

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zercepac 60 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Zercepac 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Zercepac 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Zercepac 60 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Viens flakons satur 60 mg trastuzumaba (*trastuzumab*), humanizētu IgG1 monoklonālo antivielu, kas iegūtas no zīdītāju (Ķīnas kāmjū olnīcu) šūnu suspensijas kultūras un attīrītas ar afinitātes un jonapmaiņas hromatogrāfiju, tai skaitā specifiskām vīrusu inaktivizēšanas un atdalīšanas procedūrām.

Zercepac 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

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

Zercepac 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

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

Lietošanai sagatavots Zercepac šķīdums satur 21 mg/ml trastuzumaba.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balts vai gaiši dzeltens liofilizēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Krūts vēzis

Metastātisks krūts vēzis

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

- monoterapijas veidā metastātiska audzēja pacientu ārstēšanai, kuriem veikti vismaz divi ķīmijterapijas kursi. Iepriekšējā ķīmijterapijā jābūt iekļautam vismaz antraciklīnam un

taksānam, izņemot gadījumus, kad pacients nav piemērots šai terapijai. Hormonu receptoru pozitīviem pacientiem jābūt neveiksmīgai arī hormonālai terapijai, izņemot gadījumus, kad pacients šai terapijai nav piemērots;

- kombinācijā ar paklitakselu pacientiem, kuri nav saņēmuši ķīmijterapiju metastātiska audzēja ārstēšanai un kuriem antraciklīns nav piemērots;
- kombinācijā ar docetakselu pacientiem, kuri nav saņēmuši ķīmijterapiju metastātiska audzēja ārstēšanai;
- kombinācijā ar aromatāzes inhibitoru pacienšu pēc menopauzes ar hormonreceptoru pozitīvu MKrV, kas iepriekš nav ārstēts ar trastuzumabu, ārstēšanai.

Agrīns krūts vēzis

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

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

Zercepac 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

Zercepac 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.

Zercepac var lietot tikai pacientiem ar metastātisku kuņģa vēzi (MKV), kuru audzējam ir pārmērīga HER2 ekspresija, kas noteikta ar IHK2+ vai IHK3+ rezultātu. IHK2+ rezultātam jābūt apstiprinātam ar pozitīvu rezultātu, veicot hibridizāciju *in vitro* (SISH+ vai FISH+). Jāizmanto precīzas un validētas noteikšanas metodes (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Zercepac intravenozo 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 Zercepac (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 Zercepac sākumdeva ir 4 mg/kg ķermeņa masas. Ieteicamā Zercepac 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 Zercepac sākumdeva ir 8 mg/kg ķermeņa masas. Ieteicamā Zercepac 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 Zercepac līdz slimības progresēšanai. Pacienti ar AKrV jāārstē ar Zercepac 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 Zercepac 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 mazināšanu 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 Zercepac 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 Zercepac devu vienu nedēļu vai mazāk, pēc iespējas ātrāk jāievada parastā balstdeva (lietošana vienu reizi nedēļā: 2 mg/kg; lietošana vienu reizi trīs nedēļās: 6 mg/kg). Negaidiet līdz nākamajam plānotajam ciklam. Sekojošās balstdevas jāievada attiecīgi pēc 7 dienām vai 21 dienas atkarībā no tā, vai zāles lieto vienu reizi nedēļā vai vienu reizi trīs nedēļās.

Ja pacients ir aizmirsis lietot Zercepac devu ilgāk par vienu nedēļu, vēlreiz jāievada Zercepac 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 Zercepac balstdevas (nedēļas grafiks: vienu reizi nedēļā; triju nedēļu grafiks: ik pēc 3 nedēļām) jāievada attiecīgi pēc 7 dienām vai 21 dienas atkarībā no tā, vai zāles lieto 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

Zercepac nav piemērots lietošanai pediātriskajā populācijā.

Lietošanas veids

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

Norādījumus par Zercepac intravenozās zāļu formas pagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret trastuzumabu, peles olbaltuvielām 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, ir skaidri jāreģistrē ievadīto zāļu tirdzniecības nosaukums un sērijas numurs.

HER2 jānosaka 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 Zercepac adjuvantā terapijā.

Sirdsdarbības traucējumi

Vispārīgi apsvērumi

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

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

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

Zercepac 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 Zercepac lietošanu, ja vien ieguvums konkrētam pacientam neatsver risku. Visi šādi pacienti jānosūta uz izmeklēšanu pie kardiologa un jānovēro.

Ja Zercepac 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 trastuzumabu terapija tika turpināta, un papildu klīniskas kardioloģiskās blakusparādības nenovēroja.

Metastātisks krūts vēzis

MKrV gadījumā nedrīkst vienlaicīgi kombinācijā lietot Zercepac un antraciklīnus.

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

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

Adjuvanta terapija

Adjuvantas terapijas gadījumā nedrīkst vienlaicīgi kombinācijā lietot Zercepac un antraciklīnus.

Pacientiem ar AKrV gadījumos, kad trastuzumabs bija ordinēts pēc ķīmijterapijas ar antraciklīnu saturošiem līdzekļiem, novēroto simptomātisko un asimptomātisko sirdsdarbības traucējumu sastopamība bija lielāka nekā tad, kad tika ordinētas docetaksela un karboplatīna shēmas bez antraciklīnu grupas līdzekļiem; turklāt gadījumos, kad trastuzumabs bija ordinēts 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.

Neoadjuvanta-adjuvanta terapija

Pacientiem ar AKrV, kuriem ir piemērota neoadjuvanta-adjuvanta terapija, Zercepac 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 Zercepac, 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 vienlaicīgi ar neoadjuvantu ķīmijterapiju, kas sastāvēja no četriem epirubicīna cikliem (kopējā deva 300mg/m²); novērošanas mediānas bija vairāk par 70 mēnešiem, sirds mazspējas/sastrēguma sirds mazspējas sastopamība trastuzumaba intravenozās zāļu formas 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 tūsku (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 pretdrudža līdzekļu (piemēram, meperidīna vai paracetamola) vai antihistamīna līdzekļu (piemēram, difenhidramīna) palīdzību. Vairumam pacientu simptomi izzuda, un vēlāk tika ievadītas nākamās trastuzumaba infūzijas. Nopietnu reakciju gadījumā veiksmīgi izmantota atbalsta terapija, piemēram, skābeklis, beta agonisti un kortikosteroīdi. Retos gadījumos šīs reakcijas bijušas saistītas ar klīnisko norisi, kas beigusies letāli. Paaugstināts letālas infūzijas reakcijas risks var būt pacientiem, kuriem ir progresējoša vēža komplikāciju un blakusslimību izraisīta aizdusa miera stāvoklī. Tādēļ šo pacientu terapijā Zercepac 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

Lietojot trastuzumabu pēc reģistrācijas, ziņots par smagām plaušu reakcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs reakcijas dažkārt ir beigušās letāli. Turklāt ziņots arī par intersticiālu plaušu slimību, 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 Zercepac (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 Zercepac 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 i.v. piesātinošā deva, kurai seko attiecīgi 6 mg/kg vienu reizi trīs nedēļās i.v. vai 2 mg/kg vienu reizi nedēļā i.v.) 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 i.v. piesātinošā deva un 2 mg/kg nedēļā i.v.) un docetaksela (60 mg/m² i.v.) pētījums japānietēm 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 neietekmēja vienlaicīga cisplatīna vai vienlaicīga cisplatīna kopā ar trastuzumabu 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 i.v.) un japānietēm 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

Reproduktīvā vecuma sievietes

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

Grūtniecība

Reprodukcijas pētījumi tika veikti ar *Cynomolgus* sugas pērtiķiem, lietojot pat 25 reizes lielākas devas nekā trastuzumaba intravenozās 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 trastuzumaba lietošanas grūtniecības laikā, ja vien gaidāmais ieguvums mātei no terapijas neaizņemas iespējamo risku auglim.

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā, grūtniecēm, kuras saņēmušas trastuzumabu, ziņots par augļa nieru augšanas un/vai funkciju traucējumu gadījumiem saistībā ar oligohidramniju dažreiz saistītiem ar letālu plaušu hipoplāziju auglim. Sievietēm, kurām iestājas grūtniecība, jāpaskaidro iespējams kaitējums auglim. Ja grūtniece tiek ārstēta ar Zercepat vai, ja pacientei iestājas grūtniecība Zercepat lietošanas laikā vai 7 mēnešu laikā pēc Zercepat pēdējās 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 intravenozās zāļu formas nedēļas balstdeva (2 mg/kg) cilvēkam, konstatēja, ka trastuzumabs izdalās mātes pienā pēc atnešanās. Pakļaušana zāļu iedarbībai *in utero* un trastuzumaba klātbūtne jaundzimušu pērtiķu serumā neizraisīja kaitīgu ietekmi uz to augšanu vai attīstību no dzimšanas līdz 1 mēneša vecumam. Nav zināms, vai cilvēkam trastuzumabs izdalās mātes pienā. Tā kā cilvēka IgG1 izdalās mātes pienā, un zāļu iespējamā kaitīgā ietekme uz zīdaiņiem nav zināma, sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti Zercepat 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

Zercepat nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšanas laikā ar Zercepat 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 blakusparādības ir sirdsdarbības traucējumi, ar infūziju saistītas reakcijas, hematotoksicitāte (īpaši neitropēnija), infekcijas un nevēlamās blakusparādības plaušās.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

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

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

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

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

Orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādība	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Infekcija	Ļoti bieži
	Nazofaringīts	Ļoti bieži
	Neitropēniska sepse	Bieži
	Cistīts	Bieži
	Gripa	Bieži
	Sinusīts	Bieži
	Ādas infekcija	Bieži
	Rinīts	Bieži
	Augšējo elpceļu infekcija	Bieži
	Urīnceļu infekcija	Bieži
	Faringīts	Bieži
	Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Ļaundabīga audzēja progresēšana
Jaunveidojuma progresēšana		Nav 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
	Audzēja sabrukšanas sindroms	Nav zināmi
	Hiperkaliēmija	Nav zināmi
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Ļoti bieži
	Trauksme	Bieži
	Depresija	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	¹ Trīce	Ļoti bieži
	Reibonis	Ļoti bieži
	Galvassāpes	Ļoti bieži
	Parestēzija	Ļoti bieži
	Disgeizija	Ļoti bieži
	Perifērā neiropātija	Bieži
	Hipertonija	Bieži
	Miegainība	Bieži
Acu bojājumi	Konjunktivīts	Ļoti bieži
	Pastiprināta asarošana	Ļoti bieži
	Sausas acis	Bieži
	Papillas tūska	Nav zināmi
	Tiklenes asiņošana	Nav zināmi
Ausu un labirinta bojājumi	Kurlums	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	¹ Pazemināts asinsspiediens	Ļoti bieži
	¹ Paaugstināts asinsspiediens	Ļoti bieži
	¹ Neregulāra sirdsdarbība	Ļoti bieži
	¹ Sirds plandīšanās	Ļoti bieži
	Samazināta izviedes 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	^{+*} Aizdusa	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 mazspēja	Nav zināmi
	⁺ Plaušu infiltrāts	Nav zināmi
	⁺ Akūta plaušu tūska	Nav zināmi
	⁺ Akūts respiratorā distresa sindroms	Nav zināmi
	⁺ Bronhu spazmas	Nav zināmi
	⁺ Hipoksija	Nav zināmi
	⁺ Samazināts skābekļa piesātinājums	Nav zināmi
	Balsenes tūska	Nav zināmi
	Ortopnoja	Nav zināmi
	Plaušu tūska	Nav zināmi
	Intersticiāla plaušu slimība	Nav zināmi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži
	Vemšana	Ļoti bieži
	Slikta dūša	Ļoti bieži
	¹ Lūpu pietūkums	Ļoti bieži
	Sāpes vēderā	Ļoti bieži
	Dispepsija	Ļoti bieži
	Aizcietējums	Ļoti bieži
	Stomatīts	Ļoti bieži
	Hemoroīdi	Bieži
	Sausa mute	Bieži
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Hepatocelulārs bojājums	Bieži
	Hepatīts	Bieži
	Aknu jutīgums	Bieži
	Dzelte	Reti
Ādas un zemādas audu bojājumi	Eritēma	Ļoti bieži
	Izsitumi	Ļoti bieži
	¹ Sejas tūska	Ļoti bieži
	Alopēcija	Ļoti bieži
	Nagu bojājumi	Ļoti bieži
	Plaukstu-pēdu eritrodizestēzijas sindroms	Ļoti bieži
	Pinnes	Bieži
	Sausa āda	Bieži
	Ekhimoze	Bieži
	Hiperhidroze	Bieži
	Makulopapulozi izsitumi	Bieži

	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 ievadīšanas vietā	Astēnija	Ļoti bieži
	Sāpes krūtīs	Ļoti bieži
	Drebuļi	Ļoti bieži
	Nogurums	Ļoti bieži
	Gripai līdzīgi simptomi	Ļoti bieži
	Ar infūziju saistīta reakcija	Ļoti bieži
	Sāpes	Ļoti bieži
	Drudzis	Ļoti bieži
	Gļotādas iekaisums	Ļoti bieži
	Perifēra tūska	Ļoti bieži
	Savārgums	Bieži
	Tūska	Bieži
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Sasitums	Bieži

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

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

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

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Sirdsdarbības traucējumi

Sastrēguma sirds mazspēja (II–IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) ir bieža blakusparādība, kas saistīta ar trastuzumaba lietošanu un tikusi saistīta ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ar trastuzumabu ārstētajiem pacientiem ir novērotas sirdsdarbības traucējumu pazīmes un simptomi, piemēram, elpas trūkums, ortopnoja, klepus pastiprināšanās, plaušu tūska, S3 galopa ritms vai samazināta kambaru izviedes 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 antraciklīna mazu 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 $\geq 50\%$ pēc gadījuma) bija atgriezeniska 71,4% ar trastuzumabu ārstēto pacientu. Viegla simptomātiska vai asimptomātiska kreisā kambara disfunkcija bija atgriezeniska 79,5% pacientu. Aptuveni 17% ar sirdsdarbības traucējumiem saistīto gadījumu konstatēja pēc trastuzumaba terapijas beigām.

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

Infūzijas izraisītas reakcijas, alerģijai līdzīgas reakcijas un paaugstināta jutība

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

Plaušu reakcijas

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

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

Imūngenitāte

Neoadjuvantas-adjuvantas EBC pētījumā (BO22227) ar novērošanas mediānu vairāk par 70 mēnešiem 10,1% (30/296) pacientu, kuri saņēma intravenozo 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 intravenozā trastuzumaba farmakokinētiku, efektivitāti (kas noteikta pēc patoloģijas pilnīgas atbildes reakcijas [*pathological Complete Response* – pCR], dzīvildzes bez notikuma [*event free survival* – EFS]) un drošuma, 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 Zercepac 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, ATĶ kods L01FD01 Zercepac ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Trastuzumabs ir rekombinanta humanizēta IgG1 monoklonāla anti-HER2 antivielas pret cilvēka epidermālā augšanas faktora receptoru 2 (HER2). Pārmērīga HER2 ekspresija novērota 20 – 30% primāru krūts vēžu. Pozitīva HER2 biežuma pētījumi kuņģa vēža (KV) gadījumā, izmantojot imūnhistoķīmisku (IHK) izmeklēšanu un fluorescences *in situ* hibridizācijas (FISH) vai hromogēniskās *in situ* hibridizācijas (CISH) metodi, liecina, ka pozitīva HER2 biežums plaši atšķiras no 6,8% līdz 34%, izmantojot IHK, un 7,1% līdz 42,6%, izmantojot FISH. Pētījumi liecina, 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, kurām nav pārmērīgas HER2 ekspresijas.

HER2 pārmērīgas ekspresijas vai HER2 gēna kopiju skaita palielināšanās noteikšana

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

Zercepac 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 Zercepac, 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.

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

Izmantojot jebkuru citu metodi HER2 proteīna vai gēna ekspresijas novērtēšanai, analīzes jāveic tikai tajās laboratorijās, kas nodrošina sertificētu metožu atbilstošu un prasmīgu lietošanu. Šīm metodēm jābūt pietiekami precīzām un akurātām, lai pierādītu HER2 pārmērīgu ekspresiju un atšķirtu 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 skatīt 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 olbaltumvielas pārmērīgu ekspresiju, ko raksturo 3+ punkti IHĶ izmeklēšanā vai 2+ punkti IHĶ un pozitīvs FISH rezultāts.

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

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

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/minimāli manāma ≥ 10% audzēja šūnu membrānu reakcija; reaģē tikai daļa šūnu membrānas	Audzēja šūnu grupa ar vāju/minimāli manāmu šūnu membrānu reakciju neatkarīgi no iekrāsoto audzēja šūnu daļas	Negatīvs
2+	Vāja vai vidēji izteikta pilnīga, bazolaterāla vai laterāla membrānu reakcija ≥ 10% audzēja šūnu	Audzēja šūnu grupa ar vāju vai vidēji izteiktu pilnīgu, bazolaterālu vai laterālu membrānu reakciju neatkarīgi no iekrāsoto audzēja šūnu daļas	Apšaubāms
3+	Spēcīga pilnīga, bazolaterāla vai laterāla membrānu reakcija ≥ 10% audzēja šūnu	Audzēja šūnu grupa ar spēcīgu pilnīgu, bazolaterālu vai laterālu membrānu reakciju neatkarīgi no iekrāsoto audzēja šūnu daļas	Pozitīvs

Parasti SISH vai FISH par pozitīviem uzskata tad, ja HER2 gēna kopiju skaita vienā audzēja šūnā un 17. hromosomas kopiju skaita attiecība ir lielāka par 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. Pivotālā pētījumā ar docetakselu (100 mg/m² 1 stundu ilgas infūzijas veidā) kopā ar trastuzumabu vai bez tā 60% pacientu iepriekš bija saņēmuši antraciklīnu saturošu adjuvantu ķīmijterapiju. Pacientus ar trastuzumabu ārstēja 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 liecina, 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 kombinētās terapijas pētījumu efektivitātes rezultāti

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

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

1. Pētījums H0649g: IHĶ3+ pacientu apakšgrupa.
2. Pētījums H0648g: IHĶ3+ pacientu apakšgrupa.
3. Pētījums M77001: pilnas analīzes kopa (*intent-to-treat*, pacienti, kurus paredzēts ārstēt), 24 mēnešu rezultāti.

Kombinēta ārstēšana ar trastuzumabu un anastrozolu

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

Lietošana vienu reizi trīs nedēļās metastātiska krūts vēža gadījumā

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

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

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

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

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

Progresēšanas vietas

Ar trastuzumaba un paklitaksela kombināciju ārstētiem pacientiem progresēšanas biežums aknās bija nozīmīgi mazāks nekā lietojot paklitaksela monoterapiju (21,8%, salīdzinot ar 45,7%; p=0,004). Vairāk ar trastuzumaba un paklitaksela 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 veidots, lai salīdzinātu trastuzumaba terapiju vienu gadu un divus gadus ik pēc trīs nedēļām un novērošanu pacientiem ar HER2 pozitīvu AKrV pēc operācijas, ķīmijterapijas un staru terapijas (ja piemērojama). Turklāt tika salīdzināta divus gadus ilga trastuzumaba terapija un vienu gadu ilga trastuzumaba terapija. Pacientiem, 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, 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 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 limfmezgliem (pN0) un vismaz vienu no turpmāk minētajiem faktoriem: audzējs lielāks par 2 cm, estrogēna un progesterona receptoru negatīvs, 2.–3. pakāpe pēc histoloģiskā 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 – DFS</i>)				
- Pacientu, kuriem bijuši veselības traucējumi, skaits	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- Pacientu, kuriem nav bijuši veselības traucējumi, skaits	1474 (87,1%)	1566 (92,5%)	1127 (66,4%)	1231 (72,3%)
p vērtība, salīdzinot ar novērošanu	< 0,0001		< 0,0001	
Riska attiecība, salīdzinot ar novērošanu	0,54		0,76	
Dzīvildze bez slimības recidīviem				
- Pacientu, kuriem bijuši veselības traucējumi, skaits	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
- Pacientu, kuriem nav bijuši veselības traucējumi, skaits	1485 (87,7%)	1580 (93,3%)	1191 (70,2%)	1303 (76,6%)
p vērtība, salīdzinot ar novērošanu	< 0,0001		< 0,0001	
Riska attiecība, salīdzinot ar novērošanu	0,51		0,73	
Dzīvildze bez 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 (viena gada dzīvildze bez slimības pazīmēm) salīdzinājumā ar novērošanu atbilda iepriekš definētajai statistiskajai robežvērtībai.

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

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

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

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

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

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

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

Rādītājs	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	Riska attiecība, salīdzinot ar AC→P (95% 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 DFS, trastuzumaba pievienošana ķīmijterapijai ar paklitakselu par 52% samazināja slimības recidīva risku. Riska attiecība nozīmē absolūto ieguvumu attiecībā uz trīs gadu dzīvildzes bez slimības pazīmēm rādītāju, kas, saskaņā ar aprēķināto, ir 11,8 procentpunktus (87,2%, salīdzinot ar 75,4%) par labu AC→PH (trastuzumaba) grupai.

Drošības 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 nāves risku par 37%.

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

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

8. tabula. Kopējās dzīvildzes galīgā analīzē 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.

Apvienotajā 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 AC (AC→DH) ķīmijterapijas, 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 – bija 3,0 gadi.

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

Rādītājs	AC→D (n = 1 073)	AC→DH (n = 1 074)	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. 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 (<i>OS</i>) 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.

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

BCIRG 006 pētījumā 213 no 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 DFS riska attiecība (95% TI) p vērtība	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Ilgtermiņa novērošanas efektivitātes analīze** DFS riska attiecība (95% TI) p vērtība	0,61 (0,54; 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p = 0,0011
<i>Post hoc</i> pētnieciskā analīze attiecībā uz DFS 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: doksorubičīns; 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 pētījumā BCIRG 006 gan AC→D grupā (diapazons: no 0,0 līdz 12,6), gan DCarbH grupā (diapazons: no 0,0 līdz 13,1) bija 10,3 gadi, bet AC→DH grupā tas bija 10,4 gadi (diapazons: no 0,0 līdz 12,7).

Agrīns krūts vēzis (neoadjuvanta-adjuvanta terapija)

Līdz šim nav pieejami rezultāti, kas salīdzinātu trastuzumaba efektivitāti, lietojot 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 trastuzumabu, vai tikai neoadjuvantu ķīmijterapiju.

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

izmantojot šādu shēmu:

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

kam sekoja

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

kam sekoja

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

kam pēc operācijas sekoja

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

MO16432 pētījuma efektivitātes rezultātu kopsavilkums ir sniegts 12. tabulā. 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 1000 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:

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

Pētījuma BO18225 efektivitātes rezultāti apkopoti 13. tabulā.

13. tabula. BO18225 pētījuma efektivitātes rezultāti

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

FP+H: Fluorpirimidīns/cisplatīns + trastuzumabs.

FP: Fluorpirimidīns/cisplatīns.

a Krusteniskā attiecība.

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

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

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

Pediātriskā populācija

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Trastuzumaba farmakokinētika tika vērtēta populācijas farmakokinētikas modeļa analīzē, izmantojot apkopotus datus par 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 (i.v.). Trastuzumaba koncentrācijas-laika profilam raksturīgs divu nodalījumu modelis ar paralēlu lineāru un nelineāru elimināciju no centrālā nodalījuma. Nelineārās eliminācijas dēļ, samazinoties koncentrācijai, palielinājās kopējais klīrenss. Tāpēc konstantu trastuzumaba eliminācijas pusperioda vērtību nevar noteikt. $T_{1/2}$ samazinās, samazinoties koncentrācijai intervālā starp zāļu lietošanas reizēm (skatīt 16. tabulu). Pacientiem ar MBC un EBC bija līdzīgi FK rādītāji (piemēram, klīrenss (CL), tilpums centrālajā nodalījumā (V_c)) un populācijā

prognozējamā iedarbība līdzsvara koncentrācijā (C_{\min} , C_{\max} un AUC). MBC gadījumā lineārais klīrenss bija 0,136 l dienā, EBC gadījumā — 0,112 l dienā, bet AGC gadījumā — 0,176 l dienā. Nelineārās eliminācijas rādītāji 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 mcg/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 iedarbību, papildus primārā audzēja veidam tika atzīta ķermeņa masa un aspartāta aminotransferāzes un albumīna koncentrācija serumā. Tomēr šo kovariātu ietekmes apmērs uz trastuzumaba iedarbību liecina, ka šīm kovariātēm nevarētu būt klīniski nozīmīga ietekme uz trastuzumaba koncentrāciju.

Populācijā prognozējamās FK iedarbības vērtības (mediāna ar 5.–95. procentīli) un FK rādītāju vērtības klīniski nozīmīgās koncentrācijās (C_{\max} un C_{\min}) pacientiem ar 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. procentīli), lietojot trastuzumabu i.v. pacientiem ar MBC, EBC vai AGC

Shēma	Primārā audzēja veids	N	C_{\min} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC _{0-21. diena} ($\mu\text{g dienā/ml}$)
8 mg/kg + 6 mg/kg vienu reizi 3 nedēļās	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. procentīli), lietojot trastuzumabu i.v. pacientiem ar MBC, EBC vai AGC

Shēma	Primārā audzēja veids	N	C_{\min, sv^*} (mcg/ml)	$C_{\max, \text{sv}^{**}}$ (mcg/ml)	AUC _{lsv 0.- 21. diena} (mcg dienā/ml)	Laiks līdz līdzsvara fāzei*** (nedēļās)
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

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

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

*** laiks līdz 90% no līdzsvara koncentrācijas.

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

Shēma	Primārā audzēja veids	N	Kopējais CL diapazons no $C_{max,lsv}$ līdz $C_{min,lsv}$ (1 dienā)	$t_{1/2}$ diapazons no $C_{max,lsv}$ līdz $C_{min,lsv}$ (dienas)
8 mg/kg + 6 mg/kg vienu reizi 3 nedēļās	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 mcg/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. Zerceptac nav genotoksisks. Trehalozes pētījumā ar galveno palīgvielu toksicitāti neatklāja.

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

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

6.2. Nesaderība

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

Neatšķaidiet ar glikozes šķīdumiem, jo tie izraisa olbaltumvielu agregāciju.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

4 gadi.

Pēc aseptiskas šķīdināšanas un atšķaidīšanas

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

Pēc aseptiskas atšķaidīšanas polietilēna vai polipropilēna maisiņos, kuros ir 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām, pierādīts, ka Zercepac ir fizikāli un ķīmiski stabils līdz pat 84 dienām 2 °C – 8 °C temperatūrā, 7 dienas 23 °C – 27 °C temperatūrā un 24 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 30 °C.

No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais šķīdums un Zercepac šķīdums infūzijām būtu jāizlieto nekavējoties. Ja šķīdums netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbild lietotājs, ja vien šķīdināšana nav veikta kontrolētos un drošos aseptiskos apstākļos.

Sagatavoto šķīdumu nedrīkst sasaldēt.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

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

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Zercepac 60 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Viens 1. klases caurspīdīga stikla 10 ml flakons ar brombutilgumijas korķi satur 60 mg trastuzumaba.

Katrā kārbīnā ir viens flakons.

Zercepac 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Viens 1. klases caurspīdīga stikla 20 ml flakons ar brombutilgumijas korķi satur 150 mg trastuzumaba.

Katrā kārbīnā ir viens flakons.

Zercepac 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Viens 1. klases caurspīdīga stikla 50 ml flakons ar brombutilgumijas korķi satur 420 mg trastuzumaba.

Katrā kārbīnā ir viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

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

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

Aseptiskas pagatavošanas, rīkošanās un uzglabāšanas noteikumi:

Infūzija jāpagatavo:

- apmācītam personālam, saskaņā ar labas prakses prasībām, īpaši attiecībā uz parenterālo zāļu aseptisku pagatavošanu;
- laminārās plūsmas skapī vai bioloģiskās drošības kabinetā, ievērojot standarta piesardzības pasākumus drošai rīcībai ar intravenozām zālēm;
- pēc tam atbilstoši uzglabājot sagatavoto šķīdumu intravenozai infūzijai, lai nodrošinātu aseptisku apstākļu saglabāšanos.

Norādījumi par aseptisku šķīdināšanu

1) lietojot sterilu šļirci, lēnām ievadiet atbilstoša tilpuma (kā norādīts tālāk) sterilu ūdeni injekcijām (nav pievienots iepakojumam) flakonā ar liofilizētu Zercepac, vēršot strūklu pret liofilizātu. Jāizvairās no citu šķīdinātāju lietošanas;

2) lai izšķīdinātu zāles, flakonu viegli virpiniet pirkstos. NEKRATĪT!

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

Zercepac 60 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Šķīdinot 60 mg flakona saturu ar 3 ml sterila ūdens injekcijām, iegūst 3,1 ml šķīduma vienai reizes devai, kas satur aptuveni 21 mg/ml trastuzumaba ar pH aptuveni 6,0. Par 8% lielāks tilpums nodrošina, ka no katra flakona var iegūt norādīto devu (60 mg).

Zercepac 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Šķīdinot 150 mg flakona saturu ar 7,2 ml sterila ūdens injekcijām, iegūst 7,5 ml šķīduma vienai reizes devai, kas satur aptuveni 21 mg/ml trastuzumaba ar pH aptuveni 6,0. Par 5% lielāks tilpums nodrošina, ka no katra flakona var iegūt norādīto devu (150 mg).

Zercepac 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Šķīdinot 420 mg flakona saturu ar 20,0 ml sterila ūdens injekcijām, iegūst 20,6 ml šķīduma vienai reizes devai, kas satur aptuveni 21 mg/ml trastuzumaba ar pH aptuveni 6,0. Par 3% lielāks tilpums nodrošina, ka no katra flakona var iegūt norādīto devu (420 mg).

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

Sagatavotu šķīdumu nedrīkst sasaldēt.

Norādījumi pagatavotā šķīduma aseptiskai atšķaidīšanai

Nosakiet nepieciešamo šķīduma tilpumu:

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

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

- ņemot vērā, ka trastuzumaba piesātinošā deva ir 8 mg/kg ķermeņa masas, un turpmākā deva

ir 6 mg trastuzumaba/kg ķermeņa masas ik pēc 3 nedēļām:

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

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

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

Zercepac un polietilēna vai polipropilēna maisu nesaderība nav novērota.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Spānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Zercepac 60 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

EU/1/20/1456/002

Zercepac 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

EU/1/20/1456/001

Zercepac 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

EU/1/20/1456/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2020. gada 27. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

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

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

Shanghai Henlius Biopharmaceutical Co., Ltd.
Building D, 1289 Yishan Road
Shanghai
Ķīna

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

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o
ul Lutomiarska 50, 95-200 Pabianice
Polija

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nīderlande

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

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

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

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

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zercepac 60 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

trastuzumabum

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

Viens flakons satur 60 mg trastuzumaba. Pēc šķīdināšanas 1 ml koncentrāta satur 21 mg trastuzumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī L-histidīna hidrohlorīda monohidrātu, L-histidīnu, polisorbātu 20, α,α -trehalozes dihidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai tikai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1456/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Zercepac 60 mg pulveris koncentrātam
trastuzumabum

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

Accord

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zercepac 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

trastuzumabum

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī L-histidīna hidrohlorīda monohidrātu, L-histidīnu, polisorbātu 20, α,α -trehalozes dihidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai tikai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1456/001

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)

Zercepac 150 mg pulveris koncentrātam
trastuzumabum

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

Accord

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zercepac 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

trastuzumabum

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī L-histidīna hidrohlorīda monohidrātu, L-histidīnu, polisorbātu 20, α,α -trehalozes dihidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai tikai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1456/003

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)

Zercepac 420 mg pulveris koncentrātam
trastuzumabum

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

Accord

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam
Zercepac 60 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Zercepac 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Zercepac 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
trastuzumab

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Zercepac un kādam nolūkam to lieto

Zercepac sastāvā ir aktīvā viela trastuzumabs, kas ir monoklonāla 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 receptoru (HER2). HER2 lielā daudzumā atrodams uz dažu audzēju šūnu virsmas, kur tas veicina to augšanu. Kad Zercepac saistās ar HER2, tas apstādina šādu šūnu augšanu un izraisa to bojāeju.

Jūsu ārsts var parakstīt Zercepac 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. Zercepac 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 Zercepac

Nelietojiet Zercepac 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 Zercepac kā vienīgo līdzekli vai Zercepac lietošana kopā ar taksāna grupas līdzekli var ietekmēt sirdi, jo īpaši, ja esat jebkad lietojusi antraciklīna grupas līdzekli (taksāni un antraciklīni ir citas divu veidu zāles, ko izmanto vēža ārstēšanā). Šī iedarbība var būt vidēji smaga vai smaga un pat izraisīt nāvi. Tādēļ pirms Zercepac 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 sirdsdarbībuvar pārbaudīt biežāk (ik pēc sešām līdz astoņām nedēļām), iespējams, Jums uzsāks sirds mazspējas ārstēšanu vai Jums būs jāpārtrauc Zercepac lietošanu.

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

Ja Jūs saņemat Zercepac 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

Zercepac nav ieteicams nevienam, kas jaunāks par 18 gadiem.

Citas zāles un Zercepac

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

Līdz Zercepac 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 Zercepac.

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.
- Zercepac 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 Zercepac grūtniecības laikā. Retos gadījumos grūtniecēm, kas saņem Zercepac, novēroja (amnija) šķidrums, kas aptver augli dzemdē, tilpuma samazināšanos. Šāds stāvoklis var kaitēt dzemdē esošajam auglim, un tas bijis saistīts ar plaušu nepilnīgu attīstīšanos, kuras dēļ iestājusies augļa nāve.

Barošana ar krūti

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

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Nātrijs

Zercepac satur mazāk par 1 mmol nātrija katrā devā, - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā Zercepac tiek ievadīts

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

Zercepac 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 pārliecinātos, ka pagatavojamās un ievadāmās zāles ir Zercepac (trastuzumabs) nevis citas trastuzumabu saturošas zāles (piemēram, trastuzumaba emtansīns vai trastuzumaba derukstekāns).

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

Ja pārtraucat lietot Zercepac

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

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

Nopietnas blakusparādības

Zercepac 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 ārstu. Dažkārt simptomi var mazināties un pēc tam atkal pastiprināties.

Nopietnas blakusparādības

Citas nopietnas blakusparādības var rasties jebkurā brīdī Zercepac terapijas laikā, ne tikai saistībā ar infūziju. **Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja pamanāt kādu no šādām blakusparādībām.**

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

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

- Audzēja 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 Zercepac ir pilnībā pārtraukta, Jums parādīsies kāds no iepriekš minētajiem simptomiem, Jums jākonsultējas ar ārstu un viņam jāpasaka, ka iepriekš esat ārstēts ar Zercepac.

Citas blakusparādības

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

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

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

Biežas blakusparādības: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:

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

Retākas blakusparādības: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem:

- kurlums;

- nelīdzeni izsitumi;
- sēkšana;
- plaušu iekaisums vai rētaudi..

Retas blakusparādības: var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem:

- dzelte;
- anafilaktiskas reakcijas.

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

- patoloģiska vai traucēta asinsrece;
- augsts kālija līmenis;
- acu mugurējās daļas pietūkums vai asiņošana;
- šoks;
- patoloģisks sirdsdarbības ritms;
- elpošanas traucējumi;
- elpošanas mazspēja;
- akūta šķidrums 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 šķidrums 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 Zercepac saņemāt 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 Zercepac

Zercepac uzglabās veselības aprūpes speciālisti slimnīcā vai klīnikā.

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Neatvērts flakons jāuzglabā ledusskapī (2°C – 8°C).
- Sagatavoto šķīdumu nedrīkst sasaldēt.
- Infūzijas šķīdumi jāizlieto uzreiz pēc atšķaidīšanas. Ja šķīdums netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbild lietotājs.
- Nelietojiet Zercepac, ja pirms ievadīšanas redzat tajā daļiņas vai krāsas maiņu.
- Zāles nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam par

nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zercepac satur

- Aktīvā viela ir trastuzumabs. Vienā flakonā ir:
- 60 mg trastuzumaba, kas jāizšķīdina 3 ml sterila ūdens injekcijām vai
- 150 mg trastuzumaba, kas jāizšķīdina 7,2 ml sterila ūdens injekcijām vai
- 420 mg trastuzumaba, kas jāizšķīdina 20,0 ml sterila ūdens injekcijām.

Iegūtais šķīdums satur aptuveni 21 mg/ml trastuzumaba.

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

Zercepac ārējais izskats un iepakojums

Zercepac ir pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai, kas pieejams stikla flakonā ar gumijas aizbāzni, kurā ir 60 mg vai 150 mg, vai 420 mg trastuzumaba. Pulveris ir liofilizēts, balts vai gaiši dzeltens. Vienā kastītē ir 1 flakons ar pulveri.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Spānija

Ražotājs

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o
ul Lutomińska 50, 95-200 Pabianice
Polija

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nīderlande

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}>

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

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Zercepac 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 Zercepac (trastuzumabs) nevis citas trastuzumabu saturošas zāles (piemēram, trastuzumaba emtansīns vai trastuzumaba derukstekāns).

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

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

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

Pēc aseptiskas atšķaidīšanas polietilēna vai polipropilēna maisiņos, kuros ir 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām, pierādīts, ka Zercepac ir fizikāli un ķīmiski stabils līdz pat 84 dienām 2 °C – 8 °C temperatūrā, 7 dienas 23 °C – 27 °C temperatūrā un 24 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 30 °C.

No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais šķīdums un Zercepac šķīdums infūzijām būtu jāizlieto nekavējoties. Ja šķīdums netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbild lietotājs, ja vien šķīdināšana un atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un drošos aseptiskos apstākļos.

Aseptiskas pagatavošanas, rīkošanās un uzglabāšanas noteikumi

Pagatavošana:

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

Norādījumi par aseptisku šķīdināšanu

1) lietojot sterilu šļirci, lēnām ievadiet atbilstoša tilpuma (kā norādīts tālāk) ūdeni injekcijām (nav pievienots iepakojumam) flakonā ar liofilizētu Zercepac, vēršot strūklu pret liofilizēto gabalu.

Jāizvairās no citu šķīdinātāju lietošanas.

2) lai izšķīdinātu preparātu, flakonu viegli virpiniet pirkstos. NEKRATIET!

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

Zercepac 60 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Šķīdinot 60 mg flakona saturu ar 3 ml sterila ūdens injekcijām, iegūst 3,1 ml šķīduma vienai reizes devai, kas satur aptuveni 21 mg/ml trastuzumaba ar pH aptuveni 6,0. Par 8% lielāks tilpums nodrošina, ka no katra flakona var iegūt norādīto devu (60 mg).

Zercepac 150 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Šķīdinot 150 mg flakona saturu ar 7,2 ml sterila ūdens injekcijām, iegūst 7,5 ml šķīduma vienai reizes

devai, kas satur aptuveni 21 mg/ml trastuzumaba ar pH aptuveni 6,0. Par 5% lielāks tilpums nodrošina, ka no katra flakona var iegūt norādīto devu (150 mg).

Zercepac 420 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Šķīdinot 420 mg flakona saturu ar 20,0 ml sterila ūdens injekcijām, iegūst 20,6 ml šķīduma vienai reizes devai, kas satur aptuveni 21 mg/ml trastuzumaba ar pH aptuveni 6,0. Par 3% lielāks tilpums nodrošina, ka no katra flakona var iegūt norādīto devu (420 mg).

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

Norādījumi pagatavotā šķīduma aseptiskai atšķaidīšanai

Nosakiet nepieciešamo šķīduma tilpumu:

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

Tilpums (ml) = Ķermeņa masa (kg) x deva (4 mg/kg piesātināšanai vai 2 mg/kg balstdevai)
21 (atšķaidītā šķīduma koncentrācija, mg/ml)

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

Tilpums (ml) = Ķermeņa masa (kg) x deva (8 mg/kg piesātināšanai vai 6 mg/kg balstdevai)
21 (atšķaidītā šķīduma koncentrācija, mg/ml)

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