (*left ventricular ejection fraction - LVEF*) procentuāli samazinās par ≥ 10 punktiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, UN kļūst mazāka par 50 %, terapija uz laiku jāpārtrauc un aptuveni triju nedēļu laikā vēlreiz jāizvērtē *LVEF*. Ja *LVEF* neuzlabojas vai vēl vairāk samazinās, vai arī radusies simptomātiska sastrēguma sirds mazspēja (SSM), nopietni jāapsver Trazimera 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 Trazimera devu vienu nedēļu vai mazāk, pēc iespējas ātrāk jāievada parastā balstdeva (lietošana vienu reizi nedēļā: 2 mg/kg; lietošana vienu reizi trīs nedēļās: 6 mg/kg). Pacients nedrīkst gaidīt līdz nākamajam plānotajam ciklam. Turpmākās balstdevas jāievada attiecīgi pēc 7 dienām vai 21 dienas atkarībā no tā, vai zāles lieto vienu reizi nedēļā vai vienu reizi trīs nedēļās.

Ja pacients ir aizmirsis lietot Trazimera devu ilgāk par vienu nedēļu, vēlreiz jāievada Trazimera piesātinošā deva apmēram 90 minūšu laikā (lietošana vienu reizi nedēļā: 4 mg/kg; lietošana vienu reizi trīs nedēļās: 8 mg/kg), cik drīz vien iespējams. Turpmākās Trazimera balstdevas (lietošana vienu reizi

nedēļā: 2 mg/kg; lietošana vienu reizi trīs nedēļās: 6 mg/kg) jāievada attiecīgi pēc 7 dienām vai 21 dienas atkarībā no tā, vai zāles lieto vienu reizi nedēļā vai vienu reizi trīs nedēļās.

Īpašas pacientu grupas

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

Pediātriskā populācija

Trazimera nav piemērots lietošanai pediātriskajā populācijā.

Lietošanas veids

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

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

Ieteikumus par Trazimera intravenozi ievadāmās formas sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Zāļu izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, skaidri jānorāda ievadīto zāļu tirdzniecības 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 Trazimera ārstētajiem pacientiem ir paaugstināts SSM (II–IV pakāpes saskaņā ar Ņujorkas Sirds slimību asociācijas (NYHA) klasifikāciju) vai asimptomātisku sirdsdarbības traucējumu risks. Šādi gadījumi ir novēroti pacientiem, kuri trastuzumabu saņēmuši monoterapijas veidā vai kombinācijā ar paklitakselu vai docetakselu, īpaši pēc antraciklīnus (doksorubicīnu vai epirubicīnu) saturošu

ķīmijterapijas shēmu izmantošanas. Tie var būt vidēji smagi vai smagi un ir bijuši saistīti arī ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Turklāt jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus, kuriem ir paaugstināts sirds slimību risks, piemēram, hipertensija, dokumentēta koronāro artēriju slimība, SSM, LVEF < 55 % vai lielāks vecums.

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

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

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

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

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

Metastātisks krūts vēzis

MKrV gadījumā nedrīkst vienlaicīgi kombinācijā lietot Trazimera un antraciklīnus.

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

Agrīns krūts vēzis

Pacientiem ar AKrV sākotnēji veiktie kardioloģiskie izmeklējumi jāatkārto ik pēc 3 mēnešiem

ārstēšanas laikā un ik pēc 6 mēnešiem pēc ārstēšanas pārtraukšanas, līdz pagājuši 24 mēneši kopš pēdējās Trazimera 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 Trazimera lietošanas reizes, vai ilgāk, ja novērojama LVEF pastāvīga samazināšanās.

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

Adjuvantā terapija

Adjuvantas terapijas gadījumā nedrīkst vienlaicīgi kombinācijā lietot Trazimera un antraciklīnus.

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

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

Neoadjuvantā-adjuvantā terapija

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

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

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

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

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

Pivotālajā pētījumā BO22227 trastuzumabu lietoja vienlaikus ar neoadjuvantu ķīmijterapiju, kas saturēja četrus epirubicīna ciklus (kopējā deva 300 mg/m²); mediānais novērošanas ilgums vairāk par

70 mēnešiem, sirds mazspējas/sastrēguma sirds mazspējas biežums trastuzumaba intravenozās zāļu formas lietotāju grupā bija 0,3%.

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

Ar infūziju saistītas reakcijas (ISR) un paaugstināta jutība

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

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

Plaušu reakcijas

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

Trastuzumaba ietekme uz citu pretaudzēju līdzekļu farmakokinētiku

BO15935 un M77004 pētījumu sievietēm ar HER2 pozitīvu metastātisku krūts vēzi farmakokinētikas dati liecināja, ka paklitaksela un doksorubicīna (un to nozīmīgāko metabolītu – 6- α hidroksilpaklitaksela (POH) un doksorubicinola (DOL)) kopējā iedarbība trastuzumaba klātbūtnē (attiecīgi 8 mg/kg vai 4 mg/kg intravenoza piesātinošā deva, kurai seko attiecīgi 6 mg/kg vienu reizi trīs nedēļās intravenozi vai 2 mg/kg vienu reizi nedēļā intravenozi) nemainījās. Tomēr trastuzumabs var palielināt viena doksorubicīna metabolīta (7-dezoksi-13 dihidro-doksorubicinona, D7D) kopējo iedarbību. D7D bioloģiskā darbība un šī metabolīta ietekmes palielināšanās klīniskā nozīme nebija

skaidra.

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

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

Pretaudzēju līdzekļu ietekme uz trastuzumaba farmakokinētiku

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

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

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

Vienlaicīga anastrozola lietošana neietekmēja trastuzumaba farmakokinētiku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

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

Grūtniecība

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

grūtniecības laikā, ja vien gaidāmais ieguvums mātei no terapijas neattaisno iespējamo risku auglim.

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

Barošana ar krūti

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

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

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

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

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

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

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Infekcija	Ļoti bieži
	Nazofaringīts	Ļoti bieži
	Neitropēniska sepse	Bieži
	Cistīts	Bieži
	Gripa	Bieži
	Sinusīts	Bieži
	Ādas infekcija	Bieži
	Rinīts	Bieži
	Augšējo elpceļu infekcija	Bieži
	Urīnceļu infekcija	Bieži
	Faringīts	Bieži
	Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Ļaundabīga audzēja progresēšana
Jaunveidojuma progresēšana		Nav 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/novājēšana	Ļoti bieži
	Anoreksija	Ļoti bieži
	Tumora līzes sindroms	Nav zināms
	Hiperkaliēmija	Nav zināmi
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Ļoti bieži
	Trauksme	Bieži
	Depresija	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	¹ Trīce	Ļoti bieži
	Reibonis	Ļoti bieži
	Galvassāpes	Ļoti bieži
	Parestēzija	Ļoti bieži
	Disgeizija	Ļoti bieži
	Perifērā neiropātija	Bieži
	Hipertonija	Bieži
	Miegainība	Bieži
Acu bojājumi	Konjunktivīts	Ļoti bieži
	Pastiprināta asarošana	Ļoti bieži
	Sausas acis	Bieži
	Papillas tūska	Nav zināmi
	Tīklenes asiņošana	Nav zināmi
Ausu un labirinta bojājumi	Kurlums	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	¹ Pazemināts asinsspiediens	Ļoti bieži
	¹ Paaugstināts asinsspiediens	Ļoti bieži
	¹ Neregulāra sirdsdarbība	Ļoti bieži

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
	¹ Sirds plandīšanās	Ļoti bieži
	Samazināta izsviedes frakcija*	Ļoti bieži
	⁺ Sirds mazspēja (sastrēguma)	Bieži
	⁺¹ Supraventrikulāra tahiaritmija	Bieži
	Kardiomiopātija	Bieži
	¹ Sirdsklauves	Bieži
	Izsvīdums perikardā	Retāk
	Kardiogēns šoks	Nav 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
	⁺ Izsvīdums pleirā	Bieži
	⁺¹ Sēkšana	Retāk
	Pneimonīts	Retāk
	⁺ Plaušu fibroze	Nav zināmi
	⁺ Respirators distress	Nav zināmi
	⁺ Elpošanas nepietiekamība	Nav zināmi
	⁺ Plaušu infiltrāts	Nav zināmi
	⁺ Akūta plaušu tūska	Nav zināmi
	⁺ Akūts respiratorā distresa sindroms	Nav zināmi
	⁺ Bronhu spazmas	Nav zināmi
	⁺ Hipoksija	Nav zināmi
	⁺ Samazināts skābekļa piesātinājums	Nav zināmi
	Balsenes tūska	Nav zināmi
	Ortopnoja	Nav zināmi
Plaušu tūska	Nav zināmi	
Intersticiāla plaušu slimība	Nav zināmi	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži
	Vemšana	Ļoti bieži
	Slikta dūša	Ļoti bieži
	¹ Lūpu pietūkums	Ļoti bieži
	Sāpes vēderā	Ļoti bieži
	Dispepsija	Ļoti bieži
	Aizcietējums	Ļoti bieži
	Stomatīts	Ļoti bieži
	Hemoroīdi	Bieži
	Sausa mute	Bieži
	Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Hepatocelulārs bojājums
Hepatīts		Bieži
Aknu jutīgums		Bieži
Dzelte		Reti
Ādas un zemādas audu bojājumi	Eritēma	Ļoti bieži
	Izsitumi	Ļoti bieži

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

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

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

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību raksturojums

Sirdsdarbības traucējumi

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

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

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

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

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

Infūzijas izraisītas reakcijas, alerģijai līdzīgas reakcijas un paaugstināta jutība

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

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

Atsevišķos gadījumos ir novērotas anafilaktoīdas reakcijas.

Hematotoksicitāte

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

Plaušu reakcijas

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

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

Imunogenitāte

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

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

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

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

Trastuzumabs ir rekombinanta humanizēta IgG1 monoklonāla anti-HER2/3 antivielas pret cilvēka epidermālā augšanas faktora receptoru 2 (HER2). Pārmērīga HER2 ekspresija novērota 20 – 30 % primāru krūts vēžu. Pozitīva HER2 biežuma pētījumi kuņģa vēža (KV) gadījumā, izmantojot imūnhistoķīmisku (IHK) izmeklēšanu un fluorescences *in situ* hibridizācijas (FISH) vai hromogēniskās *in situ*

hibridizācijas (CISH) metodi, liecina, ka pozitīva HER2 biežums plaši atšķiras no 6,8 % līdz 34 %, izmantojot IHĶ, un 7,1 % līdz 42,6 %, izmantojot FISH. Pētījumi rāda, ka pacientiem, kuru krūts vēzim ir pārmērīga HER2 ekspresija, saīsinās dzīvildze bez slimības izpausmēm, salīdzinot ar pacientiem, kuru audzējiem nav pārmērīgas HER2 ekspresijas. Receptora ekstracelulārā daļa (ECD, p105) var nokļūt asinsritē, un to var noteikt seruma paraugos.

Darbības mehānisms

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

HER2 pārmērīgas ekspresijas vai HER2 gēna kopiju skaita palielināšanās noteikšana

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

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

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

Imūnhistoķīmiski krāsoto preparātu vērtēšanas sistēma ir aprakstīta 2. tabulā.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

Metastātisks krūts vēzis

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

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

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

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

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

Lietošana vienu reizi nedēļā metastātiska krūts vēža gadījumā

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

4. tabula. Monoterapijas un kombinētas terapijas pētījumu efektivitātes rezultāti

Rādītājs	Monoterapija	Kombinēta terapija			
	Trastuzumabs ¹ N=172	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)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna (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)
TTP mediāna (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)
Dzīvildzes mediāna (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)

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

1. Pētījums H0649g: IHK3+ pacientu apakšgrupa.
2. Pētījums H0648g: IHK3+ pacientu apakšgrupa.
3. Pētījums M77001: pilnas analīzes kopa (*intent-to-treat*, pacienti, kurus paredzēts ārstēt), 24mēnešu rezultāti.

Kombinēta ārstēšana ar trastuzumabu un anastrozolu

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

Lietošana vienu reizi trīs nedēļās metastātiska krūts vēža gadījumā

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

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

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

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

1. Pētījums WO16229: piesātinošā deva 8 mg/kg, pēc tam lietojot 6 mg/kg vienu reizi 3 nedēļās.
2. Pētījums MO16982: piesātinošā deva 6 mg/kg vienu reizi nedēļā x 3; pēc tam lietojot 6 mg/kg vienu reizi 3 nedēļās.
3. Pētījums BO15935.
4. Pētījums MO16419.

Progresēšanas vietas

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

Agrīns krūts vēzis (adjuvanta terapija)

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

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

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

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

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

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

6. tabula. Pētījuma BO16348 efektivitātes rezultāti

Rādītājs	Novērošanas mediāna 12 mēneši*		Novērošanas mediāna 8 gadi**	
	Novērošana N = 1693	Trastuzumabs 1 gadu N = 1693	Novērošana N = 1697***	Trastuzumabs 1 gadu N = 1702***
Dzīvildze bez slimības pazīmēm (<i>Disease-free survival</i> – DFS)				
- 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	

Rādītājs	Novērošanas mediāna 12 mēneši*		Novērošanas mediāna 8 gadi**	
	Novērošana N = 1693	Trastuzumabs 1 gadu N = 1693	Novērošana N = 1697***	Trastuzumabs 1 gadu N = 1702***
Dzīvildze bez attālinātas slimības pazīmēm				
- Pacientu, kuriem bijuši veselības traucējumi, skaits	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Pacientu, kuriem nav bijuši veselības traucējumi, skaits	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 (vienu gada dzīvildze bez slimības pazīmēm) salīdzinājumā ar novērošanu atbilda iepriekš definētajai statistiskajai robežvērtībai.

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

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

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

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

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

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

Doksorubicīns un ciklofosfamīds tika lietots vienlaicīgi šādā veidā:

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

Paklitaksels kombinācijā ar trastuzumabu tika lietots šādi:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Iepriekš iepļānotā galīgā OS analīzē apvienotajā NSABP B-31 un NCCTG N9831 pētījumu analīzē

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

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

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

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

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

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

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

Docetaksels tika lietots šādi:

- 100 mg/m² docetaksela vienu stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, četri cikli ik pēc trim nedēļām (pirmā docetaksela cikla otrajā dienā, pēc tam katra nākamā cikla pirmajā dienā)

vai

- 75 mg/m² docetaksela vienu stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, seši cikli ik pēc trim nedēļām (pirmā cikla otrajā dienā, pēc tam katra nākamā cikla pirmajā dienā),

kam sekoja :

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

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

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

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

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

AC→D = doksorubicīns + ciklofosfamīds, kam seko docetaksels;

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

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

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

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

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

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

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

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

	AC→PH (salīdzinot ar AC→P) (NSABP B- 31 un NCCTG N9831 pētījums)*	AC→DH (salīdzinot ar AC→D) (BCIRG 006 pētījums)	DCarbH (salīdzinot ar AC→D) (BCIRG 006 pētījums)
Primārā efektivitātes analīze <i>DFS (disease free survival;</i> dzīvildze bez slimības pazīmēm) riska attiecība (95 % TI) p vērtība	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Ilgtermiņa novērošanas efektivitātes analīze** <i>DFS</i> riska attiecība (95 % TI) p vērtība	0,61 (0,54; 0,69) p<0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p<0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p=0,0011
<i>Post hoc</i> pētnieciskās analīze attiecībā uz <i>DFS</i> un simptomātisku sirds patoloģiju gadījumiem Ilgtermiņa novērošana** Riska attiecība (95 % TI)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: doksorubicīns; C: ciklofosfamīds; P: paklitaksels; D: docetaksels; Carb: karboplatīns; H: trastuzumabs.

TI = ticamības intervāls.

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

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

Agrīns krūts vēzis (neoadjuvanta-adjuvanta terapija)

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

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

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

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

kam sekoja

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

kam pēc operācijas sekoja

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

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

12.tabula. MO16432 pētījuma efektivitātes rezultāti

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

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

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

Metastātisks kuņģa vēzis

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

Ķīmijterapija tika ievadīta turpmāk norādītajā veidā:

- kapecitabīns – 14 dienas divreiz dienā 1 000 mg/m² perorāli ik pēc 3 nedēļām (katra cikla pirmās dienas vakarā līdz 15. dienas rītam) 6 ciklus
- vai
- 5-fluoruracils intravenozi - 5 dienas 800 mg/m² dienā ilgstošas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām 6 ciklus (katra cikla 1. - 5. dienā).

Katra no šīm shēmām tika ievadīta kopā ar:

- cisplafīnu – 80 mg/m² ik pēc 3 nedēļām katra cikla 1. dienā, veicot 6 ciklus.

Pētījuma BO18225 efektivitātes rezultāti apkopoti 13. tabulā.

13. tabula. BO18225 pētījuma efektivitātes rezultāti

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

FP+H: Fluorpirimidīns/cisplatīns + trastuzumabs.

FP: Fluorpirimidīns/cisplatīns.

a Krusteniskā attiecība.

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

Apakšgrupu *post hoc* analīzes rezultāti liecina, ka gadījumos, kad mērķa audzēji ir ar lielāku HER2 proteīna līmeni (IHK2+/FISH+ vai IHK3+), terapijas efektivitāte ir ierobežota. Grupā ar izteiktu HER2 ekspresiju kopējās dzīvildzes mediāna bija 11,8 mēneši, salīdzinot ar 16 mēnešiem, RA 0,65 (95 % TI 0,51 - 0,83), bet dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna bija 5,5 mēneši, salīdzinot ar 7,6 mēnešiem, RA 0,64 (95% TI 0,51 - 0,79) attiecīgi FP un FP+H grupā. Kopējās dzīvildzes RA bija 0,75 (95 % TI 0,51 - 1,11) 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 [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 trastuzumabam visās pediatriskās populācijās 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 MBC, EBC, AGC vai cita veida audzēju, kā arī veselīgiem brīvprātīgajiem no 18 I, II un III fāzes pētījumiem, kuros lietots trastuzumabs intravenozi. Trastuzumaba koncentrācijas-laika profilam raksturīgs divu nodalījumu modelis ar paralēlu lineāru un nelineāru elimināciju no centrālā nodalījuma. Nelineārās eliminācijas dēļ, samazinoties koncentrācijai, palielinājās kopējais klīrens. Tāpēc konstantu trastuzumaba eliminācijas pusperioda vērtību nevar noteikt. $T_{1/2}$ samazinās, samazinoties koncentrācijai intervālā starp zāļu lietošanas reizēm (skatīt 16. tabulu). Pacientiem ar MBC un EBC bija līdzīgi FK rādītāji (piemēram, klīrens (CL), tilpums centrālajā nodalījumā (V_c)) un populācijā prognozējamā kopējā iedarbība līdzsvara koncentrācijā (C_{min} , C_{max} un AUC). MBC gadījumā lineārais klīrens bija 0,136 l dienā, EBC gadījumā — 0,112 l dienā, bet AGC gadījumā — 0,176 l dienā. Nelineārās eliminācijas raksturlielumi bija šādi: maksimālais eliminācijas ātrums (V_{max}) pacientiem ar MBC, EBC un AGC bija 8,81 mg dienā, bet Mihaelisa-Menten konstante (K_m) bija 8,92 μ g/ml.

Tilpums centrālajā nodalījumā pacientiem ar MBC un EBC bija 2,62 l, bet pacientiem ar AGC — 3,63 l. Galīgajā populācijas FK modelī par statistiski nozīmīgām kovariātēm, kas ietekmē trastuzumaba kopējo iedarbību, papildus primārā audzēja veidam tika atzīta ķermeņa masa un aspartāta aminotransferāzes un albumīna koncentrācija serumā. Tomēr šo kovariātu ietekmes apmērs uz trastuzumaba kopējo iedarbību liecina, ka šīm kovariātēm nevarētu būt klīniski nozīmīga ietekme uz trastuzumaba koncentrāciju.

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

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

Shēma	Primārā audzēja veids	N	C_{min} (µg/ml)	C_{max} (µg/ml)	$AUC_{0-21. \text{ diena}}$ (µg dienā/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg vienu reizi 3 nedēļās	MBC	805	28,7 (2,9–46,3)	182 (134–280)	1376 (728–1998)
	EBC	390	30,9 (18,7–45,5)	176 (127–227)	1390 (1039–1895)
	AGC	274	23,1 (6,1–50,3)	132 (84,2–225)	1109 (588–1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg vienu reizi nedēļā	MBC	805	37,4 (8,7–58,9)	76,5 (49,4–114)	1073 (597–1584)
	EBC	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 trastuzumabu intravenozi pacientiem ar MBC, EBC vai AGC

Shēma	Primārā audzēja veids	N	$C_{min,ss}$ (µg/ml)	$C_{max,ss}$ (µg/ml)	$AUC_{0-21. \text{ diena}}$ (µg dienā/ml)	Laiks līdz līdzsvara fāzei*** (nedēļas)
8 mg/kg + 6 mg/kg vienu reizi 3 nedēļās	MBC	805	44,2 (1,8–85,4)	179 (123–266)	1736 (618–2756)	12
	EBC	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 vienu reizi nedēļā	MBC	805	63,1 (11,7–107)	107 (54,2–164)	1710 (581–2715)	12
	EBC	390	72,6 (46–109)	115 (82,6–160)	1893 (1309–2734)	14

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

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

***laiks līdz 90 % no līdzsvara koncentrācijas.

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

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

Trastuzumaba izvadīšana no organisma

Trastuzumaba izvadīšanas no organisma periodu vērtēja pēc intravenozas lietošanas vienu reizi nedēļā vai vienu reizi 3 nedēļās, izmantojot populācijas FK modeli. Šo simulāciju rezultāti liecina, ka vismaz 95 % pacientu tiks sasniegta < 1 µg/ml koncentrācija (aptuveni 3 % no populācijai prognozējamās $C_{min,lsv}$ vērtības jeb aptuveni 97 % no izvadīšanas) pēc 7 mēnešiem.

Cirkulējošais atšķeltais HER2 ECD

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

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts
L-histidīns
saharoze
polisorbāts 20 (E 432)

6.2. Nesaderība

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

nedrīkst atšķaidīt ar glikozes šķīdumiem.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

4 gadi.

Aseptiska sagatavošana un atšķaidīšana

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

Pēc aseptiskas atšķaidīšanas ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām Trazimera šķīdumi intravenozām infūzijām polivinilhlorīda, polietilēna, polipropilēna vai etilēna vinilacetāta maisīšos, vai intravenozai lietošanai paredzētās stikla pudelēs ir fizikāli un ķīmiski stabili līdz pat 30 dienām 2 °C – 8 °C temperatūrā un 24 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 30 °C.

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais šķīdums un Trazimera šķīdums infūzijām būtu jāizlieto nekavējoties. Ja šķīdums netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs, un parasti tam nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā, ja vien šķīdināšana un atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neatvērtus Trazimera flakonus var uzglabāt līdz 30 °C temperatūrā vienu laika periodu līdz 3 mēnešiem. Pēc izņemšanas no ledusskapja, Trazimera nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī. Iznīciniet 3 mēnešu perioda beigās vai līdz flakona derīguma termiņa datumam atkarībā no tā, kas pienāk ātrāk. Pierakstiet “iznīcināt līdz” datumu tam paredzētajā laukā uz kārbīņas.

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

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Trazimera 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

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

Katrā kārbīnā ir viens flakons.

Trazimera 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1. klases caurspīdīga stikla 30 ml flakons ar butilgumijas korķi, kas pārklāts ar fluora sveķu plēvi. Flakons satur 420 mg trastuzumaba.

Katrā kārbīnā ir viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Trazimera 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 sagatavošanas, 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.
- kam seko sagatavotā šķīduma intravenozai infūzijai atbilstoša uzglabāšana, lai nodrošinātu aseptisku apstākļu uzturēšanu.

Ja pagatavoto šķīdumu pirms lietošanas paredzēts uzglabāt ilgāk par 24 stundām, tad sagatavošana un atšķaidīšana jāveic laminārās plūsmas skapī vai bioloģiskās drošības kabinetā, ievērojot standarta piesardzības pasākumus drošai rīcībai ar intravenozām zālēm.

Sagatavojot Trazimera, jārīkojas uzmanīgi. Zāles pārmērīgi saputojot sagatavošanas laikā vai kratot sagatavoto šķīdumu, var rasties grūtības ievilkt precīzu Trazimera daudzumu no flakona.

Sagatavotu šķīdumu nedrīkst sasaldēt.

Trazimera 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Jāievēro atbilstoši aseptikas noteikumi. Katra Trazimera 150 mg flakona saturu sagatavo ar 7,2 ml sterila ūdens injekcijām (nav pievienots iepakojumam). Jāizvairās no citu šķīdinātāju lietošanas.

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

Trazimera 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Jāievēro atbilstoši aseptikas noteikumi. Katra Trazimera 420 mg flakona saturu sagatavo ar 20 ml sterila ūdens injekcijām (nav pievienots iepakojumam). Jāizvairās no citu šķīdinātāju lietošanas.

Šādi iegūst 20,6 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).

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

Norādījumi par aseptisku sagatavošanu:

- 1) lietojot sterilu šļirci, lēnām ievadiet atbilstošo tilpumu (kā norādīts iepriekš) sterila ūdens injekcijām flakonā ar liofilizētu Trazimera, vēršot strūklu pret liofilizātu;
- 2) lai sagatavotu zāles, flakonu viegli virpiniet pirkstos. NEKRATĪT!

Sagatavojot zāles, tās var nedaudz saputoties. Ļaujiet flakonam netraucēti pastāvēt apmēram 5 minūtes. Sagatavots Trazimera ir bezkrāsains vai gaiši brūngani dzeltens caurspīdīgs šķīdums, un tajā noteikti nav jābūt redzamām daļiņām.

Nosakiet nepieciešamo šķīduma tilpumu:

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

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

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

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

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

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

Nav novērota nesaderība starp Trazimera un polivinilhlorīda, polietilēna, polipropilēna vai etilēna vinilacetāta maisiņiem, vai stikla intravenozajām pudelēm.

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

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1295/001
EU/1/18/1295/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2018. gada 26. jūlijs.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 20. marts.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

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

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riss
Vācija

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Grange Castle Business Park
Nangor Road
Dublin 22
D22 V8F8
Īrija

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Beļģija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

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

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

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

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trazimera 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
trastuzumab

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

Viens flakons satur 150 mg trastuzumaba. Pēc sagatavošanas 1 ml koncentrāta satur 21 mg trastuzumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, L-histidīns, E 432, saharoze.

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

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neatvērtu flakonu var uzglabāt līdz 30 °C temperatūrā nepārtrauktu laika posmu līdz 3 mēnešiem
Iznīcināt līdz:

___ / ___ / ___ vai līdz flakona derīguma termiņa datumam atkarībā no tā, kas pienāk ātrāk.

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

11. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

12. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1295/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Trazimera 150 mg pulveris koncentrātam
trastuzumab
Tikai i.v. lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trazimera 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
trastuzumab

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

Viens flakons satur 420 mg trastuzumaba. Pēc sagatavošanas 1 ml koncentrāta satur 21 mg trastuzumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, L-histidīns, E 432, saharoze.

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

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neatvērtu flakonu var uzglabāt līdz 30 °C temperatūrā nepārtrauktu laika posmu līdz 3 mēnešiem
Iznīcināt līdz:

___ / ___ / ___ vai līdz flakona derīguma termiņa datumam atkarībā no tā, kas pienāk ātrāk.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1295/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Trazimera 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
trastuzumab

2. LIETOŠANAS VEIDS

Koncentrācija pēc sagatavošanas – 21 mg/ml

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai/i.v. lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

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

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Trazimera 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai Trazimera 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, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Trazimera un kādam nolūkam to lieto

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

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

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

2. Kas Jums jāzina pirms Jums tiek ievadīts Trazimera

Nelietojiet Trazimera šādos gadījumos, ja:

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ārsts rūpīgi uzraudzīs Jūsu ārstēšanu.

Sirdsdarbības pārbaudes

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

Pirms Trazimera lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja:

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

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

Bērni un pusaudži

Trazimera nav ieteicams nevienam, kas jaunāks par 18 gadiem.

Citas zāles un Trazimera

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

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

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

Barošana ar krūti

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

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Trazimera 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.

3. Kā Trazimera tiek ievadīts

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

Trazimera intravenozi ievadāmā zāļu forma nav paredzēta ievadīšanai zem ādas un tā jāievada tikai intravenozas infūzijas veidā.

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

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

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

Ja pārtraucat lietot Trazimera

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

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Trazimera infūzijas laikā var rasties drebuļi, drudzis un citi gripai līdzīgi simptomi. Šīs reakcijas rodas ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem). Citi infūzijas izraisīti simptomi ir nelabuma sajūta (slikta dūša), vemšana, sāpes, palielināts muskuļu tonuss un trīce, galvassāpes, reibonis, elpošanas traucējumi, paaugstināts vai pazemināts asinsspiediens, sirdsdarbības ritma traucējumi (sirdsklauves, sirds vibrēšana vai neregulāra sirdsdarbība), sejas un lūpu pietūkums,

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

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

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

Nopietnas blakusparādības

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Biežas (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

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

Retākas (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

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

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

- dzelte;
- anafilaktiskas reakcijas.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

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

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

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

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

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Trazimera

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Uzglabājiet oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neatvērtus Trazimera flakonus var uzglabāt līdz pat 30 °C temperatūrā vienu laika periodu līdz 3 mēnešiem. Pēc izņemšanas no ledusskapja, Trazimera nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī. Iznīciniet 3 mēnešu perioda beigās vai līdz flakona derīguma termiņa datumam atkarībā no tā, kas pienāk ātrāk. Pierakstiet “iznīcināt līdz” datumu tam paredzētajā laukā uz kārbīņas.

Infūzijas šķīdumi jāizlieto uzreiz pēc atšķaidīšanas. Nelietojiet Trazimera, ja pirms ievadīšanas pamanāt tajā daļiņas vai krāsas maiņu.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Trazimera satur

- Aktīvā viela ir trastuzumabs. Vienā flakonā ir:
 - 150 mg trastuzumaba, kas jāizšķīdina 7,2 ml sterila ūdens injekcijām, vai arī
 - 420 mg trastuzumaba, kas jāizšķīdina 20 ml sterila ūdens injekcijām.
- Iegūtais šķīdums satur aptuveni 21 mg/ml trastuzumaba.

- Citas sastāvdaļas ir L-histidīna hidrochlorīda monohidrāts, L-histidīns, saharoze, polisorbāts 20 (E 432).

Trazimera ārējais izskats un iepakojums

Trazimera ir pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai, kas pieejams stikla flakonā ar gumijas aizbāzni. Flakonā ir 150 mg vai 420 mg trastuzumaba. Pulveris ir balta masa. Vienā kastītē ir 1 flakons ar pulveri.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

Ražotājs

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amans
Beļģija

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Malta
Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070/1/2

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.

Citi informācijas avoti

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

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Intravenozi ievadāmais Trazimera tiek piegādāts sterilos, konservantus nesaturošos, apirogēnos, vienreizējās lietošanas flakonos.

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

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

Neatvērtus Trazimera flakonus var uzglabāt līdz 30 °C temperatūrā vienu laika periodu līdz 3 mēnešiem. Pēc izņemšanas no ledusskapja, Trazimera nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī. Iznīciniet 3 mēnešu perioda beigās vai līdz flakona derīguma termiņa datumam atkarībā no tā, kas pienāk ātrāk. Pierakstiet "iznīcināt līdz" datumu tam paredzētajā laukā uz kārbīņas.

Pēc aseptiskas atšķaidīšanas ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām Trazimera šķīdumi intravenozām infūzijām ir fizikāli un ķīmiski stabili līdz pat 30 dienām 2 °C – 8 °C temperatūrā un 24 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 30 °C.

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais šķīdums un Trazimera šķīdums infūzijām būtu jāizlieto nekavējoties. Ja šķīdums netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs, un parasti tam nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā, ja vien šķīdināšana un atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

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 sagatavošanas, 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.
- kam seko sagatavotā šķīduma intravenozai infūzijai atbilstoša uzglabāšana, lai nodrošinātu aseptisku apstākļu uzturēšanu.

Ja pagatavoto šķīdumu pirms lietošanas paredzēts uzglabāt ilgāk par 24 stundām, tad sagatavošana un atšķaidīšana jāveic laminārās plūsmas skapī vai bioloģiskās drošības kabinetā, ievērojot standarta piesardzības pasākumus drošai rīcībai ar intravenozām zālēm.

Pēc aseptiskas šķīdināšanas ar ūdeni injekcijām (nav pievienots iepakojumam) Trazimera ir ķīmiski un fizikāli stabils 48 stundas temperatūrā 2 °C - 8 °C, un to nedrīkst sasaldēt.

Trazimera 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Jāievēro atbilstoši aseptikas noteikumi. Katra Trazimera 150 mg flakona saturu sagatavo ar 7,2 ml sterila ūdens injekcijām (nav pievienots iepakojumam). Jāizvairās no citu sagatavošanas 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).

Trazimera 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Jāievēro atbilstoši aseptikas noteikumi. Katra Trazimera 420 mg flakona saturu sagatavo ar 20 ml sterila ūdens injekcijām (nav pievienots iepakojumam). Jāizvairās no citu šķīdinātāju lietošanas. Šādi iegūst 20,6 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).

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

Sagatavojot Trazimera, jārikojas uzmanīgi. Zāles pārmērīgi saputojot sagatavošanas laikā vai kratot sagatavoto Trazimera, var rasties grūtības ievilkt precīzu Trazimera daudzumu no flakona.

Norādījumi par aseptisku sagatavošanu

- 1) Lietojot sterilu šļirci, lēnām ievadiet atbilstošo tilpumu (kā norādīts iepriekš) sterila ūdens injekcijām flakonā ar liofilizētu Trazimera.
- 2) Lai sagatavotu zāles, flakonu viegli virpiniet pirkstos. **NEKRATIET!**

Sagatavojot zāles, tās var nedaudz saputoties. Ļaujiet flakonam netraucēti pastāvēt apmēram 5 minūtes. Sagatavots Trazimera ir bezkrāsains vai gaišs brūngani dzeltens caurspīdīgs šķīdums, un tajā noteikti nav jābūt redzamām daļiņām.

Nosakiet nepieciešamo šķīduma tilpumu:

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

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

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

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

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