



Pfizer PUURS		Date: 07 Mar 2024		Time: 10:20		Print Colors		Non-Print Colors	
Component Code	PAA220614	Version/Proof	01	Barcode No.	N/A	100%		100%	
Component Type	N/A	Site/CMO	Puurs	Smallest Body Text Size	6.5 pt	100%		100%	
Market	VIETNAM	Layout	T_K923_01_0	PAR Number	PAR-2024-1003418	100%		100%	
Size	45 x 34 x 90 mm			ITF / DIM	ITF 2 of 5 - 1670	100%		100%	
Description	N/A			Source Code	167	100%		100%	



LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd priority response for new registration)
LPD date: 25 Mar 2024
Country: Vietnam
Reference EU SPC date: 04 Feb 2020



Rx

TRAZIMERA™

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

Tiêm truyền tĩnh mạch (tttm).

1. TÊN THUỐC

Trazimera

2. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC

Bột pha dung dịch đậm đặc để pha dịch truyền Trazimera 150 mg

Thành phần hoạt chất: Mỗi lọ chứa 150 mg trastuzumab, một kháng thể đơn dòng IgG1 mang cấu trúc phân tử của người được sản xuất bằng cách nuôi cấy huyền phù tế bào động vật có vú (buồng trứng chuột hamster Trung Quốc) và tinh sạch bằng sắc ký bao gồm các quy trình làm bất hoạt và loại bỏ virus chuyên biệt.

Bột pha dung dịch đậm đặc để pha dịch truyền Trazimera 440 mg

Thành phần hoạt chất: Mỗi lọ chứa 440 mg trastuzumab, một kháng thể đơn dòng IgG1 mang cấu trúc phân tử của người được sản xuất bằng cách nuôi cấy huyền phù tế bào động vật có vú (buồng trứng chuột hamster Trung Quốc) và tinh sạch bằng sắc ký bao gồm các quy trình làm bất hoạt và loại bỏ virus chuyên biệt.

Dung dịch Trazimera đã hoàn nguyên có chứa 21 mg/mL trastuzumab.

Thành phần tá dược:

Tá dược lọ thuốc bột: L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, sucrose, polysorbate 20.

Tá dược lọ dung môi pha tiêm: nước cất pha tiêm, benzyl alcohol.

3. DẠNG BẢO CHẾ

Bột pha dung dịch đậm đặc để pha dịch truyền (bột pha dung dịch đậm đặc).

Bột hoặc bánh đông khô màu trắng.

LPD Title: Trastuzumals/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)
LPD date: 25 Mar 2024
Country: Vietnam
Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

4. CHỈ ĐỊNH

Ung thư vú

Ung thư vú di căn

Trazimera được chỉ định để điều trị cho các bệnh nhân trưởng thành mắc bệnh ung thư vú di căn (metastatic breast cancer - MBC) có HER2 dương tính:

- dưới dạng liệu pháp đơn trị liệu để điều trị cho những bệnh nhân đã từng dùng ít nhất hai phác đồ hóa trị cho bệnh ung thư di căn. Hóa trị trước đó phải bao gồm ít nhất một thuốc nhóm anthracycline và một thuốc nhóm taxane trừ khi bệnh nhân không phù hợp với những liệu pháp này. Các bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính cũng phải thất bại với liệu pháp nội tiết, trừ khi bệnh nhân không phù hợp với những liệu pháp này.
- kết hợp với paclitaxel để điều trị cho các bệnh nhân chưa dùng hóa trị để điều trị bệnh ung thư di căn và cho những người không phù hợp với thuốc nhóm anthracycline.
- kết hợp với docetaxel để điều trị cho các bệnh nhân chưa dùng hóa trị để điều trị bệnh ung thư di căn.
- kết hợp với một thuốc ức chế aromatase để điều trị cho các bệnh nhân đã mãn kinh mắc
- MBC có thụ thể nội tiết dương tính, trước đây chưa được điều trị bằng trastuzumab.

Ung thư vú giai đoạn sớm

Trazimera được chỉ định để điều trị cho các bệnh nhân trưởng thành mắc bệnh ung thư vú giai đoạn sớm (early breast cancer - EBC) có HER2 dương tính:

- sau khi phẫu thuật, hóa trị (tân bổ trợ hoặc bổ trợ) và xạ trị (nếu áp dụng) (xem mục 13).
- sau khi hóa trị bổ trợ bằng doxorubicin và cyclophosphamide, kết hợp với paclitaxel hoặc docetaxel.
- kết hợp với hóa trị bổ trợ bao gồm docetaxel và carboplatin.
- kết hợp với hóa trị tân bổ trợ sau đó là liệu pháp Trazimera bổ trợ, để điều trị bệnh tại chỗ tiến xa (kể cả viêm) hoặc khối u có đường kính > 2 cm (xem các mục 7 và 13).

Chỉ nên sử dụng Trazimera ở các bệnh nhân mắc bệnh ung thư vú di căn hoặc giai đoạn sớm mà khối u có sự biểu hiện quá mức HER2 hoặc khuếch đại gen HER2 được xác định bởi một xét nghiệm chính xác và đã được thẩm định (xem các mục 7 và 13).

Ung thư dạ dày di căn

Trazimera kết hợp với capecitabine hoặc 5-fluorouracil và cisplatin được chỉ định để điều trị cho các bệnh nhân trưởng thành mắc bệnh ung thư biểu mô tuyến ở dạ dày hoặc vùng nối dạ

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)
LPD date: 25 Mar 2024
Country: Vietnam
Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

dày-thực quản di căn có HER2 dương tính chưa từng được điều trị chống ung thư trước đây cho bệnh ung thư di căn.

Chỉ nên sử dụng Trazimera ở các bệnh nhân mắc bệnh ung thư dạ dày di căn (metastatic gastric cancer - MGC) mà khối u có sự biểu hiện quá mức HER2 được định nghĩa là IHC2+ và có kết quả SISH hoặc FISH khẳng định, hoặc IHC3+. Cần sử dụng các phương pháp xét nghiệm chính xác và đã được thẩm định (xem các mục 7 và 13).

5. LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Xét nghiệm HER2 là bắt buộc trước khi tiến hành trị liệu (xem các mục 7 và 13). Điều trị bằng Trazimera chỉ nên được khởi trị bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong việc cho dùng hóa trị gây độc tế bào (xem mục 7) và chỉ nên được cho dùng bởi nhân viên y tế.

Dạng bào chế dùng đường tĩnh mạch Trazimera không được dự định để dùng dưới da và chỉ nên dùng bằng cách truyền tĩnh mạch.

Để tránh sai sót khi dùng thuốc, điều quan trọng là kiểm tra nhãn lọ để đảm bảo rằng thuốc đang được chuẩn bị và cho dùng là Trazimera (trastuzumab) và không phải Kadcyla (trastuzumab emtansine).

Liều dùng

Ung thư vú di căn

Lịch ba tuần một lần

Liều tấn công ban đầu được khuyến nghị là 8 mg/kg cân nặng. Liều duy trì được khuyến nghị ở các khoảng thời gian ba tuần một lần là 6 mg/kg cân nặng, bắt đầu ba tuần sau khi dùng liều tấn công.

Lịch hàng tuần

Liều tấn công ban đầu được khuyến nghị là 4 mg/kg cân nặng. Liều duy trì hàng tuần được khuyến nghị là 2 mg/kg cân nặng, bắt đầu một tuần sau liều tấn công.

Cho dùng kết hợp với paclitaxel hoặc docetaxel

Trong các thử nghiệm then chốt (H0648g, M77001), paclitaxel hoặc docetaxel đã được dùng vào ngày sau ngày dùng liều trastuzumab đầu tiên (để biết liều dùng, xem thông tin kê toa của paclitaxel hoặc docetaxel) và ngay sau các liều trastuzumab tiếp theo nếu liều trastuzumab trước đó được dung nạp tốt.

Dùng kết hợp với một thuốc ức chế aromatase

Trong thử nghiệm then chốt (BO16216) trastuzumab và anastrozole đã được dùng từ ngày 1. Không có hạn chế nào về tương quan giữa thời gian dùng của trastuzumab và anastrozole (để biết liều dùng, xem thông tin kê toa của anastrozole hoặc các thuốc ức chế aromatase khác).

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)
LPD date: 25 Mar 2024
Country: Vietnam
Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

Ứng thư vú giai đoạn sớm

Lịch ba tuần một lần và hàng tuần

Khi dùng phác đồ ba tuần một lần, liều tấn công ban đầu được khuyến nghị của Trazimera là 8 mg/kg cân nặng. Liều duy trì được khuyến nghị của Trazimera ở các khoảng thời gian ba tuần một lần là 6 mg/kg cân nặng, bắt đầu ba tuần sau khi dùng liều tấn công.

Khi dùng phác đồ hàng tuần (liều tấn công ban đầu là 4 mg/kg sau đó đến 2 mg/kg mỗi tuần) dùng đồng thời với paclitaxel sau khi hóa trị bằng doxorubicin và cyclophosphamide.

Xem mục 13 để biết cách định lượng liều kết hợp với hóa trị.

Ứng thư da dày di căn

Lịch ba tuần một lần

Liều tấn công ban đầu được khuyến nghị là 8 mg/kg cân nặng. Liều duy trì được khuyến nghị ở các khoảng thời gian ba tuần một lần là 6 mg/kg cân nặng, bắt đầu ba tuần sau khi dùng liều tấn công.

Ứng thư vú và ứng thư da dày

Thời gian điều trị

Nên điều trị bằng Trazimera cho các bệnh nhân mắc MBC hoặc MGC cho đến khi bệnh tiến triển. Nên điều trị bằng Trazimera cho các bệnh nhân mắc EBC trong 1 năm hoặc cho đến khi tái phát bệnh, tùy theo thời điểm nào đến trước; không khuyến nghị kéo dài thời gian điều trị EBC hơn một năm (xem mục 13).

Giảm liều

Việc giảm liều trastuzumab không được thực hiện trong các thử nghiệm lâm sàng. Bệnh nhân có thể tiếp tục điều trị trong các thời kỳ ức chế tùy xương đo hóa trị có khả năng hồi phục nhưng cần được theo dõi cẩn thận xem có biến chứng giảm bạch cầu trung tính trong thời gian này hay không. Tham khảo thông tin kê toa của paclitaxel, docetaxel hoặc thuốc ức chế aromatase để biết thông tin về mức giảm liều hoặc thời gian trì hoãn dùng thuốc.

Nếu tỷ lệ phần trăm phân suất tổng máu thất trái (left ventricular ejection fraction - LVEF) giảm xuống ≥ 10 điểm so với lần khám ban đầu VÀ xuống dưới 50%, cần tạm ngừng điều trị và tiến hành đánh giá lại LVEF trong vòng khoảng 3 tuần. Nếu LVEF không cải thiện, hoặc giảm thêm, hoặc nếu phát triển tình trạng suy tim sung huyết (congestive heart failure - CHF) có triệu chứng thì cần đặc biệt cân nhắc ngưng dùng Trazimera, trừ khi lợi ích đối với bệnh nhân cụ thể được thấy là lớn hơn nguy cơ. Tất cả những bệnh nhân đó cần được giới thiệu đến bác sĩ tim mạch để đánh giá và theo dõi.

Bỏ lỡ liều

Nếu bệnh nhân đã bỏ lỡ một liều Trazimera trong vòng một tuần trở xuống, thì nên cho dùng liều duy trì thông thường (phác đồ hàng tuần: 2 mg/kg; phác đồ ba tuần một lần: 6 mg/kg) càng sớm càng tốt. Không chờ cho đến chu kỳ kế tiếp theo kế hoạch. Nên cho dùng các liều duy trì tiếp theo 7 ngày hoặc 21 ngày sau đó theo phác đồ hàng tuần hoặc theo phác đồ ba tuần một lần.

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)
LPD date: 25 Mar 2024
Country: Vietnam
Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

Nếu bệnh nhân đã bỏ lỡ một liều Trazimera quá một tuần, cần cho dùng lại liều tấn công Trazimera trong khoảng 90 phút (phác đồ hàng tuần: 4 mg/kg; phác đồ ba tuần một lần: 8 mg/kg) càng sớm càng tốt. Nên cho dùng các liều duy trì tiếp theo của Trazimera (phác đồ hàng tuần: 2 mg/kg; phác đồ ba tuần một lần: 6 mg/kg) 7 ngày sau đó theo phác đồ hàng tuần hoặc 21 ngày sau đó theo phác đồ ba tuần một lần.

Các nhóm đối tượng đặc biệt

Chưa tiến hành các nghiên cứu dược động học chuyên biệt ở người cao tuổi và người bị suy giảm chức năng thận hoặc gan. Trong một phân tích dược động học nhóm đối tượng, tuổi tác và tình trạng suy giảm chức năng thận không cho thấy có ảnh hưởng lên sự phân bố trastuzumab.

Nhóm bệnh nhân nhi

Không có ứng dụng nào của Trazimera trong nhóm bệnh nhân nhi.

Cách dùng

Trazimera là thuốc để sử dụng qua tĩnh mạch. Liều tấn công cần được cho dùng bằng cách truyền tĩnh mạch trong 90 phút. Không dùng bằng cách tiêm nhanh hoặc trong thời gian ngắn qua tĩnh mạch. Dung dịch truyền tĩnh mạch Trazimera cần được cho dùng bởi một chuyên gia y tế sẵn sàng xử trí tình trạng sốc phản vệ và có sẵn bộ dụng cụ cấp cứu. Cần quan sát bệnh nhân trong ít nhất sáu giờ sau khi bắt đầu lần truyền đầu tiên và trong hai giờ sau khi bắt đầu các lần truyền tiếp theo xem có các triệu chứng như sốt và ớn lạnh hoặc triệu chứng liên quan đến tiêm truyền hay không (xem các mục 7 và 11). Ngừng hoặc giảm tốc độ truyền có thể giúp kiểm soát những triệu chứng này. Có thể tiếp tục truyền lại khi triệu chứng dịu đi.

Nếu liều tấn công ban đầu được dung nạp tốt, có thể cho dùng các liều kế tiếp bằng cách truyền trong 30 phút.

Để biết hướng dẫn cách hoàn nguyên dạng bảo chế dùng đường tĩnh mạch Trazimera trước khi dùng, xem mục 19.

6. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với trastuzumab, protein chuột hoặc với bất kỳ thành phần tá dược nào liệt kê ở mục 2.
- Khó thở nặng khi nghỉ ngơi do các biến chứng của bệnh ác tính tiến xa hoặc đòi hỏi liệu pháp oxy bổ sung.

7. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Khả năng truy xuất nguồn gốc

Để cải thiện khả năng truy xuất nguồn gốc của các dược phẩm sinh học, tên thương mại và số lô của sản phẩm được cho dùng phải được ghi chép rõ ràng.

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)

LPD date: 25 Mar 2024

Country: Vietnam

Reference EAF SPC date: 04 Feb 2020

Xét nghiệm HER2 phải được thực hiện ở một phòng thí nghiệm chuyên môn hóa có thể đảm bảo các quy trình xét nghiệm được thẩm định đầy đủ (xem mục 13).

Hiện không có dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng về việc tái điều trị cho các bệnh nhân trước đây đã dùng trastuzumab trong điều trị bổ trợ.

Rối loạn chức năng tim

Lưu ý chung

Các bệnh nhân được điều trị bằng Trazimera bị tăng nguy cơ phát triển CHF (Loại II-IV theo phân loại của Hội Tim mạch New York [New York Heart Association - NYHA]) hoặc rối loạn chức năng tim không có triệu chứng. Những biến cố này đã được quan sát thấy ở bệnh nhân dùng liệu pháp trastuzumab đơn độc hoặc kết hợp với paclitaxel hoặc docetaxel, đặc biệt là sau khi hóa trị có chứa thuốc nhóm anthracycline (doxorubicin hoặc epirubicin). Những biến cố này có thể ở mức từ vừa đến nặng và đã có trường hợp tử vong (xem mục 11). Ngoài ra, cần thận trọng trong khi điều trị cho các bệnh nhân bị tăng nguy cơ về tim, ví dụ: tăng huyết áp, bệnh động mạch vành đã được ghi nhận, CHF, LVEF < 55%, tuổi cao.

Tất cả các bệnh nhân thích hợp để điều trị bằng Trazimera, nhưng đặc biệt là những người đã tiếp xúc trước đây với thuốc nhóm anthracycline và cyclophosphamide (AC), cần được thực hiện đánh giá tim ở lần khám ban đầu bao gồm bệnh sử và khám thể chất, điện tâm đồ (electrocardiogram - ECG), siêu âm tim và/hoặc chụp xạ hình kiểu nhiều cổng (multigated acquisition - MUGA) hoặc chụp cộng hưởng từ. Theo dõi có thể giúp xác định những bệnh nhân phát triển tình trạng rối loạn chức năng tim. Cần lặp lại các đánh giá tim, giống như thực hiện ở lần khám ban đầu, 3 tháng một lần trong quá trình điều trị và 6 tháng một lần sau khi ngưng điều trị cho đến 24 tháng từ khi cho dùng Trazimera lần cuối cùng. Cần tiến hành đánh giá cẩn thận nguy cơ so với lợi ích trước khi quyết định điều trị bằng Trazimera.

Trastuzumab có thể tồn tại trong tuần hoàn đến tối đa 7 tháng sau khi ngưng điều trị dựa theo phân tích dược động học nhóm đối tượng với toàn bộ dữ liệu có sẵn (xem mục 14). Những bệnh nhân dùng thuốc nhóm anthracycline sau khi ngưng dùng trastuzumab có thể tăng nguy cơ bị rối loạn chức năng tim. Nếu có thể, bác sĩ cần tránh điều trị bằng thuốc nhóm anthracycline cho đến 7 tháng sau khi ngưng dùng trastuzumab. Nếu sử dụng thuốc nhóm anthracycline, cần theo dõi cẩn thận chức năng tim của bệnh nhân.

Nên cân nhắc đánh giá tim chính thức ở các bệnh nhân có mối lo ngại về tim mạch sau khi khám sàng lọc ban đầu. Cần theo dõi chức năng tim trong quá trình điều trị ở tất cả bệnh nhân (ví dụ: 12 tuần một lần). Theo dõi có thể giúp xác định những bệnh nhân phát triển tình trạng rối loạn chức năng tim. Các bệnh nhân phát triển tình trạng rối loạn chức năng tim không có triệu chứng có thể hưởng lợi từ việc theo dõi thường xuyên hơn (ví dụ: 6-8 tuần một lần). Nếu bệnh nhân bị giảm liên tục chức năng thất trái, nhưng vẫn không có triệu chứng, bác sĩ nên cân nhắc ngưng điều trị nếu chưa thấy lợi ích lâm sàng nào của liệu pháp trastuzumab.

Tính an toàn của việc dùng liên tục hoặc tiếp tục dùng lại trastuzumab ở các bệnh nhân bị rối loạn chức năng tim chưa được nghiên cứu tiến cứu. Nếu tỷ lệ phần trăm LVEF giảm xuống ≥ 10 điểm so với lần khám cơ bản VÀ xuống dưới 50%, cần tạm ngưng điều trị và tiến hành đánh giá lại LVEF trong vòng khoảng 3 tuần. Nếu LVEF không cải thiện, hoặc

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)
LPD date: 25 Mar 2024
Country: Vietnam
Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

giảm thêm, hoặc phát triển CHF có triệu chứng thì cần đặc biệt cân nhắc ngưng dùng trastuzumab, trừ khi lợi ích đối với bệnh nhân cụ thể được thấy là lớn hơn nguy cơ. Tất cả những bệnh nhân đó cần được giới thiệu đến bác sĩ tim mạch để đánh giá và theo dõi.

Nếu tình trạng suy tim có triệu chứng phát triển trong khi điều trị bằng Trazimera, cần điều trị bằng các thuốc thường quy để điều trị CHF. Hầu hết bệnh nhân đã phát triển CHF hoặc rối loạn chức năng tim không có triệu chứng trong các thử nghiệm then chốt đã có cải thiện khi điều trị CHF bằng liệu pháp thường quy gồm có một thuốc ức chế men chuyển angiotensin (angiotensin-converting enzyme - ACE) hoặc một thuốc chặn thụ thể angiotensin (angiotensin receptor blocker - ARB) và một thuốc chặn beta. Phần lớn bệnh nhân có triệu chứng tim và có bằng chứng về lợi ích lâm sàng từ việc điều trị bằng trastuzumab đã tiếp tục điều trị mà không có thêm biến cố tim trên lâm sàng.

Ứng thư và di căn

Không được cho dùng kết hợp đồng thời Trazimera và các thuốc nhóm anthracycline trong trường hợp mắc MBC.

Bệnh nhân mắc MBC trước đây đã dùng thuốc nhóm anthracycline cũng có nguy cơ rối loạn chức năng tim khi điều trị bằng Trazimera, mặc dù nguy cơ này thấp hơn so với khi sử dụng đồng thời Trazimera và thuốc nhóm anthracycline.

Ứng thư và giai đoạn sớm

Đối với các bệnh nhân EBC, cần lập lại các đánh giá tim, giống như thực hiện ở lần khám ban đầu, 3 tháng một lần trong quá trình điều trị và 6 tháng một lần sau khi ngưng điều trị cho đến 24 tháng từ khi dùng Trazimera lần cuối cùng. Khuyến nghị theo dõi thêm ở các bệnh nhân dùng liệu pháp có chứa thuốc nhóm anthracycline, và nên theo dõi hàng năm cho tới 5 năm từ khi cho dùng Trazimera lần cuối cùng, hoặc lâu hơn nếu quan sát thấy LVEF giảm liên tục.

Các bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim (myocardial infarction - MI), đau thắt ngực cần điều trị y tế, tiền sử hoặc hiện đang mắc CHF (Loại II-IV theo NYHA), LVEF < 55%, bệnh cơ tim khác, loạn nhịp tim cần điều trị y tế, bệnh van tim có ý nghĩa lâm sàng, tăng huyết áp được kiểm soát kém (tăng huyết áp được kiểm soát bằng biện pháp điều trị y tế thường quy phù hợp), và tràn dịch màng ngoài tim ảnh hưởng huyết động đã được loại trừ khỏi các thử nghiệm then chốt điều trị bổ trợ và tân bổ trợ cho bệnh nhân EBC bằng trastuzumab và do đó không thể khuyến nghị điều trị ở những bệnh nhân này.

Điều trị bổ trợ

Không được dùng kết hợp đồng thời Trazimera và các thuốc nhóm anthracycline trong trường hợp điều trị bổ trợ.

Ở các bệnh nhân mắc EBC, đã quan sát thấy tình trạng tăng tỷ lệ mắc mới các biến cố tim có triệu chứng và không có triệu chứng khi dùng trastuzumab sau hóa trị có chứa thuốc nhóm anthracycline so với dùng cùng với phác đồ không có thuốc nhóm anthracycline là docetaxel và carboplatin và mức tăng rõ ràng hơn khi trastuzumab được dùng đồng thời với thuốc nhóm taxane so với khi được dùng tuần tự với thuốc nhóm taxane. Bất kể sử dụng phác đồ nào, hầu hết các biến cố tim có triệu chứng đã xảy ra trong vòng 18 tháng đầu tiên. Ở một

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)

LPD date: 25 Mar 2024

Country: Vietnam

Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

trong 3 nghiên cứu then chốt đã được tiến hành trong đó có thời gian theo dõi trung vị là 5,5 năm (BCIRG006), đã quan sát thấy tình trạng tăng liên tục về tỷ lệ tích lũy các biến cố tim hoặc LEVF có triệu chứng ở các bệnh nhân đã dùng trastuzumab đồng thời với một thuốc nhóm taxane sau khi điều trị bằng thuốc nhóm anthracycline lên đến 2,37% so với khoảng 1% ở hai nhánh so sánh (thuốc nhóm anthracycline kết hợp với cyclophosphamide sau đó đến thuốc nhóm taxane và thuốc nhóm taxane, carboplatin và trastuzumab).

Các yếu tố nguy cơ xuất hiện biến cố tim được xác định trong bốn nghiên cứu hỗ trợ lớn bao gồm tuổi cao (> 50 tuổi), LVEF thấp (< 55%) ở lần khám ban đầu, trước hoặc sau khi tiến hành điều trị bằng paclitaxel, giảm LVEF 10-15 điểm, và sử dụng trước đó hoặc đồng thời các dược phẩm chống tăng huyết áp. Ở các bệnh nhân dùng trastuzumab sau khi hoàn tất hóa trị hỗ trợ, nguy cơ rối loạn chức năng tim có liên quan đến liều tích lũy cao hơn của thuốc nhóm anthracycline được dùng trước khi tiến hành dùng trastuzumab và chỉ số khối cơ thể (body mass index - BMI) > 25 kg/m².

Điều trị tân bổ trợ-hỗ trợ

Ở các bệnh nhân mắc EBC đủ tiêu chuẩn để điều trị tân bổ trợ-hỗ trợ, chỉ nên sử dụng đồng thời Trazimera với các thuốc nhóm anthracycline ở bệnh nhân chưa từng hóa trị và chỉ với phác đồ thuốc nhóm anthracycline liều thấp, tức là liều tích lũy tối đa của doxorubicin là 180 mg/m² hoặc epirubicin là 360 mg/m².

Nếu bệnh nhân đã được điều trị đồng thời với một liệu trình trọn vẹn gồm các thuốc nhóm anthracycline liều thấp và Trazimera trong trường hợp điều trị tân bổ trợ thì không nên dùng thêm hóa trị gây độc tế bào sau phẫu thuật. Trong các tình huống khác, quyết định về sự cần thiết nhận thêm hóa trị gây độc tế bào được xác định dựa theo các yếu tố riêng lẻ.

Kinh nghiệm về việc dùng đồng thời trastuzumab với các phác đồ thuốc nhóm anthracycline liều thấp hiện chỉ giới hạn ở hai thử nghiệm (MO16432 và BO22227).

Trong thử nghiệm then chốt MO16432, trastuzumab đã được dùng đồng thời với hóa trị tân bổ trợ có chứa ba chu kỳ doxorubicin (liều tích lũy là 180 mg/m²).

Tỷ lệ mắc mới tình trạng rối loạn chức năng tim có triệu chứng là 1,7% trong nhánh dùng trastuzumab.

Trong thử nghiệm then chốt BO22227, trastuzumab đã được dùng đồng thời với hóa trị tân bổ trợ có chứa bốn chu kỳ epirubicin (liều tích lũy là 300 mg/m²); ở thời gian theo dõi trung vị vượt quá 70 tháng, tỷ lệ mắc mới tình trạng suy tim/suy tim sung huyết là 0,3% trong nhánh dùng trastuzumab đường tĩnh mạch.

Có ít kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân trên 65 tuổi.

Các phản ứng liên quan đến tiêm truyền (IRR) và quá mẫn

Các phản ứng liên quan đến tiêm truyền (infusion-related reaction - IRR) nghiêm trọng xảy ra khi truyền trastuzumab bao gồm khó thở, hạ huyết áp, thở khò khè, tăng huyết áp, co thắt phế quản, nhịp tim nhanh trên thất, giảm độ bão hòa oxy, sốc phản vệ, trụy hô hấp, ban mẩn ngứa và phù mạch đã được báo cáo (xem mục 11). Có thể cần cho dùng thuốc chuẩn bị để giảm nguy cơ xảy ra những biến cố này. Phần lớn các biến cố này xảy ra trong quá trình

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)
LPD date: 25 Mar 2024
Country: Vietnam
Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

hoặc trong vòng 2,5 giờ từ khi bắt đầu lần truyền đầu tiên. Nếu xảy ra phản ứng liên quan đến tiêm truyền thì cần ngưng truyền hoặc giảm tốc độ truyền và theo dõi bệnh nhân cho đến khi hết tất cả các triệu chứng quan sát được (xem mục 5). Có thể điều trị những triệu chứng này bằng thuốc giảm đau/hạ sốt như meperidine hoặc paracetamol, hoặc một thuốc kháng histamine như diphenhydramine. Phần lớn các bệnh nhân đã hết triệu chứng và sau đó đã nhận thêm các lần truyền trastuzumab tiếp theo. Các phản ứng nghiêm trọng đã được điều trị thành công bằng liệu pháp hỗ trợ như liệu pháp oxy, thuốc chủ vận beta và corticosteroid. Trong các trường hợp hiếm gặp, những phản ứng này có liên quan đến tổng thể các biến cố lâm sàng với kết cục gây tử vong. Các bệnh nhân bị khó thở khi nghỉ ngơi do các biến chứng của bệnh ác tính tiến triển và các bệnh mắc kèm có thể tăng nguy cơ xảy ra phản ứng liên quan đến tiêm truyền gây tử vong. Do đó, không được điều trị bằng trastuzumab cho những bệnh nhân này (xem mục 6).

Cũng đã có báo cáo về việc có cải thiện ban đầu sau đó là tình trạng xấu đi trên lâm sàng và các phản ứng muộn kèm theo tình trạng xấu đi nhanh trên lâm sàng. Đã xảy ra các trường hợp tử vong trong vòng nhiều giờ và cho đến một tuần sau khi truyền thuốc. Ở những trường hợp rất hiếm gặp, các bệnh nhân đã khởi phát triệu chứng liên quan đến tiêm truyền và triệu chứng về phổi hơn sáu giờ sau khi bắt đầu truyền trastuzumab. Cần cảnh báo cho bệnh nhân về khả năng xảy ra khởi phát muộn như vậy và hướng dẫn cho bệnh nhân liên hệ với bác sĩ nếu xảy ra triệu chứng.

Các biến cố phổi

Các biến cố phổi nặng đã được báo cáo khi sử dụng trastuzumab sau khi thuốc lưu hành (xem mục 11). Những biến cố này đôi khi gây tử vong. Ngoài ra, đã có báo cáo về các trường hợp bệnh phổi kẽ bao gồm thâm nhiễm phổi, hội chứng suy hô hấp cấp, viêm phổi do nhiễm trùng, viêm phổi không do nhiễm trùng, tràn dịch màng phổi, trụy hô hấp, phù phổi cấp và suy hô hấp. Các yếu tố nguy cơ liên quan đến bệnh phổi kẽ bao gồm điều trị trước đây hoặc đồng thời với các liệu pháp chống ung thư khác được biết là có liên quan đến bệnh phổi kẽ như các thuốc nhóm taxane, gemcitabine, vinorelbine và xạ trị. Những biến cố này có thể xảy ra như một phần của phản ứng liên quan đến tiêm truyền hoặc với sự khởi phát chậm. Các bệnh nhân bị khó thở khi nghỉ ngơi do các biến chứng của bệnh ác tính tiến triển và các bệnh mắc kèm có thể tăng nguy cơ xảy ra các biến cố phổi. Do đó, không được điều trị bằng trastuzumab cho những bệnh nhân này (xem mục 6). Cần thận trọng đối với bệnh viêm phổi không do nhiễm trùng, đặc biệt là ở những bệnh nhân đang được điều trị đồng thời bằng các thuốc nhóm taxane.

8. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có khả năng sinh sản

Cần tư vấn cho phụ nữ có khả năng sinh sản sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong khi điều trị bằng Trazimera và trong 7 tháng sau khi kết thúc điều trị (xem mục 14).

Mang thai

Các nghiên cứu về khả năng sinh sản đã được tiến hành ở khi đười đơi ở các liều gấp tới 25 lần liều duy trì hàng tuần ở người là 2 mg/kg dạng bào chế trastuzumab dùng đường tĩnh mạch và đã cho thấy không có bằng chứng suy giảm khả năng sinh sản hoặc gây hại cho bào

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)

LPD date: 25 Mar 2024

Country: Vietnam

Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

thai. Đã quan sát thấy hiện tượng truyền trastuzumab qua nhau thai trong giai đoạn đầu (ngày 20-50 của thai kỳ) và cuối (ngày 120-150 của thai kỳ) của quá trình phát triển bào thai. Chưa biết rõ liệu trastuzumab có thể ảnh hưởng lên khả năng sinh sản hay không. Vì các nghiên cứu về khả năng sinh sản trên động vật không phải lúc nào cũng dự đoán được đáp ứng trên người, nên tránh sử dụng trastuzumab trong thời kỳ mang thai trừ khi lợi ích tiềm tàng đối với người mẹ cao hơn nguy cơ tiềm tàng đối với thai nhi.

Sau khi thuốc lưu hành, các trường hợp suy giảm sự phát triển và/hoặc chức năng thận của thai nhi liên quan đến chứng ít dịch ối, một số trường hợp liên quan đến tình trạng giảm sản phổi gây tử vong ở thai nhi, đã được báo cáo ở phụ nữ mang thai dùng trastuzumab. Những phụ nữ có thai cần được tư vấn về khả năng gây hại cho thai nhi. Nếu một phụ nữ mang thai được điều trị bằng trastuzumab hoặc nếu một bệnh nhân có thai trong khi dùng trastuzumab hoặc trong vòng 7 tháng sau liều trastuzumab cuối cùng thì cần phải theo dõi chặt chẽ bởi một nhóm đa ngành.

Cho con bú

Một nghiên cứu được tiến hành ở khi nuôi dài đang cho con bú ở các liều gấp 25 lần liều duy trì hàng tuần ở người là 2 mg/kg trastuzumab dùng đường tĩnh mạch đã cho thấy rằng trastuzumab được tiết vào sữa mẹ. Sự hiện diện của trastuzumab trong huyết thanh của khi con bú mẹ không đi kèm với bất kỳ tác dụng bất lợi nào lên sự tăng trưởng hoặc phát triển của chúng từ khi sinh đến 1 tháng tuổi. Chưa rõ trastuzumab có tiết vào sữa mẹ ở người hay không. Vì IgG1 ở người được tiết vào sữa mẹ ở người, và không rõ khả năng gây hại cho trẻ nhũ nhi, nên phụ nữ không được cho con bú trong khi điều trị bằng Trazimera và trong 7 tháng sau liều cuối cùng.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu về khả năng sinh sản.

9. ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Trazimera có thể có ảnh hưởng nhẹ lên khả năng lái xe và vận hành máy móc (xem mục 11). Nên tư vấn cho các bệnh nhân gặp phải triệu chứng liên quan đến tiêm truyền (xem mục 7) không nên lái xe và vận hành máy móc cho đến khi triệu chứng dịu đi.

10. TƯƠNG TÁC VÀ TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Chưa có nghiên cứu chính thức nào về tương tác thuốc được tiến hành. Chưa quan sát thấy tương tác có ý nghĩa lâm sàng giữa trastuzumab và các thuốc dùng đồng thời được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng.

Ảnh hưởng của trastuzumab lên được đồng học của các thuốc chống ung thư khác

Dữ liệu được đồng học từ các nghiên cứu BOI5935 và M77004 ở phụ nữ mắc MBC có HER2 dương tính cho thấy rằng mức độ phơi nhiễm với paclitaxel và doxorubicin (và các chất chuyển hoá chính của chúng là 6- α hydroxyl-paclitaxel, POH, và doxorubicinol, DOL) không bị thay đổi khi có mặt trastuzumab (liều tấn công lần lượt là 8 mg/kg hoặc 4 mg/kg dùng đường tĩnh mạch sau đó là liều 6 mg/kg dùng đường tĩnh mạch 3 tuần một lần hoặc 2

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)

LPD date: 25 Mar 2024

Country: Vietnam

Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

mg/kg dùng đường tĩnh mạch mỗi tuần một lần). Tuy nhiên, trastuzumab có thể làm tăng mức độ phơi nhiễm tổng thể của một chất chuyển hoá của doxorubicin (7-deoxy-13 dihydro-doxorubicinone, D7D). Không rõ hoạt tính sinh học của D7D và ảnh hưởng lâm sàng của sự tăng chất chuyển hoá này.

Dữ liệu từ nghiên cứu JP16003, một nghiên cứu đơn nhánh của trastuzumab (liều tấn công 4 mg/kg dùng đường tĩnh mạch và liều hàng tuần 2 mg/kg dùng đường tĩnh mạch) và docetaxel (liều 60 mg/m² dùng đường tĩnh mạch) ở phụ nữ Nhật mắc MBC có HER2 dương tính, cho thấy rằng cho dùng đồng thời trastuzumab không ảnh hưởng lên được động học liều đơn của docetaxel. Nghiên cứu JP19959 là một nghiên cứu phụ của BO18255 (ToGA) được thực hiện ở các bệnh nhân nam và nữ người Nhật mắc bệnh ung thư dạ dày tiến triển nhằm nghiên cứu được động học của capecitabine và cisplatin khi được sử dụng kết hợp hoặc không kết hợp với trastuzumab. Kết quả của nghiên cứu phụ này cho thấy rằng mức độ phơi nhiễm với các chất chuyển hoá có hoạt tính sinh học (ví dụ: 5-FU) của capecitabine không bị ảnh hưởng bởi việc sử dụng đồng thời cisplatin hoặc bởi việc sử dụng đồng thời cisplatin kết hợp với trastuzumab. Tuy nhiên, bản thân capecitabine cho thấy nồng độ cao hơn và thời gian bán thải dài hơn khi kết hợp với trastuzumab. Dữ liệu cũng cho thấy rằng được động học của cisplatin không bị ảnh hưởng bởi việc sử dụng đồng thời capecitabine hoặc bởi việc sử dụng đồng thời capecitabine kết hợp với trastuzumab.

Dữ liệu được động học từ nghiên cứu H4613g/GO01305 ở các bệnh nhân mắc bệnh ung thư di căn hoặc tại chỗ tiến xa không thể phẫu thuật có HER2 dương tính cho thấy rằng trastuzumab không có ảnh hưởng lên được động học của carboplatin.

Ảnh hưởng của các thuốc chống ung thư lên được động học của trastuzumab

Bằng cách so sánh nồng độ mô phỏng của trastuzumab trong huyết thanh sau khi đơn trị liệu bằng trastuzumab (liều tấn công 4 mg/kg/liều mỗi tuần một lần 2 mg/kg dùng đường tĩnh mạch) và nồng độ quan sát được trong huyết thanh ở phụ nữ Nhật mắc MBC có HER2 dương tính (nghiên cứu JP16003), không tìm thấy bằng chứng về ảnh hưởng được động học của việc dùng đồng thời docetaxel lên được động học của trastuzumab.

So sánh kết quả được động học từ hai nghiên cứu Pha II (BO15935 và M77004) và một nghiên cứu Pha III (H0648g) trong đó các bệnh nhân được điều trị đồng thời bằng trastuzumab và paclitaxel và hai nghiên cứu Pha II trong đó trastuzumab được cho dùng dưới dạng đơn trị liệu (W016229 và MO16982), ở phụ nữ mắc MBC có HER2 dương tính cho thấy rằng nồng độ đáy trung bình và riêng lẻ của trastuzumab trong huyết thanh thay đổi trong và giữa các nghiên cứu nhưng không có ảnh hưởng rõ ràng của việc dùng đồng thời paclitaxel lên được động học của trastuzumab. So sánh dữ liệu được động học của trastuzumab từ nghiên cứu M77004 trong đó phụ nữ mắc MBC có HER2 dương tính đã được điều trị đồng thời bằng trastuzumab, paclitaxel và doxorubicin với dữ liệu được động học của trastuzumab trong các nghiên cứu mà trastuzumab được cho dùng dưới dạng đơn trị liệu (H0649g) hoặc kết hợp với thuốc nhóm anthracycline cộng với cyclophosphamide hoặc paclitaxel (nghiên cứu H0648g), cho thấy không có ảnh hưởng của doxorubicin và paclitaxel lên được động học của trastuzumab.

Dữ liệu được động học từ nghiên cứu H4613g/GO01305 cho thấy rằng carboplatin không có ảnh hưởng lên được động học của trastuzumab.

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)
LPD date: 25 Mar 2024
Country: Vietnam
Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

Việc dùng đồng thời anastrozole không có dấu hiệu ảnh hưởng lên dược động học của trastuzumab.

Tương kỵ

Không được trộn lẫn hoặc pha loãng dược phẩm này với các dược phẩm khác ngoại trừ các dược phẩm được đề cập trong mục 19.

Không được pha loãng dược phẩm này bằng các dung dịch glucose.

11. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt tính an toàn

Trong số các phản ứng bất lợi nghiêm trọng và/hoặc thường gặp nhất được báo cáo khi sử dụng trastuzumab (các dạng bào chế dùng đường tĩnh mạch và dưới da) cho đến nay là rối loạn chức năng tim, phản ứng liên quan đến tiêm truyền, độc tính huyết học (cụ thể là giảm bạch cầu trung tính), nhiễm trùng và các phản ứng bất lợi về phổi.

Bảng danh sách các phản ứng bất lợi

Trong mục này, các phân loại tần suất sau đây đã được sử dụng: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), chưa rõ (chưa thể ước tính từ dữ liệu sẵn có). Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Bảng 1 trình bày các phản ứng bất lợi đã được báo cáo liên quan đến việc sử dụng trastuzumab dùng đường tĩnh mạch đơn độc hoặc kết hợp với hóa trị trong các thử nghiệm lâm sàng then chốt và sau khi thuốc lưu hành.

Tất cả các thuật ngữ được đưa vào là dựa theo tỷ lệ phần trăm cao nhất được thấy trong các thử nghiệm lâm sàng then chốt. Ngoài ra, các thuật ngữ được báo cáo sau khi thuốc lưu hành được bao gồm trong Bảng 1.

Bảng 1 Các tác dụng không mong muốn được báo cáo với trastuzumab dùng đường tĩnh mạch ở dạng đơn trị liệu hoặc kết hợp với hóa trị trong các thử nghiệm lâm sàng then chốt (N=8386) và sau khi thuốc lưu hành

Phân loại hệ cơ quan	Phản ứng bất lợi	Tần suất
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Nhiễm trùng	Rất thường gặp
	Viêm mũi hầu	Rất thường gặp
	Nhiễm trùng huyết giảm bạch cầu trung tính	Thường gặp
	Viêm bàng quang	Thường gặp
	Zona	Thường gặp
	Cúm	Thường gặp
	Viêm xoang	Thường gặp
	Nhiễm trùng da	Thường gặp
	Viêm mũi	Thường gặp
	Nhiễm trùng đường hô hấp trên	Thường gặp

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)

LPD date: 25 Mar 2024

Country: Vietnam

Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

Phân loại hệ cơ quan	Phản ứng bất lợi	Tần suất
	Nhiễm trùng đường tiết niệu	Thường gặp
	Viêm quầng	Thường gặp
	Viêm tế bào	Thường gặp
	Viêm họng	Thường gặp
	Nhiễm trùng huyết	Ít gặp
U lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp)	U ác tính tiến triển	Chưa rõ
	U tiến triển	Chưa rõ
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Sốt giảm bạch cầu trung tính	Rất thường gặp
	Thiếu máu	Rất thường gặp
	Giảm bạch cầu trung tính	Rất thường gặp
	Giảm số lượng bạch cầu/giảm bạch cầu	Rất thường gặp
	Giảm tiểu cầu	Rất thường gặp
	Giảm prothrombin huyết	Chưa rõ
	Giảm tiểu cầu miễn dịch	Chưa rõ
Rối loạn hệ miễn dịch	Quá mẫn	Thường gặp
	[†] Phản ứng phản vệ	Chưa rõ
	[†] Sốc phản vệ	Chưa rõ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Tăng cân/sụt cân	Rất thường gặp
	Chán ăn	Rất thường gặp
	Hội chứng ly giải khối u	Chưa rõ
	Tăng kali máu	Chưa rõ
Rối loạn tâm thần	Mất ngủ	Rất thường gặp
	Lo âu	Thường gặp
	Trầm cảm	Thường gặp
	Suy nghĩ bất thường	Thường gặp
Rối loạn hệ thần kinh	[†] Run rẩy	Rất thường gặp
	Chóng mặt	Rất thường gặp
	Đau đầu	Rất thường gặp
	Dị cảm	Rất thường gặp
	Loạn vị giác	Rất thường gặp
	Bệnh thần kinh ngoại biên	Thường gặp
	Tăng trương lực cơ	Thường gặp
	Buồn ngủ	Thường gặp
	Mất điều hòa (thất điều)	Thường gặp
	Liệt nhẹ	Hiếm gặp
	Phù não	Chưa rõ
Rối loạn mắt	Viêm kết mạc	Rất thường gặp
	Tăng tiết nước mắt	Rất thường gặp
	Khô mắt	Thường gặp
	Phù gai thị	Chưa rõ
	Xuất huyết võng mạc	Chưa rõ
Rối loạn tai và tai trong	Điếc	Ít gặp
Rối loạn tim	[†] Huyết áp giảm	Rất thường gặp
	[†] Huyết áp tăng	Rất thường gặp
	[†] Nhịp tim không đều	Rất thường gặp
	[†] Đánh trống ngực	Rất thường gặp
	[†] Cuồng động tim	Rất thường gặp
	Giảm phân suất tống máu [*]	Rất thường gặp
	[†] Suy tim (sưng huyết)	Thường gặp
	^{††} Nhịp tim nhanh trên thất	Thường gặp

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)

LPD date: 25 Mar 2024

Country: Vietnam

Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

Phân loại hệ cơ quan	Phản ứng bất lợi	Tần suất
	Bệnh cơ tim	Thường gặp
	Tràn dịch màng ngoài tim	Ít gặp
	Sốc tim	Chưa rõ
	Viêm màng ngoài tim	Chưa rõ
	Nhịp tim chậm	Chưa rõ
	Có nhịp ngựa phi	Chưa rõ
Rối loạn mạch máu	Nóng bừng	Rất thường gặp
	[†] Hạ huyết áp	Thường gặp
	Giãn mạch	Thường gặp
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	[†] Thở khó khè	Rất thường gặp
	[†] Khó thở	Rất thường gặp
	Ho	Rất thường gặp
	Chảy máu cam	Rất thường gặp
	Sổ mũi	Rất thường gặp
	[†] Viêm phổi do nhiễm trùng	Thường gặp
	Hen suyễn	Thường gặp
	Rối loạn phổi	Thường gặp
	[†] Tràn dịch màng phổi	Thường gặp
	Viêm phổi không do nhiễm trùng	Hiếm gặp
	[†] Xơ hóa phổi	Chưa rõ
	[†] Trụy hô hấp	Chưa rõ
	[†] Suy hô hấp	Chưa rõ
	[†] Thâm nhiễm phổi	Chưa rõ
	[†] Phù phổi cấp	Chưa rõ
	[†] Hội chứng suy hô hấp cấp	Chưa rõ
	[†] Cơ thất phế quản	Chưa rõ
	[†] Giảm oxy huyết	Chưa rõ
	[†] Giảm độ bão hòa oxy	Chưa rõ
	Phù thanh quản	Chưa rõ
	Khó thở khi nằm	Chưa rõ
	Phù phổi	Chưa rõ
	Bệnh phổi kẽ	Chưa rõ
Rối loạn tiêu hóa	Tiêu chảy	Rất thường gặp
	Nôn	Rất thường gặp
	Buồn nôn	Rất thường gặp
	[†] Sưng môi	Rất thường gặp
	Đau bụng	Rất thường gặp
	Khó tiêu	Rất thường gặp
	Táo bón	Rất thường gặp
	Viêm dạ dày	Rất thường gặp
	Trĩ	Thường gặp
	Khô miệng	Thường gặp
	Tổn thương tế bào gan	Thường gặp
Rối loạn gan mật	Viêm gan	Thường gặp
	Gan đau khi ấn	Thường gặp
	Vàng da	Hiếm gặp
	Suy gan	Chưa rõ
Rối loạn da và mô dưới da	Hồng ban	Rất thường gặp
	Phát ban	Rất thường gặp
	[†] Sưng mắt	Rất thường gặp
	Rụng tóc	Rất thường gặp

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)

LPD date: 25 Mar 2024

Country: Vietnam

Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

Phân loại hệ cơ quan	Phản ứng bất lợi	Tần suất
	Rối loạn móng	Rất thường gặp
	Hội chứng đỏ da và dị cảm lòng bàn tay-bàn chân	Rất thường gặp
	Mụn trứng cá	Thường gặp
	Da khô	Thường gặp
	Bầm máu	Thường gặp
	Tăng tiết mồ hôi	Thường gặp
	Ban dạng dát sần	Thường gặp
	Ngứa	Thường gặp
	Gãy móng	Thường gặp
	Viêm da	Thường gặp
	Ban mày đay	Ít gặp
	Phù mạch	Chưa rõ
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Đau khớp	Rất thường gặp
	Căng cơ	Rất thường gặp
	Đau cơ	Rất thường gặp
	Viêm khớp	Thường gặp
	Đau lưng	Thường gặp
	Đau xương	Thường gặp
	Cơ thất cơ	Thường gặp
	Đau cổ	Thường gặp
	Đau chi	Thường gặp
Rối loạn thận và tiết niệu	Rối loạn thận	Thường gặp
	Viêm tiểu cầu thận màng	Chưa rõ
	Bệnh tiểu cầu thận	Chưa rõ
	Suy thận	Chưa rõ
Mang thai, các tình trạng chu sinh và trong thời kỳ ở cữ	Ít dịch ối	Chưa rõ
	Giảm sản thận	Chưa rõ
	Giảm sản phổi	Chưa rõ
Rối loạn hệ sinh sản và vú	Viêm vú	Thường gặp
Rối loạn chung và tình trạng tại nơi sử dụng thuốc	Suy nhược	Rất thường gặp
	Đau ngực	Rất thường gặp
	Ốn lạnh	Rất thường gặp
	Mệt mỏi	Rất thường gặp
	Triệu chứng giống cúm	Rất thường gặp
	Phản ứng liên quan đến tiêm truyền	Rất thường gặp
	Đau	Rất thường gặp
	Sốt	Rất thường gặp
	Viêm niêm mạc	Rất thường gặp
	Phù ngoại biên	Rất thường gặp
	Khó chịu	Thường gặp
	Phù	Thường gặp
Tôn thương, nhiễm độc và các biến chứng do thủ thuật	Vết bầm tím	Thường gặp

* Biểu thị các phản ứng bất lợi đã được báo cáo đi kèm với kết cục gây tử vong.

* Biểu thị các phản ứng bất lợi đã được báo cáo phần lớn có quan hệ với các phản ứng liên quan đến tiêm truyền. Không có tỷ lệ phần trăm cụ thể cho những phản ứng này.

* Đã quan sát thấy với liệu pháp kết hợp sau khi dùng các thuốc nhóm anthracycline và kết hợp với các thuốc nhóm taxane

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)

LPD date: 25 Mar 2024

Country: Vietnam

Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc

Rối loạn chức năng tim

Suy tim sung huyết (Loại II-IV theo NYHA) là phản ứng bất lợi thường gặp liên quan đến việc sử dụng trastuzumab và đã đi kèm với kết cục gây tử vong (xem mục 7). Các dấu hiệu và triệu chứng rối loạn chức năng tim như khó thở, khó thở khi nằm, ho tăng lên, phù phổi, nhịp ngựa phi S3 hoặc giảm phân suất tống máu thất, đã được quan sát thấy ở các bệnh nhân điều trị bằng trastuzumab (xem mục 7).

Trong 3 thử nghiệm lâm sàng then chốt về trastuzumab hỗ trợ được cho dùng kết hợp với hóa trị, tỷ lệ mắc mới tình trạng rối loạn chức năng tim độ 3/4 (đặc biệt là suy tim sung huyết có triệu chứng) là tương tự ở các bệnh nhân dùng hóa trị đơn độc (tức là, không dùng trastuzumab) và ở các bệnh nhân được cho dùng trastuzumab tuần tự sau một thuốc nhóm taxane (0,3-0,4%). Tỷ lệ này cao nhất ở các bệnh nhân dùng trastuzumab đồng thời với một thuốc nhóm taxane (2,0%). Trong trường hợp điều trị tân bổ trợ, còn ít kinh nghiệm về việc dùng đồng thời trastuzumab và phác đồ thuốc nhóm anthracycline liều thấp (xem mục 7).

Khi cho dùng trastuzumab sau khi hoàn tất hóa trị hỗ trợ, đã quan sát thấy tình trạng suy tim Loại III-IV theo NYHA ở 0,6% số bệnh nhân trong nhánh dùng một năm sau thời gian theo dõi trung vị là 12 tháng. Trong nghiên cứu BO16348, sau thời gian theo dõi trung vị là 8 năm, tỷ lệ mắc mới CHF nặng (Loại III và IV theo NYHA) trong nhánh điều trị bằng trastuzumab trong 1 năm là 0,8%, và tỷ lệ xảy ra rối loạn chức năng thất trái không có triệu chứng và có triệu chứng nhẹ là 4,6%.

Khả năng hồi phục của CHF nặng (được xác định là một dãy gồm ít nhất hai giá trị LVEF liên tiếp $\geq 50\%$ sau biến cố) là rõ ràng đối với 71,4% số bệnh nhân được điều trị bằng trastuzumab. Khả năng hồi phục của tình trạng rối loạn chức năng thất trái không có triệu chứng và có triệu chứng nhẹ được cho thấy ở 79,5% số bệnh nhân. Khoảng 17% các biến cố liên quan đến rối loạn chức năng tim đã xảy ra sau khi hoàn tất điều trị bằng trastuzumab.

Trong thử nghiệm then chốt về trastuzumab dùng đường tĩnh mạch để điều trị bệnh di căn, tỷ lệ mắc mới tình trạng rối loạn chức năng tim dao động từ 9% đến 12% khi được kết hợp với paclitaxel so với 1%-4% cho paclitaxel dùng đơn độc. Đối với đơn trị liệu, tỷ lệ này là từ 6%-9%. Tỷ lệ rối loạn chức năng tim cao nhất được thấy ở các bệnh nhân dùng trastuzumab đồng thời với thuốc nhóm anthracycline/cyclophosphamide (27%) và cao hơn đáng kể so với thuốc nhóm anthracycline/cyclophosphamide dùng đơn độc (7%-10%). Trong một thử nghiệm tiếp theo với việc theo dõi chức năng tim tiến cứu theo thời gian, tỷ lệ mắc mới CHF có triệu chứng là 2,2% ở các bệnh nhân dùng trastuzumab và docetaxel, so với 0% ở các bệnh nhân chỉ dùng docetaxel. Hầu hết bệnh nhân (79%) đã phát triển tình trạng rối loạn chức năng tim trong các thử nghiệm này đã cải thiện sau khi được điều trị CHF bằng liệu pháp thường quy.

Các phản ứng liên quan đến tiêm truyền, phản ứng giống dị ứng và quá mẫn

Ước tính rằng khoảng 40% số bệnh nhân được điều trị bằng trastuzumab sẽ gặp phải một số dạng phản ứng liên quan đến tiêm truyền. Tuy nhiên, phần lớn các phản ứng liên quan đến tiêm truyền có mức độ nhẹ đến vừa (hệ thống phân độ NCI-CTC) và có xu hướng xảy ra sớm hơn trong quá trình điều trị, tức là, trong các lần truyền thứ nhất, thứ hai và thứ ba và ít xảy ra hơn trong các lần truyền tiếp theo. Các phản ứng bao gồm ớn lạnh, sốt, khó thở, hạ

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)

LPD date: 25 Mar 2024

Country: Vietnam

Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

huyết áp, thở khó khê, co thắt phế quản, nhịp tim nhanh, giảm độ bão hòa oxy, trụy hô hấp, phát ban, buồn nôn, nôn và đau đầu (xem mục 7). Tỷ lệ xảy ra các phản ứng liên quan đến tiêm truyền thuốc tất cả các cấp độ khác nhau giữa các nghiên cứu tùy thuộc vào chỉ định, phương pháp thu thập dữ liệu và việc trastuzumab được dùng đồng thời với hóa trị hay dưới dạng đơn trị liệu.

Các phản ứng phản vệ nặng đòi hỏi can thiệp y tế hỗ trợ tức thời có thể xảy ra thường xuyên trong lần đầu tiên hoặc lần thứ hai truyền trastuzumab (xem mục 7) và có liên quan đến kết cục gây tử vong.

Đã quan sát thấy các phản ứng dạng sốc phản vệ ở các trường hợp riêng biệt.

Độc tính huyết học

Sốt giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu trung tính xảy ra rất thường xuyên. Chưa rõ tần suất xảy ra tình trạng giảm prothrombin trong máu. Nguy cơ giảm bạch cầu trung tính có thể tăng nhẹ khi trastuzumab được dùng kết hợp với docetaxel sau hóa trị bằng thuốc nhóm anthracycline.

Các biến cố phổi

Các phản ứng bất lợi nặng ở phổi xảy ra liên quan đến việc sử dụng trastuzumab và đã đi kèm với kết cục gây tử vong. Những phản ứng này bao gồm, nhưng không giới hạn ở thâm nhiễm phổi, hội chứng suy hô hấp cấp, viêm phổi do nhiễm trùng, viêm phổi không do nhiễm trùng, tràn dịch màng phổi, trụy hô hấp, phù phổi cấp và suy hô hấp (xem mục 7).

Tính sinh miễn dịch

Trong nghiên cứu điều trị tân hỗ trợ-hỗ trợ cho EBC (BO22227), ở thời gian theo dõi trung vị vượt quá 70 tháng, 10,1% (30/296) bệnh nhân được điều trị bằng trastuzumab dùng đường tĩnh mạch đã phát triển kháng thể kháng trastuzumab. Đã phát hiện thấy các kháng thể trung hòa kháng trastuzumab trong các mẫu sau lần khám ban đầu ở 2 trong số 30 bệnh nhân trong nhánh dùng trastuzumab qua tĩnh mạch.

Chưa rõ mối liên quan lâm sàng của những kháng thể này. Sự hiện diện của kháng thể kháng trastuzumab không có ảnh hưởng lên được động học, hiệu lực (được xác định bằng Đáp ứng toàn diện về mặt bệnh lý [pathological Complete Response - pCR] và thời gian sống không có biến cố [event free survival - EFS]) và tính an toàn được xác định bằng sự xuất hiện các phản ứng liên quan đến việc cho dùng thuốc (administration related reaction - ARR) của trastuzumab dùng đường tĩnh mạch.

Không có dữ liệu về tính sinh miễn dịch cho trastuzumab ở bệnh ung thư dạ dày.

12. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có kinh nghiệm với việc dùng quá liều trong các thử nghiệm lâm sàng ở người. Các liều đơn trastuzumab riêng lẻ trên 10 mg/kg chưa được dùng trong các thử nghiệm lâm sàng; liều duy trì là 10 mg/kg dùng 3 tuần một lần sau liều tấn công là 8 mg/kg đã được nghiên cứu trong một thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân mắc bệnh ung thư dạ dày di căn. Các liều cho đến mức này được dung nạp tốt.

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)
LPD date: 25 Mar 2024
Country: Vietnam
Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống ung thư, kháng thể đơn dòng, mã ATC: L01XC03.

Trastuzumab là một kháng thể IgG1 đơn dòng nhân tính hóa tái tổ hợp kháng thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì ở người 2 (human epidermal growth factor receptor 2 - HER2). Sự biểu hiện quá mức HER2 được quan sát thấy ở 20%-30% số ca ung thư vú nguyên phát. Các nghiên cứu về tỷ lệ HER2 dương tính ở bệnh ung thư dạ dày (gastric cancer - GC) sử dụng phương pháp hoá mô miễn dịch (immunohistochemistry - IHC) và kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (fluorescence *in situ* hybridization - FISH) hoặc kỹ thuật lai gắn chất màu tại chỗ (chromogenic *in situ* hybridization - CISH) đã cho thấy rằng có sự khác nhau lớn về tỷ lệ HER2 dương tính dao động từ 6,8% đến 34,0% đối với IHC và 7,1% đến 42,6% đối với FISH. Các nghiên cứu cho thấy rằng những bệnh nhân ung thư vú có khối u biểu hiện quá mức HER2 có thời gian sống không bệnh bị rút ngắn so với những bệnh nhân có khối u không biểu hiện quá mức HER2. Vùng ngoại bào của thụ thể (ECD, p105) có thể rơi vào dòng máu và được đo trong các mẫu huyết thanh.

Cơ chế tác dụng

Trastuzumab gắn kết bằng ái lực và độ đặc hiệu cao với vùng phụ IV, một vùng cần màng của vùng ngoại bào của HER2. Sự gắn kết của trastuzumab với HER2 ức chế sự phát tín hiệu của HER2 không phụ thuộc vào phối tử và ngăn ngừa sự phân cắt phân giải protein của vùng ngoại bào, một cơ chế kích hoạt của HER2. Kết quả là trong cả các xét nghiệm *in vitro* và trên động vật, trastuzumab đã cho thấy tác dụng làm ức chế sự tăng sinh của các tế bào khối u ở người biểu hiện quá mức HER2. Ngoài ra, trastuzumab là một chất trung gian mạnh của độc tính tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity - ADCC). *In vitro*, ADCC qua trung gian trastuzumab đã cho thấy là ưu tiên tác dụng trên các tế bào ung thư biểu hiện quá mức HER2 so với các tế bào ung thư không biểu hiện quá mức HER2.

Phát hiện sự biểu hiện quá mức HER2 và sự khuếch đại gen HER2

Phát hiện sự biểu hiện quá mức HER2 và sự khuếch đại gen HER2 ở bệnh ung thư vú
Chỉ nên sử dụng trastuzumab ở các bệnh nhân mà khối u của họ có sự biểu hiện quá mức HER2 hoặc sự khuếch đại gen HER2 theo xác định bởi một xét nghiệm chính xác và đã được phê chuẩn. Cần phát hiện sự biểu hiện quá mức HER2 bằng một đánh giá dựa trên hoá mô miễn dịch (IHC) cho các cụm khối u cố định (xem mục 7). Cần phát hiện sự khuếch đại gen HER2 bằng kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) hoặc kỹ thuật lai gắn chất màu tại chỗ (CISH) cho các cụm khối u cố định. Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn điều trị bằng Trazimera nếu họ cho thấy sự biểu hiện quá mức HER2 mạnh như mô tả bằng điểm số 3+ bởi IHC hoặc kết quả FISH hoặc CISH dương tính.

Để đảm bảo kết quả chính xác và có khả năng tái lập, xét nghiệm phải được thực hiện trong một phòng thí nghiệm chuyên biệt có thể đảm bảo các quy trình xét nghiệm được thẩm định một cách thích hợp.

Hệ thống tính điểm được khuyến nghị để đánh giá các mô hình nhuộm IHC là như nêu trong Bảng 2:

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)
LPD date: 25 Mar 2024
Country: Vietnam
Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

Bảng 2 Hệ thống tính điểm được khuyến nghị để đánh giá các mô hình nhuộm ICH ở bệnh ung thư vú

Điểm	Mô hình nhuộm	Đánh giá sự biểu hiện quá mức HER2
0	Không quan sát thấy sự nhuộm hoặc quan sát thấy sự nhuộm màng ở < 10% số tế bào khối u	Âm tính
1+	Phát hiện sự nhuộm màng mờ/vừa đủ nhận thấy ở > 10% số tế bào khối u. Các tế bào chỉ được nhuộm ở một phần màng.	Âm tính
2+	Phát hiện sự nhuộm màng toàn bộ từ yếu đến trung bình ở > 10% số tế bào khối u.	Không rõ ràng
3+	Phát hiện sự nhuộm màng toàn bộ ở mức mạnh ở > 10% số tế bào khối u.	Dương tính

Nhìn chung, FISH được coi là dương tính nếu tỷ số giữa số bản sao gen HER2 trên tế bào khối u với số bản sao nhiễm sắc thể 17 là lớn hơn hoặc bằng 2, hoặc nếu có nhiều hơn 4 bản sao của gen HER2 trên tế bào khối u nếu không sử dụng đối chứng là nhiễm sắc thể 17.

Nhìn chung, CISH được coi là dương tính nếu có nhiều hơn 5 bản sao của gen HER2 trên nhân trong nhiều hơn 50% số tế bào khối u.

Để biết hướng dẫn đầy đủ về cách thực hiện và diễn giải xét nghiệm, vui lòng tham khảo tờ hướng dẫn sử dụng của các xét nghiệm FISH và CISH đã được phê chuẩn. Cũng có thể áp dụng các khuyến nghị chính thức về xét nghiệm HER2.

Đối với bất kỳ phương pháp nào khác có thể được sử dụng để đánh giá sự biểu hiện protein hoặc gen HER2, chỉ nên tiến hành các phân tích bởi các phòng thí nghiệm hiện đại có thể thực hiện thỏa đáng các phương pháp đã được phê chuẩn. Những phương pháp đó phải thật chính xác và đúng đủ để cho thấy sự biểu hiện quá mức của HER2 và phải có khả năng phân biệt giữa sự biểu hiện HER2 trung bình (đồng dư với 2+) và mạnh (đồng dư với 3+).

Phát hiện sự biểu hiện quá mức HER2 và sự khuếch đại gen HER2 ở bệnh ung thư dạ dày
Chỉ được sử dụng xét nghiệm chính xác và đã được phê chuẩn để phát hiện sự biểu hiện quá mức HER2 hoặc sự khuếch đại gen HER2. ICH được khuyến nghị làm phương pháp xét nghiệm đầu tiên và trong các trường hợp mà tình trạng khuếch đại gen HER2 cũng được yêu cầu, phải áp dụng kỹ thuật lai tăng cường bạc tại chỗ (silver-enhanced *in situ* hybridization - SISH) hoặc FISH. Tuy nhiên, khuyến nghị sử dụng công nghệ SISH nhằm cho phép đánh giá song song mô học và hình thái học của khối u. Để đảm bảo hiệu lực của các quy trình xét nghiệm và tạo ra kết quả chính xác và có khả năng tái lập, xét nghiệm HER2 phải được thực hiện trong một phòng xét nghiệm có đội ngũ nhân viên đã được đào tạo. Nên lấy hướng dẫn đầy đủ về cách thực hiện xét nghiệm và diễn giải kết quả từ tờ thông tin sản phẩm đi kèm với các xét nghiệm HER2 được sử dụng.

Trong thử nghiệm ToGA (BO18255), các bệnh nhân có khối u dương tính với IHC3+ hoặc FISH đã được xác định là HER2 dương tính và do đó được đưa vào thử nghiệm. Dựa theo kết quả thử nghiệm lâm sàng, các tác dụng có lợi chỉ giới hạn ở các bệnh nhân có mức biểu hiện quá mức protein HER2 cao nhất, được xác định bằng điểm số 3+ bởi IHC, hoặc điểm số 2+ bởi ICH và kết quả FISH dương tính.

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)
LPD date: 25 Mar 2024
Country: Vietnam
Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

Trong một nghiên cứu so sánh phương pháp (nghiên cứu D008548), đã quan sát thấy mức độ phù hợp cao (> 95%) cho các kỹ thuật SISH và FISH để phát hiện sự khuếch đại gen HER2 ở các bệnh nhân ung thư dạ dày.

Cần phát hiện sự biểu hiện quá mức HER2 bằng một đánh giá dựa trên hoá mô miễn dịch (IHC) cho các cụm khối u cố định; cần phát hiện sự khuếch đại gen HER2 bằng kỹ thuật lai tại chỗ sử dụng SISH hoặc FISH trên các cụm khối u cố định.

Hệ thống tính điểm được khuyến nghị để đánh giá các mô hình nhuộm IHC là như nêu trong Bảng 3:

Bảng 3 Hệ thống tính điểm được khuyến nghị để đánh giá các mô hình nhuộm ICH ở bệnh ung thư dạ dày

Điểm	Mẫu phần thuật - mô hình nhuộm	Mẫu sinh thiết - mô hình nhuộm	Đánh giá sự biểu hiện quá mức HER2
0	Không có phản ứng hoặc phản ứng màng ở < 10% số tế bào khối u	Không có phản ứng hoặc phản ứng màng ở bất kỳ tế bào khối u nào	Âm tính
1+	Phản ứng màng mờ/vừa đủ nhận thấy ở > 10% số tế bào khối u; các tế bào chỉ phản ứng ở một phần màng	Cụm tế bào khối u với phản ứng màng mờ/vừa đủ nhận thấy bất kể tỷ lệ phần trăm số tế bào khối u được nhuộm	Âm tính
2+	Phản ứng màng toàn bộ, đầy bên hoặc bên ở mức yếu đến trung bình ở ≥ 10% số tế bào khối u	Cụm tế bào khối u với phản ứng màng toàn bộ, đầy bên hoặc bên ở mức yếu đến trung bình bất kể tỷ lệ phần trăm số tế bào khối u được nhuộm	Không rõ ràng
3+	Phản ứng màng toàn bộ, đầy bên hoặc bên ở mức mạnh ở ≥ 10% số tế bào khối u	Cụm tế bào khối u với phản ứng màng toàn bộ, đầy bên hoặc bên ở mức mạnh bất kể tỷ lệ phần trăm số tế bào khối u được nhuộm	Dương tính

Nhìn chung, SISH hoặc FISH được coi là dương tính nếu tỷ số giữa số bản sao gen HER2 trên tế bào khối u với số bản sao nhiễm sắc thể 17 là lớn hơn hoặc bằng 2.

Tính hiệu quả và tính an toàn lâm sàng

Ung thư vú di căn

Trastuzumab đã được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng dưới dạng đơn trị liệu cho các bệnh nhân mắc MBC có khối u biểu hiện quá mức HER2 và những người đã thất bại khi điều trị bằng một hoặc nhiều phác đồ hóa trị cho bệnh di căn của họ (trastuzumab đơn độc).

Trastuzumab cũng đã được sử dụng kết hợp với paclitaxel hoặc docetaxel để điều trị cho các bệnh nhân chưa được nhận hóa trị cho bệnh di căn của họ. Các bệnh nhân trước đó đã nhận hóa trị hỗ trợ bằng thuốc nhóm anthracycline đã được điều trị bằng paclitaxel (175 mg/m² truyền trong 3 giờ) có hoặc không kết hợp với trastuzumab. Trong thử nghiệm then chốt về

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)

LPD date: 25 Mar 2024

Country: Vietnam

Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

docetaxel (100 mg/m² truyền trong 1 giờ) có hoặc không kết hợp với trastuzumab, 60% số bệnh nhân đã nhận hóa trị bổ trợ bằng thuốc nhóm anthracycline trước đó. Các bệnh nhân được điều trị bằng trastuzumab cho đến khi bệnh tiến triển.

Tính hiệu quả của trastuzumab kết hợp với paclitaxel ở các bệnh nhân không nhận thuốc nhóm anthracycline bổ trợ trước đó chưa được nghiên cứu. Tuy nhiên, trastuzumab kết hợp với docetaxel đã có hiệu quả ở các bệnh nhân dù họ có dùng thuốc nhóm anthracycline bổ trợ trước đó hay không.

Phương pháp xét nghiệm sự biểu hiện quá mức HER2 được dùng để xác định tính hợp lệ của bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng then chốt về đơn trị liệu bằng trastuzumab và trastuzumab kết hợp với paclitaxel đã sử dụng cách nhuộm hoá mô miễn dịch cho HER2 của vật liệu cố định từ các khối u vú bằng cách sử dụng các kháng thể đơn dòng của chuột CB11 và 4D5. Những mô này đã được cố định trong formaline hoặc chất định hình Bouin. Xét nghiệm nghiên cứu của thử nghiệm lâm sàng này được thực hiện tại một phòng thí nghiệm trung tâm sử dụng thang điểm từ 0 đến 3+. Các bệnh nhân được phân loại là có điểm nhuộm 2+ hoặc 3+ được thu tuyển, trong khi những người có điểm nhuộm 0 hoặc 1+ được loại trừ. Hơn 70% số bệnh nhân được thu tuyển đã có điểm biểu hiện quá mức là 3+. Dữ liệu cho thấy rằng các tác dụng có lợi lớn hơn ở những bệnh nhân có mức độ biểu hiện quá mức HER2 cao hơn (3+).

Phương pháp xét nghiệm chính được dùng để xác định HER2 dương tính trong thử nghiệm then chốt về docetaxel, có hoặc không kết hợp với trastuzumab, là hoá mô miễn dịch. Một phần nhỏ số bệnh nhân đã được xét nghiệm bằng kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (FISH). Trong thử nghiệm này, 87% số bệnh nhân tham gia mắc bệnh có IHC3+ và 95% số bệnh nhân tham gia mắc bệnh có IHC3+ và/hoặc kết quả FISH dương tính.

Định lượng liều hàng tuần ở bệnh ung thư vú di căn

Các kết quả về tính hiệu quả từ các nghiên cứu đơn trị liệu và trị liệu kết hợp được tóm tắt trong Bảng 4:

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)
 LPD date: 25 Mar 2024
 Country: Vietnam
 Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

Bảng 4 Các kết quả về tính hiệu quả từ các nghiên cứu đơn trị liệu và trị liệu kết hợp

Thông số	Đơn trị liệu	Trị liệu kết hợp			
		Trastuzumab kết hợp với paclitaxel ² N=68	Paclitaxel ² N=77	Trastuzumab kết hợp với docetaxel ³ N=92	Docetaxel ³ N=94
Tỷ lệ đáp ứng (CI 95%)	18% (13-25)	49% (36-61)	17% (9-27)	61% (50-71)	34% (25-45)
Thời gian đáp ứng trung vị (tháng) (CI 95%)	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 trung vị (tháng) (CI 95%)	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)
Thời gian sống trung vị (tháng) (CI 95%)	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 = thời gian đến khi tiến triển; "ne" biểu thị rằng không thể ước tính hoặc chưa đạt đến thời gian đó.

1. Nghiên cứu H0649g: Nhóm phụ bệnh nhân IHC3+
2. Nghiên cứu H0648g: Nhóm phụ bệnh nhân IHC3+
3. Nghiên cứu M77001: Toàn bộ nhóm phân tích (theo phân nhóm ngẫu nhiên ban đầu), kết quả 24 tháng

Điều trị kết hợp với trastuzumab và anastrozole

Trastuzumab đã được nghiên cứu kết hợp với anastrozole để điều trị bước một MBC ở các bệnh nhân đã mãn kinh biểu hiện quá mức HER2, có thụ thể nội tiết dương tính (tức là thụ thể oestrogen [oestrogen-receptor - ER] và/hoặc thụ thể progesterone [progesterone-receptor - PR]). Thời gian sống bệnh không còn tiến triển gấp đôi trong nhánh dùng trastuzumab kết hợp với anastrozole so với anastrozole (4,8 tháng so với 2,4 tháng). Đối với các thông số khác, sự cải thiện được thấy ở nhánh dùng kết hợp là tỷ lệ đáp ứng tổng thể (16,5% so với 6,7%); tỷ lệ lợi ích lâm sàng (42,7% so với 27,9%); thời gian đến khi tiến triển (4,8 tháng so với 2,4 tháng). Đối với thời gian đến khi đáp ứng và thời gian đáp ứng, không thể ghi nhận được sự khác biệt giữa các nhánh. Thời gian sống tổng thể trung vị đã được kéo dài thêm 4,6 tháng ở các bệnh nhân trong nhánh dùng kết hợp. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, tuy nhiên, hơn một nửa số bệnh nhân trong nhánh chỉ dùng anastrozole đã chuyển chéo sang phác đồ có chứa trastuzumab sau khi bệnh tiến triển.

Định lượng liều ba tuần một lần ở bệnh ung thư vú di căn

Các kết quả về tính hiệu quả từ các nghiên cứu đơn trị liệu và trị liệu kết hợp không mang tính so sánh được tóm tắt trong Bảng 5:

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)
 LPD date: 25 Mar 2024
 Country: Vietnam
 Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

Bảng 5 Các kết quả về tính hiệu quả từ các nghiên cứu đơn trị liệu và trị liệu kết hợp không mang tính so sánh

Thông số	Đơn trị liệu		Trị liệu kết hợp	
	Trastuzumab ¹ N=105	Trastuzumab ² N=72	Trastuzumab kết hợp với paclitaxel ³ N=32	Trastuzumab kết hợp với docetaxel ⁴ N=110
Tỷ lệ đáp ứng (CI 95%)	24% (15-35)	27% (14-43)	59% (41-76)	73% (63-81)
Thời gian đáp ứng trung vị (tháng) (khoảng)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
TTP trung vị (tháng) (CI 95%)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11-16)
Thời gian sống trung vị (tháng) (CI 95%)	ne	ne	ne	47,3 (32-ne)

TTP = thời gian đến khi tiến triển; "ne" biểu thị rằng không thể ước tính hoặc chưa đạt đến thời gian đó.

1. Nghiên cứu WO16229: liều tấn công là 8 mg/kg, sau đó đến lịch 6 mg/kg dùng 3 tuần một lần
2. Nghiên cứu MO16982: liều tấn công là 6 mg/kg hàng tuần x 3; sau đó đến lịch 6 mg/kg dùng 3 tuần một lần
3. Nghiên cứu BO15935
4. Nghiên cứu MO16419

Các vị trí tiến triển

Tần suất tiến triển trong gan đã giảm đáng kể ở các bệnh nhân được điều trị bằng tổ hợp trastuzumab và paclitaxel, so với paclitaxel dùng đơn độc (21,8% so với 45,7%; $p=0,004$). Nhiều bệnh nhân được điều trị bằng trastuzumab và paclitaxel đã tiến triển ở hệ thần kinh trung ương hơn so với những bệnh nhân chỉ điều trị bằng paclitaxel (12,6% so với 6,5%; $p=0,377$).

Ung thư vú giai đoạn sớm (điều trị bổ trợ)

Ung thư vú giai đoạn sớm được định nghĩa là ung thư vú xâm lấn nguyên phát không di căn. Trong trường hợp điều trị bổ trợ, trastuzumab đã được nghiên cứu trong 4 thử nghiệm chọn ngẫu nhiên, đa trung tâm lớn.

- Nghiên cứu BO16348 đã được thiết kế để so sánh một và hai năm điều trị bằng trastuzumab dùng ba tuần một lần so với quan sát ở các bệnh nhân mắc EBC có HER2 dương tính sau phẫu thuật, hóa trị và xạ trị đã thiết lập (nếu phù hợp). Ngoài ra, đã tiến hành so sánh hai năm điều trị bằng trastuzumab so với một năm điều trị bằng trastuzumab. Các bệnh nhân được chỉ định nhận trastuzumab đã dùng một liều tấn công ban đầu là 8 mg/kg, sau đó đến 6 mg/kg dùng ba tuần một lần trong một hoặc hai năm.
- Các nghiên cứu NSABP B-31 và NCCTG N9831 bao gồm phân tích chung đã được thiết kế để nghiên cứu tính hữu dụng lâm sàng của việc kết hợp điều trị bằng trastuzumab với paclitaxel sau hóa trị bằng AC, ngoài ra, nghiên cứu NCCTG N9831

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)

LPD date: 25 Mar 2024

Country: Vietnam

Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

cũng nghiên cứu việc thêm trastuzumab tuần tự vào hóa trị bằng AC→P ở các bệnh nhân mắc EBC có HER2 dương tính sau phẫu thuật.

- Nghiên cứu BCIRG 006 đã được thiết kế để nghiên cứu việc kết hợp điều trị bằng trastuzumab với docetaxel sau khi hóa trị bằng AC hoặc kết hợp với docetaxel và carboplatin ở các bệnh nhân mắc EBC có HER2 dương tính sau phẫu thuật.

Bệnh ung thư vú giai đoạn sớm trong thử nghiệm HERA chỉ giới hạn ở ung thư biểu mô tuyến vú xâm lấn, nguyên phát, có thể phẫu thuật, với các hạch nách dương tính hoặc hạch nách âm tính nếu các khối u có đường kính ít nhất 1 cm.

Trong phân tích chung của các nghiên cứu NSABP B-31 và NCCTG N9831, EBC chỉ giới hạn ở những phụ nữ bị ung thư vú có thể phẫu thuật có nguy cơ cao, được định nghĩa là HER2 dương tính và hạch bạch huyết nách dương tính hoặc HER2 dương tính và hạch bạch huyết âm tính với các đặc điểm nguy cơ cao (kích thước khối u > 1 cm và ER âm tính hoặc kích thước khối u > 2 cm, bất kể tình trạng hormon).

Trong nghiên cứu BCIRG 006, bệnh nhân mắc EBC có HER2 dương tính được định nghĩa là các bệnh nhân có hạch bạch huyết dương tính hoặc hạch âm tính nguy cơ cao không liên quan đến hạch bạch huyết (pN0), và ít nhất 1 trong số các yếu tố sau: kích thước khối u lớn hơn 2 cm, âm tính với thụ thể oestrogen và thụ thể progesterone, mô học và/hoặc nhân độ 2-3, hoặc < 35 tuổi.

Các kết quả về tính hiệu quả từ thử nghiệm BO16348 sau thời gian theo dõi trung vị là 12 tháng* và 8 năm** được tóm tắt trong Bảng 6:

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)
 LPD date: 25 Mar 2024
 Country: Vietnam
 Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

Bảng 6 Các kết quả về tính hiệu quả từ Nghiên cứu BO16348

Thông số	Theo dõi trung vị 12 tháng*		Theo dõi trung vị 8 năm**	
	Quan sát N=1693	Trastuzumab 1 năm N=1693	Quan sát N=1697***	Trastuzumab 1 năm N=1702***
Thời gian sống không bệnh				
- Số bệnh nhân có biến cố	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- Số bệnh nhân không có biến cố	1474 (87,1%)	1566 (92,5%)	1127 (66,4%)	1231 (72,3%)
Giá trị P so với quan sát	< 0,0001		< 0,0001	
Tỷ lệ hazard so với quan sát	0,54		0,76	
Thời gian sống không tái phát				
- Số bệnh nhân có biến cố	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
- Số bệnh nhân không có biến cố	1485 (87,7%)	1580 (93,3%)	1191 (70,2%)	1303 (76,6%)
Giá trị P so với quan sát	< 0,0001		< 0,0001	
Tỷ lệ hiểm nguy so với quan sát	0,51		0,73	
Thời gian sống không bệnh xa				
- Số bệnh nhân có biến cố	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
- Số bệnh nhân không có biến cố	1508 (89,1%)	1594 (94,6%)	1209 (71,2%)	1303 (76,6%)
Giá trị P so với quan sát	< 0,0001		< 0,0001	
Tỷ lệ hazard so với quan sát	0,50		0,76	
Thời gian sống tổng thể (tử vong)				
- Số bệnh nhân có biến cố	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- Số bệnh nhân không có biến cố	1653 (97,6%)	1662 (98,2%)	1347 (79,4%)	1424 (83,7%)
Giá trị P so với quan sát	0,24		0,0005	
Tỷ lệ hazard so với quan sát	0,75		0,76	

*Đồng tiêu chí đánh giá chính về DFS là 1 năm so với quan sát đã đáp ứng giới hạn thống kê định sẵn

**Phân tích cuối cùng (bao gồm chuyển chéo 52% số bệnh nhân từ nhánh quan sát sang trastuzumab)

***Có sự khác biệt về cơ mẫu tổng thể do một số lượng nhỏ bệnh nhân đã được phân nhóm ngẫu nhiên sau ngày dùng lấy dữ liệu cho phân tích theo dõi trung vị 12 tháng

Các kết quả về tính hiệu lực từ phân tích tính hiệu lực giữa kỳ đã vượt qua giới hạn thống kê định sẵn của đề cương để so sánh trastuzumab dùng 1 năm so với quan sát. Sau thời gian theo dõi trung vị là 12 tháng, tỷ lệ hazard (hazard ratio - HR) cho thời gian sống không bệnh (disease free survival - DFS) là 0,54 (CI 95% 0,44; 0,67) chuyển thành lợi ích tuyệt đối, nếu tính theo tỷ lệ sống không bệnh trong 2 năm là 7,6 điểm tỷ lệ phần trăm (85,8% so với 78,2%) có lợi cho nhánh dùng trastuzumab.

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)

LPD date: 25 Mar 2024

Country: Vietnam

Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

Một phân tích cuối cùng đã được thực hiện sau thời gian theo dõi trung vị là 8 năm, cho thấy rằng điều trị bằng trastuzumab trong 1 năm có liên quan đến mức giảm nguy cơ là 24% so với chỉ quan sát (HR=0,76; CI 95% 0,67; 0,86). Điều này chuyển thành lợi ích tuyệt đối nếu tính theo tỷ lệ còn sống không bệnh trong 8 năm là 6,4 điểm tỷ lệ phần trăm có lợi cho cách điều trị bằng trastuzumab trong 1 năm.

Trong phân tích cuối cùng này, điều trị kéo dài bằng trastuzumab trong thời gian hai năm không cho thấy thêm lợi ích hơn so với điều trị trong 1 năm [HR của DFS trong nhóm đối tượng theo phân nhóm ngẫu nhiên ban đầu (intent to treat - ITT) là 2 năm so với 1 năm=0,99 (CI 95%: 0,87; 1,13), giá trị p=0,90 và HR của OS=0,98 (0,83; 1,15); giá trị p=0,78]. Tỷ lệ rối loạn chức năng tim không có triệu chứng đã tăng lên trong nhánh điều trị 2 năm (8,1% so với 4,6% trong nhánh điều trị 1 năm). Nhiều bệnh nhân gặp phải ít nhất một biến cố bất lợi độ 3 hoặc 4 trong nhánh điều trị 2 năm (20,4%) hơn so với nhánh điều trị 1 năm (16,3%).

Trong các nghiên cứu NSABP B-31 và NCCTG N9831, trastuzumab được dùng kết hợp với paclitaxel, sau hóa trị bằng AC.

Doxorubicin và cyclophosphamide được dùng đồng thời như sau:

- tiêm nhanh doxorubicin qua tĩnh mạch, ở 60 mg/m², cho dùng 3 tuần một lần trong 4 chu kỳ.
- cyclophosphamide dùng đường tĩnh mạch, ở 600 mg/m² trong 30 phút, cho dùng 3 tuần một lần trong 4 chu kỳ.

Paclitaxel, kết hợp với trastuzumab, được dùng như sau:

- paclitaxel dùng đường tĩnh mạch - 80 mg/m² dưới dạng truyền liên tục qua tĩnh mạch, cho dùng hàng tuần trong 12 tuần.
- hoặc
- paclitaxel dùng đường tĩnh mạch - 175 mg/m² dưới dạng truyền liên tục qua tĩnh mạch, cho dùng 3 tuần một lần trong 4 chu kỳ (ngày 1 của mỗi chu kỳ).

Các kết quả về tính hiệu quả từ phân tích chung của các thử nghiệm NSABP B-31 và NCCTG 9831 tại thời điểm phân tích xác định DFS^a được tóm tắt trong Bảng 7. Thời gian theo dõi trung vị là 1,8 năm đối với các bệnh nhân trong nhánh AC→P và 2,0 năm đối với các bệnh nhân trong nhánh AC→PH.

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)
 LPD date: 25 Mar 2024
 Country: Vietnam
 Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

Bảng 7 Tóm tắt các kết quả về tính an toàn từ phân tích chung của các thử nghiệm NSABP B-31 và NCCTG N9831 tại thời điểm phân tích xác định DFS*

Thông số	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Tỷ lệ hiểm nguy so với AC→P (CI 95%) Giá trị p
Thời gian sống không bệnh Số bệnh nhân có biến cố (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001
Tái phát xa Số bệnh nhân có biến cố	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p < 0,0001
Tử vong (biến cố OS) Số bệnh nhân có biến cố	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p=0,014**

A: doxorubicin; C: cyclophosphamide; P: paclitaxel; H: trastuzumab

*Tại thời gian theo dõi trung vị là 1,8 năm đối với các bệnh nhân trong nhánh AC→P và 2,0 năm đối với các bệnh nhân trong nhánh AC→PH

**Giá trị p cho OS không vượt qua giới hạn thống kê định sẵn để so sánh AC→PH so với AC→P

Đối với tiêu chí đánh giá chính, DFS, việc thêm trastuzumab vào hóa trị bằng paclitaxel đã cho kết quả giảm 52% nguy cơ tái phát bệnh. Tỷ lệ hazard chuyển thành lợi ích tuyệt đối, nếu tính theo tỷ lệ sống không bệnh trong 3 năm ước tính là 11,8 điểm tỷ lệ phần trăm (87,2% so với 75,4%) có lợi cho nhánh AC→PH (trastuzumab).

Tại thời điểm cập nhật tính an toàn sau thời gian theo dõi trung vị là 3,5-3,8 năm, một phân tích về DFS đã tái xác nhận cường độ của lợi ích cho thấy trong phân tích xác định DFS. Bất kể chuyển chéo sang trastuzumab trong nhánh đối chứng, việc thêm trastuzumab vào hóa trị bằng paclitaxel đã cho kết quả giảm 52% nguy cơ tái phát bệnh. Việc thêm trastuzumab vào hóa trị bằng paclitaxel cũng cho kết quả giảm 37% nguy cơ tử vong.

Phân tích cuối cùng theo kế hoạch từ trước về OS từ phân tích chung của các nghiên cứu NSABP B-31 và NCCTG N9831 đã được thực hiện khi đã xảy ra 707 ca tử vong (thời gian theo dõi trung vị là 8,3 năm trong nhóm AC→PH). Điều trị bằng AC→PH cho kết quả cải thiện có ý nghĩa thống kê về OS so với AC→P (HR phân tầng=0,64; CI 95% [0,55; 0,74]; giá trị p trong kiểm định thứ hạng log < 0,0001). Ở 8 năm, tỷ lệ còn sống được ước tính là 86,9% trong nhánh AC→PH và 79,4% trong nhánh AC→P, và lợi ích tuyệt đối là 7,4% (CI 95%: 4,9%; 10,0%).

Các kết quả OS cuối cùng từ phân tích chung của các nghiên cứu NSABP B-31 và NCCTG N9831 được tóm tắt trong Bảng 8 dưới đây:

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)

LPD date: 25 Mar 2024

Country: Vietnam

Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

Bảng 8 Phân tích thời gian sống tổng thể cuối cùng từ phân tích chung của các thử nghiệm NSABP B-31 và NCCTG N9831

Thông số	AC→P (N=2032)	AC→PH (N=2031)	Giá trị p so với AC→P	Tỷ lệ hiểm nguy so với AC→P (CI 95%)
Tử vong (biến cố OS): Số bệnh nhân có biến cố (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

A: doxorubicin; C: cyclophosphamide; P: paclitaxel; H: trastuzumab

Phân tích DFS cũng được thực hiện khi phân tích OS cuối cùng từ phân tích chung của các nghiên cứu NSABP B-31 và NCCTG N9831. Các kết quả phân tích DFS cập nhật (HR phân tầng=0,61; CI 95% [0,54; 0,69]) đã cho thấy lợi ích về DFS tương tự so với phân tích xác định DFS chính, bất kể 24,8% số bệnh nhân trong nhánh AC→P đã chuyển chéo sang nhận trastuzumab. Ở 8 năm, tỷ lệ sống không bệnh được ước tính là 77,2% (CI 95%: 75,4; 79,1) trong nhánh AC→PH, lợi ích tuyệt đối là 11,8% so với nhánh AC→P.

Trong nghiên cứu BCIRG 006, trastuzumab đã được dùng kết hợp với docetaxel, sau hóa trị bằng AC (AC→DH) hoặc kết hợp với docetaxel và carboplatin (DCarbH).

Docetaxel được dùng như sau:

- docetaxel dùng đường tĩnh mạch - 100 mg/m² truyền qua tĩnh mạch trong 1 giờ, dùng 3 tuần một lần trong 4 chu kỳ (ngày 2 của chu kỳ đầu tiên dùng docetaxel, sau đó là ngày 1 của mỗi chu kỳ tiếp theo)

hoặc

- docetaxel dùng đường tĩnh mạch - 75 mg/m² truyền qua tĩnh mạch trong 1 giờ, dùng 3 tuần một lần trong 6 chu kỳ (ngày 2 của chu kỳ 1, sau đó là ngày 1 của mỗi chu kỳ tiếp theo)

sau đó đến:

- carboplatin – tại AUC mục tiêu=6 mg/mL/phút được cho dùng bằng cách truyền qua tĩnh mạch trong 30-60 phút lặp lại 3 tuần một lần trong tổng cộng sáu chu kỳ

Trastuzumab được dùng hàng tuần kết hợp với hóa trị và sau đó là 3 tuần một lần trong tổng cộng 52 tuần.

Các kết quả về tính hiệu quả từ nghiên cứu BCIRG 006 được tóm tắt trong các Bảng 9 và 10. Thời gian theo dõi trung vị là 2,9 năm trong nhánh AC→D và 3,0 năm trong mỗi nhánh AC→DH và DCarbH.

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)

LPD date: 25 Mar 2024

Country: Vietnam

Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

Bảng 9 Tóm tắt các phân tích tính hiệu quả của nghiên cứu BCIRG 006 AC→D so với AC→DH

Thông số	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Tỷ lệ hiểm nguy so với AC→D (CI 95%) Giá trị p
Thời gian sống không bệnh Số bệnh nhân có biến cố	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001
Tái phát xa Số bệnh nhân có biến cố	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p < 0,0001
Tử vong (biến cố OS) Số bệnh nhân có biến cố	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p=0,0024

AC→D = doxorubicin kết hợp với cyclophosphamide, sau đó đến docetaxel; AC→DH = doxorubicin kết hợp với cyclophosphamide, sau đó đến docetaxel kết hợp với trastuzumab; CI = khoảng tin cậy

Bảng 10 Tóm tắt các phân tích tính hiệu quả của nghiên cứu BCIRG 006 AC→D so với DCarbH

Thông số	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	Tỷ lệ hiểm nguy so với AC→D (CI 95%)
Thời gian sống không bệnh Số bệnh nhân có biến cố	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p=0,0003
Tái phát xa Số bệnh nhân có biến cố	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p=0,0008
Tử vong (biến cố OS) Số bệnh nhân có biến cố	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p=0,0182

AC→D = doxorubicin kết hợp với cyclophosphamide, sau đó đến docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatin và trastuzumab; CI = khoảng tin cậy

Trong nghiên cứu BCIRG 006 đối với các tiêu chí đánh giá chính, DFS và tỷ lệ hazard chuyển thành lợi ích tuyệt đối, nếu tính theo tỷ lệ sống không bệnh trong 3 năm ước tính là 5,8 điểm tỷ lệ phần trăm (86,7% so với 80,9%) có lợi cho nhánh AC→DH (trastuzumab) và 4,6 điểm tỷ lệ phần trăm (85,5% so với 80,9%) có lợi cho nhánh DCarbH (trastuzumab) so với AC→D.

Trong nghiên cứu BCIRG 006, 213/1075 bệnh nhân trong nhánh DCarbH (TCH), 221/1074 bệnh nhân trong nhánh AC→DH (AC→TH) và 217/1073 bệnh nhân trong nhánh AC→D (AC→T) đã có điểm tình trạng hoạt động Karnofsky ≤ 90 (80 hoặc 90). Không nhận thấy lợi ích về thời gian sống không bệnh (DFS) trong nhóm phụ bệnh nhân này (tỷ lệ hazard=1,16, CI 95% [0,73; 1,83] cho DCarbH (TCH) so với AC→D (AC→T); tỷ lệ hazard=0,97, CI 95% [0,60; 1,55] cho AC→DH (AC→TH) so với AC→D).

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)
 LPD date: 25 Mar 2024
 Country: Vietnam
 Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

Ngoài một phân tích hậu định mang tính thăm dò đã được thực hiện trên các tập dữ liệu từ phân tích chung (joint analysis - JA) của các nghiên cứu lâm sàng NSABP B-31/NCCTG N9831* và BCIRG006 kết hợp các biến cố DFS và các biến cố tim có triệu chứng và được tóm tắt trong Bảng 11:

Bảng 11 Kết quả phân tích hậu định mang tính thăm dò từ phân tích chung của các nghiên cứu lâm sàng NSABP B-31/NCCTG N9831* và BCIRG006 kết hợp các biến cố DFS và biến cố tim có triệu chứng

	AC→PH (so với AC→P) (NSABP B-31 và NCCTG N9831)*	AC→DH (so với AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (so với AC→D) (BCIRG 006)
Phân tích tính hiệu quả chính Tỷ lệ hazard của DFS (CI 95%) Giá trị p	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
Phân tích tính hiệu quả theo dõi dài hạn** Tỷ lệ hazard của DFS (CI 95%) Giá trị p	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
Phân tích hậu định mang tính giải thích với DFS và các biến cố tim có triệu chứng Theo dõi dài hạn** Tỷ lệ hazard (CI 95%)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: doxorubicin; C: cyclophosphamide; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatin; H: trastuzumab

CI = khoảng tin cậy

*Tại thời điểm phân tích xác định DFS. Thời gian theo dõi trung vị là 1,8 năm trong nhánh AC→P và 2,0 năm đối trong nhánh AC→PH

**Thời gian theo dõi trung vị dài hạn cho các nghiên cứu lâm sàng phân tích chung là 8,3 năm (khoảng: 0,1 đến 12,1) cho nhánh AC→PH và 7,9 năm (khoảng: 0,0 đến 12,2) cho nhánh AC→P; Thời gian theo dõi trung vị của quá trình theo dõi dài hạn cho nghiên cứu BCIRG 006 là 10,3 năm trong cả nhánh AC→D (khoảng: 0,0 đến 12,6) và nhánh DCarbH (khoảng: 0,0 đến 13,1) và là 10,4 năm (khoảng: 0,0 đến 12,7) trong nhánh AC→DH

Ứng thu và giai đoạn sớm (trường hợp điều trị tân bổ trợ-bổ trợ)

Đến nay, không có kết quả so sánh tính hiệu quả của trastuzumab được cho dùng cùng với hóa trị trong điều trị bổ trợ với tính hiệu quả thu được trong trường hợp điều trị tân bổ trợ/bổ trợ.

Trong điều trị tân bổ trợ-bổ trợ, nghiên cứu MO16432, một thử nghiệm phân nhóm ngẫu nhiên đa trung tâm, đã được thiết kế để nghiên cứu tính hiệu lực lâm sàng của việc dùng đồng thời trastuzumab với hóa trị tân bổ trợ bao gồm cả một thuốc nhóm anthracycline và một thuốc nhóm taxane, sau đó đến trastuzumab bổ trợ, lên đến tổng thời gian điều trị là 1 năm. Nghiên cứu này thu tuyển các bệnh nhân mắc EBC viêm hoặc tại chỗ tiến xa (Pha III) mới được chẩn đoán. Các bệnh nhân có khối u có HER2 dương tính đã được phân nhóm

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)
 LPD date: 25 Mar 2024
 Country: Vietnam
 Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

ngẫu nhiên để nhận hóa trị tân bổ trợ đồng thời với trastuzumab tân bổ trợ-bổ trợ, hoặc riêng hóa trị tân bổ trợ.

Trong nghiên cứu MO16432, trastuzumab (liều tấn công 8 mg/kg, sau đó đến liều duy trì 6 mg/kg dùng 3 tuần một lần) đã được dùng đồng thời với 10 chu kỳ hóa trị tân bổ trợ như sau:

- Doxorubicin 60 mg/m² và paclitaxel 150 mg/m², cho dùng 3 tuần một lần trong 3 chu kỳ,

sau đó đến

- Paclitaxel 175 mg/m² cho dùng 3 tuần một lần trong 4 chu kỳ,

sau đó đến

- CMF vào ngày 1 và 8, 4 tuần một lần trong 3 chu kỳ

sau đó đến

- các chu kỳ bổ sung của trastuzumab bổ trợ (đến khi hoàn tất 1 năm điều trị) sau phẫu thuật

Các kết quả về tính hiệu lực của nghiên cứu MO16432 được tóm tắt trong Bảng 12. Thời gian theo dõi trung vị trong nhánh dùng trastuzumab là 3,8 năm.

Bảng 12 Kết quả tính hiệu quả từ nghiên cứu MO16432

Thông số	Hóa trị + Trastuzumab (n=115)	Chỉ hóa trị (n=116)	
Thời gian sống không biến cố			Tỷ lệ hiểm nguy (CI 95%)
Số bệnh nhân có biến cố	46	59	0,65 (0,44; 0,96) p=0,0275
Tổng số đáp ứng toàn diện về mặt bệnh lý* (CI 95%)	40% (31,0; 49,6)	20,7% (13,7; 29,2)	p=0,0014
Thời gian sống tổng thể			Tỷ lệ hiểm nguy (CI 95%)
Số bệnh nhân có biến cố	22	33	0,59 (0,35; 1,02) p=0,0555

* được xác định là không có ung thư xâm lấn cả ở vú và hạch nách

Lợi ích tuyệt đối là 13 điểm tỷ lệ phần trăm có lợi cho nhánh dùng trastuzumab đã được ước tính theo tỷ lệ sống không biến cố trong 3 năm (65% so với 52%).

Ứng thư đa dây di căn

Trastuzumab đã được nghiên cứu trong một thử nghiệm pha III nhân mở, phân nhóm ngẫu nhiên ToGA (BO18255) kết hợp với hóa trị so với hóa trị riêng lẻ.

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)
 LPD date: 25 Mar 2024
 Country: Vietnam
 Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

Hóa trị được cho dùng như sau:

- capecitabine - 1000 mg/m² uống 2 lần một ngày trong 14 ngày, 3 tuần một lần trong 6 chu kỳ (tối ngày 1 đến sáng ngày 15 của mỗi chu kỳ)
- hoặc
- 5-fluorouracil dùng đường tĩnh mạch - 800 mg/m²/ngày dưới dạng truyền liên tục qua tĩnh mạch trong 5 ngày, cho dùng 3 tuần một lần trong 6 chu kỳ (ngày 1 đến 5 của mỗi chu kỳ)

Mỗi nhánh được dùng:

- cisplatin - 80 mg/m² dùng 3 tuần một lần trong 6 chu kỳ vào ngày 1 của mỗi chu kỳ.

Các kết quả về tính hiệu quả của nghiên cứu MBO18225 được tóm tắt trong Bảng 13:

Bảng 13 Kết quả tính hiệu quả từ nghiên cứu BO18225

Thông số	FP N=290	FP + H N=294	HR (CI 95%)	Giá trị p
Thời gian sống tổng thể, Trung vị	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Thời gian sống bệnh không tiến triển,	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Thời gian đến khi bệnh tiến triển, Trung vị theo tháng	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
Tỷ lệ đáp ứng tổng thể, %	34,5%	47,3%	1,70 ^a (1,22; 2,38)	0,0017
Thời gian đáp ứng, Trung vị tháng	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	< 0,0001

FP + H: Fluoropyrimidine/cisplatin + trastuzumab

FP: Fluoropyrimidine/cisplatin

^a Tỷ lệ chênh lệch

Các bệnh nhân đã được thu tuyển vào thử nghiệm là những người chưa được điều trị trước đó cho bệnh ung thư biểu mô tuyến dạ dày hoặc vùng nối dạ dày-thực quản tại chỗ tiến xa hoặc tái phát và/hoặc di căn không thể phẫu thuật được có HER2 dương tính không dễ điều trị bằng liệu pháp chữa khỏi. Tiêu chí đánh giá chính là thời gian sống tổng thể được xác định là thời gian từ ngày phân nhóm ngẫu nhiên đến ngày tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào. Vào thời điểm phân tích, tổng cộng 349 bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên đã tử vong: 182 bệnh nhân (62,8%) trong nhánh đối chứng và 167 bệnh nhân (56,8%) trong nhánh điều trị. Phần lớn các trường hợp tử vong là do các biến cố liên quan đến bệnh ung thư có sẵn.

Các phân tích phân nhóm hậu định cho thấy rằng các tác dụng điều trị tích cực chỉ giới hạn ở nhóm đến các khối u có mức protein HER2 cao hơn (IHC2+/FISH+ hoặc IHC3+). Thời gian sống trung vị cho nhóm biểu hiện HER2 mạnh là 11,8 tháng so với 16 tháng, HR 0,65 (CI 95% 0,51-0,83) và thời gian sống bệnh không tiến triển trung vị là 5,5 tháng so với 7,6 tháng, HR 0,64 (CI 95% 0,51-0,79) lần lượt cho FS so với FP + H. Đối với thời gian sống tổng thể, HR là 0,75 (CI 95% 0,51-1,11) trong nhóm IHC2+/FISH+ và HR là 0,58 (CI 95% 0,41-0,81) trong nhóm IHC3+/FISH+.

Trong một phân tích phân nhóm mang tính thăm dò trong thử nghiệm TOGA (BO18255), không có lợi ích rõ ràng về thời gian sống tổng thể với việc thêm trastuzumab ở các bệnh

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)

LPD date: 25 Mar 2024

Country: Vietnam

Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

nhân có điểm ECOG PS bằng 2 ở lần khám ban đầu [HR 0,96 (CI 95% 0,51-1,79)], bệnh không thể đo được [HR 1,78 (CI 95% 0,87-3,66)] và tại chỗ tiến xa [HR 1,20 (CI 95% 0,29-4,97)].

14. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học của trastuzumab đã được đánh giá trong một phân tích mô hình dược động học nhóm đối tượng sử dụng dữ liệu gộp từ 1582 đối tượng, bao gồm các bệnh nhân mắc MBC, EBC, AGC hoặc các loại khối u khác dương tính với HER2, và tình nguyện viên khỏe mạnh, trong 18 thử nghiệm Pha I, II và III dùng trastuzumab qua tĩnh mạch. Một mô hình hai ngăn với quá trình thải trừ tuyến tính và phi tuyến tính song song từ ngăn trung tâm mô tả hồ sơ nồng độ-thời gian của trastuzumab. Do sự thải trừ phi tuyến tính, tổng độ thanh thải tăng lên khi nồng độ giảm xuống. Do đó, không thể rút ra giá trị không đổi cho thời gian bán thải của trastuzumab. Giá trị $t_{1/2}$ giảm khi nồng độ giảm trong một khoảng cách liều dùng (xem Bảng 16). Các bệnh nhân mắc MBC và EBC có các thông số dược động học tương tự nhau (ví dụ: độ thanh thải [clearance - CL], thể tích ngăn trung tâm (V_c)) và mức độ phơi nhiễm ở trạng thái ổn định được dự đoán theo nhóm đối tượng (C_{min} , C_{max} và AUC). Độ thanh thải tuyến tính là 0,136 L/ngày cho MBC, 0,112 L/ngày cho EBC và 0,176 L/ngày cho AGC. Các giá trị thông số thải trừ phi tuyến tính là 8,81 mg/ngày cho tốc độ thải trừ tối đa (V_{max}) và 8,92 $\mu\text{g/mL}$ cho hằng số Michaelis-Menten (K_m) đối với các bệnh nhân mắc MBC, EBC và AGC. Thể tích ngăn trung tâm là 2,62 L đối với các bệnh nhân mắc MBC và EBC và 3,63 L đối với các bệnh nhân mắc AGC.

Trong mô hình dược động học nhóm đối tượng cuối cùng, ngoài loại khối u chính, cân nặng, aspartate aminotransferase và albumin trong huyết thanh đã được xác định là các hiệp biến có ý nghĩa thống kê ảnh hưởng đến mức độ phơi nhiễm trastuzumab. Tuy nhiên, cường độ ảnh hưởng của những hiệp biến này lên mức độ phơi nhiễm trastuzumab cho thấy rằng những hiệp biến này không có khả năng có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng lên nồng độ trastuzumab.

Các giá trị mức độ phơi nhiễm dự đoán cho dược động học nhóm đối tượng (trung vị với các phân vị phần trăm thứ 5 đến thứ 95) và các giá trị thông số dược động học ở các nồng độ có liên quan lâm sàng (C_{max} và C_{min}) đối với các bệnh nhân mắc MBC, EBC và AGC được điều trị bằng các phác đồ liều dùng 1 tuần một lần và 3 tuần một lần đã được phê duyệt được trình bày trong Bảng 14 (Chu kỳ 1), Bảng 15 (trạng thái ổn định) và Bảng 16 (Các thông số dược động học).

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)

LPD date: 25 Mar 2024

Country: Vietnam

Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

Bảng 14 Các giá trị mức độ phơi nhiễm dự đoán cho được động học nhóm đối tượng ở chu kỳ 1 (trung vị với các phân vị phần trăm thứ 5 đến thứ 95) cho các phác đồ liều dùng trastuzumab qua tĩnh mạch ở các bệnh nhân mắc MBC, EBC và AGC

Phác đồ	Loại khối u chính	N	C _{min} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-21 ngày} (µg.ngày/mL)
8 mg/kg + 6 mg/kg dùng 3 tuần một lần	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 dùng 1 tuần một lần	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)

Bảng 15 Các giá trị mức độ phơi nhiễm dự đoán cho được động học nhóm đối tượng ở trạng thái ổn định (trung vị với các phân vị phần trăm thứ 5 đến thứ 95) cho các phác đồ liều dùng trastuzumab qua tĩnh mạch ở các bệnh nhân mắc MBC, EBC và AGC

Phác đồ	Loại khối u chính	N	C _{min,ss} [*] (µg/mL)	C _{max,ss} ^{**} (µg/mL)	AUC _{ss, 0-21 ngày} (µg.ngày/mL)	Thời gian đến trạng thái ổn định ^{***} (tuần)
8 mg/kg + 6 mg/kg dùng 3 tuần một lần	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 dùng 1 tuần một lần	MBC	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1710 (581 - 2715)	12
	EBC	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1893 (1309 - 2734)	14

^{*}C_{min,ss} = C_{min} ở trạng thái ổn định

^{**}C_{max,ss} = C_{max} ở trạng thái ổn định

^{***}thời gian đến 90% trạng thái ổn định

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)
 LPD date: 25 Mar 2024
 Country: Vietnam
 Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

Bảng 16 Các giá trị thông số dược động học nhóm đối tượng dự đoán ở trạng thái ổn định cho các phác đồ liều dùng trastuzumab qua tĩnh mạch ở các bệnh nhân mắc MBC, EBC và AGC

Phác đồ	Loại khối u chính	N	Tổng CL trong khoảng từ $C_{max,ss}$ đến $C_{min,ss}$ (L/ngày)	$t_{1/2}$ trong khoảng từ $C_{max,ss}$ đến $C_{min,ss}$ (ngày)
8 mg/kg + 6 mg/kg dùng 3 tuần một lần	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 dùng 1 tuần một lần	MBC	805	0,213 - 0,259	17,2 - 20,4
	EBC	390	0,184 - 0,221	19,7 - 23,2

Rửa giải thuốc trastuzumab

Thời kỳ rửa giải trastuzumab được đánh giá sau khi cho dùng đường tĩnh mạch 1 tuần một lần hoặc 3 tuần một lần bằng cách sử dụng mô hình dược động học nhóm đối tượng. Kết quả của những mô phỏng này cho thấy rằng ít nhất 95% số bệnh nhân sẽ đạt đến nồng độ < 1 µg/mL (khoảng 3% $C_{min,ss}$, dự đoán của nhóm đối tượng hoặc rửa giải khoảng 97% thuốc) sau 7 tháng.

HER2 ECD rơi vào hệ tuần hoàn

Các phân tích mang tính thăm dò về các hiệp biến với thông tin chỉ có trong một nhóm phụ bệnh nhân cho thấy rằng các bệnh nhân có mức HER2-ECD rơi ra lớn hơn có mức thanh thải phi tuyến tính nhanh hơn (K_m thấp hơn) ($P < 0,001$). Có một mối tương quan giữa kháng nguyên rơi ra và mức SGOT/AST; phần ảnh hưởng của kháng nguyên rơi ra lên độ thanh thải có thể đã được giải thích bởi mức SGOT/AST.

Mức cơ bản của HER2-ECD rơi ra được quan sát thấy ở các bệnh nhân mắc MGC là tương đương với ở các bệnh nhân mắc MBC và EBC và không quan sát thấy ảnh hưởng rõ ràng lên độ thanh thải trastuzumab.

15. DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Không có bằng chứng về độc tính cấp hay liên quan đến đa liều trong các nghiên cứu cho tới 6 tháng, hoặc độc tính sinh sản trong các nghiên cứu về khả năng gây quái thai, khả năng sinh sản của giống cái hoặc độc tính cuối thời kỳ mang thai/khả năng truyền qua nhau thai. Trastuzumab không có độc tính trên gen.

Chưa có nghiên cứu dài hạn nào trên động vật được tiến hành để thiết lập khả năng sinh ung thư của trastuzumab, hoặc để xác định ảnh hưởng của trastuzumab lên khả năng sinh sản của giống đực.

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)

LPD date: 25 Mar 2024

Country: Vietnam

Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

16. QUY CÁCH ĐỒNG GÓI

Bột pha dung dịch đậm đặc để pha dịch truyền Trazimera 150 mg

Mỗi hộp chứa một lọ 150 mg Trastuzumab.

Bột pha dung dịch đậm đặc để pha dịch truyền Trazimera 440 mg

Mỗi hộp chứa một lọ 440 mg Trastuzumab và 1 lọ 20 mL dung môi pha tiêm (Bacteriostatic Water for Injection) chứa 1,1% benzyl alcohol.

17. HẠN DÙNG

Hạn dùng lọ thuốc bột: 48 tháng.

Hạn dùng lọ dung môi pha tiêm: 60 tháng.

Hạn dùng hộp thuốc thành phẩm: 48 tháng.

Hoàn nguyên và pha loãng vô trùng

Sau khi hoàn nguyên vô trùng bằng nước pha tiêm vô trùng (sterile water for injection), dung dịch đã hoàn nguyên ổn định về mặt vật lý và hóa học trong 48 giờ ở 2°C-8°C. Nên thải bỏ hết dung dịch đã hoàn nguyên còn lại.

Sau khi pha loãng vô trùng trong dung dịch tiêm natri clorid 9 mg/mL (0,9%), dung dịch Trazimera để truyền qua tĩnh mạch ổn định về mặt vật lý và hóa học trong túi bằng polyvinylchloride, polyethylene, polypropylene hoặc ethylene vinyl acetate hoặc chai thủy tinh đựng dịch truyền qua tĩnh mạch trong tối đa là 30 ngày ở 2°C-8°C, và 24 giờ ở nhiệt độ không vượt quá 30°C.

Dựa trên quan điểm vi sinh học, dung dịch đã hoàn nguyên và dung dịch truyền Trazimera cần được dùng ngay lập tức. Nếu không dùng ngay lập tức, thời gian và điều kiện bảo quản là trách nhiệm của người dùng và thông thường sẽ không lâu hơn 24 giờ ở 2°C-8°C, trừ khi việc hoàn nguyên và pha loãng đã được thực hiện trong điều kiện vô trùng đã được kiểm soát và xác nhận.

18. THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI BẢO QUẢN

Bảo quản trong tủ lạnh (2°C - 8°C) trong bao bì gốc, tránh ánh sáng.

Lọ thuốc chưa mở có thể bảo quản ở nhiệt độ đến 30°C trong một khoảng thời gian tối đa 3 tháng nhưng không sau ngày hết hạn ghi trên bao bì gốc. Sau khi lấy ra khỏi tủ lạnh, không được đưa Trazimera đi bảo quản lạnh trở lại. Thải bỏ khi hết thời gian 3 tháng này hoặc khi đến ngày hết hạn ghi trên lọ thuốc, tùy theo thời gian nào đến trước. Ghi lại ngày "hạn thải bỏ" vào trường ngày có trên hộp thuốc.

Để biết về điều kiện bảo quản được phẩm đã hoàn nguyên, xem các mục 17 và 19.

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)

LPD date: 25 Mar 2024

Country: Vietnam

Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

19. LƯU Ý ĐẶC BIỆT KHI LOẠI BỎ VÀ CÁC XỬ LÝ KHÁC

Trazimera được cung cấp trong các lọ dùng một lần, không gây sốt, không có chất bảo quản, vô trùng.

Phải sử dụng kỹ thuật vô trùng thích hợp cho các quy trình hoàn nguyên và pha loãng. Phải thận trọng để đảm bảo tính vô trùng của dung dịch đã pha. Vì dược phẩm này không chứa bất kỳ chất bảo quản kháng khuẩn hay chất kim khuẩn nào nên phải tuân thủ kỹ thuật vô trùng.

Pha chế, xử lý và bảo quản vô trùng

Phải đảm bảo xử lý vô trùng khi pha chế dung dịch truyền. Việc pha chế cần được:

- thực hiện trong các điều kiện vô trùng bởi nhân viên đã được đào tạo theo các nguyên tắc thực hành tốt, đặc biệt là về việc pha chế vô trùng cho các sản phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa.
- được pha chế trong tủ cấy vô trùng dòng chảy tầng hoặc tủ an toàn sinh học sử dụng các biện pháp để phòng tiêu chuẩn để xử lý an toàn các chất dùng đường tĩnh mạch.
- sau đó là bảo quản đúng cách dung dịch truyền tĩnh mạch đã pha để đảm bảo duy trì điều kiện vô trùng.

Trazimera cần được thao tác cẩn thận trong khi hoàn nguyên. Việc tạo bọt quá nhiều trong khi hoàn nguyên hoặc lắc dung dịch đã hoàn nguyên có thể gây ra vấn đề với lượng Trazimera có thể được hút từ lọ thuốc.

Không được đông lạnh dung dịch đã hoàn nguyên.

Bột pha dung dịch đậm đặc để pha dịch truyền Trazimera 150 mg

Phải sử dụng kỹ thuật vô trùng thích hợp. Mỗi lọ 150 mg Trazimera được hoàn nguyên bằng 7,2 mL nước pha tiêm vô trùng (không được cung cấp kèm theo). Cần tránh sử dụng các dung môi hoàn nguyên khác.

Việc này giúp thu được 7,4 mL dung dịch để sử dụng liều đơn, chứa khoảng 21 mg/mL trastuzumab, ở pH xấp xỉ 6,0. Mức đóng dư 4% sẽ đảm bảo có thể hút được liều 150 mg ghi trên nhãn từ mỗi lọ thuốc.

Bột pha dung dịch đậm đặc để pha dịch truyền Trazimera 440 mg

Hoàn nguyên

Mỗi lọ Trazimera 440 mg nên được hoàn nguyên với 20 mL dung môi pha tiêm (được đóng kèm), chứa 1,1% benzyl alcohol làm chất bảo quản, để tạo ra dung dịch đa liều chứa 21 mg/mL trastuzumab. Bảo quản dung dịch hoàn nguyên Trazimera ở 2°C - 8°C. Khi được hoàn nguyên với dung môi pha tiêm, loại bỏ phần Trazimera không sử dụng sau 28 ngày.

Ở những bệnh nhân đã biết quá mẫn với benzyl alcohol, hoàn nguyên Trazimera với 20 mL nước pha tiêm vô trùng (không được đóng kèm) mà không có chất bảo quản để pha thành dung dịch để sử dụng liều đơn (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). Nếu nước pha tiêm

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)

LPD date: 25 Mar 2024

Country: Vietnam

Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

vô trùng được sử dụng để hoàn nguyên, dung dịch đã pha phải được sử dụng ngay lập tức và phần dung dịch hoàn nguyên còn lại sẽ phải bỏ đi.

Việc này giúp thu được 20,6 mL dung dịch để sử dụng liều đơn, chứa khoảng 21 mg/mL trastuzumab, ở pH xấp xỉ 6,0.

Lọ Trazimera		Thể tích dung môi hoàn nguyên		Nồng độ cuối cùng
Lọ 150 mg	+	7,2 mL	=	21 mg/mL
Lọ 440 mg	+	20 mL	=	21 mg/mL

Hướng dẫn hoàn nguyên vô trùng

- 1) Sử dụng bơm tiêm vô trùng, từ từ bơm thể tích thích hợp (như ghi ở trên) dung môi hoàn nguyên vào lọ chứa Trazimera đông khô, hướng tia nước vào bánh sấy đông khô.
- 2) Xoáy tròn lọ một cách nhẹ nhàng để hỗ trợ quá trình hoàn nguyên. **KHÔNG ĐƯỢC LẮC!**

Việc sản phẩm hình thành một chút bọt sau khi hoàn nguyên là bình thường. Để yên lọ thuốc trong khoảng 5 phút. Trazimera đã hoàn nguyên tạo ra một dung dịch trong suốt không màu đến vàng nâu nhạt và bề mặt cần không nhìn thấy tiểu phân lạ.

Xác định thể tích của dung dịch cần dùng:

- dựa theo liều tấn công là 4 mg trastuzumab/kg cân nặng, hoặc liều hàng tuần sau đó là 2 mg trastuzumab/kg cân nặng:

$$\text{Thể tích (mL)} = \frac{\text{Cân nặng (kg)} \times \text{liều (4 mg/kg cho liều tấn công hoặc 2 mg/kg cho liều duy trì)}}{21 \text{ (mg/mL, nồng độ của dung dịch đã hoàn nguyên)}}$$

- dựa theo liều tấn công là 8 mg trastuzumab/kg cân nặng, hoặc liều dùng 3 tuần một lần sau đó là 6 mg trastuzumab/kg cân nặng:

$$\text{Thể tích (mL)} = \frac{\text{Cân nặng (kg)} \times \text{liều (8 mg/kg cho liều tấn công hoặc 6 mg/kg cho liều duy trì)}}{21 \text{ (mg/mL, nồng độ của dung dịch đã hoàn nguyên)}}$$

Cần hút lượng dung dịch thích hợp từ lọ thuốc và thêm vào túi hoặc chai đựng dịch truyền có chứa 250 mL dung dịch natri clorid 9 mg/mL (0,9%). Không sử dụng với các dung dịch có chứa glucose (xem mục 10). Nên nhẹ nhàng đảo ngược túi hoặc chai để trộn lẫn dung dịch nhằm tránh tạo bọt.

Cần kiểm tra bằng mắt thường các được phẩm đông ngoài đường tiêu hóa xem có tiểu phân lạ hay tình trạng đổi màu hay không trước khi sử dụng.

Không quan sát thấy tương kỵ giữa Trazimera và các túi bằng polyvinylchloride, polyethylene, polypropylene hoặc ethylene vinyl acetate hoặc với chai thủy tinh đựng dịch truyền qua tĩnh mạch.

LPD Title: Trastuzumab/150 mg & 440 mg/ powder for concentrate for solution for infusion (2nd query response for new registration)

LPD date: 25 Mar 2024

Country: Vietnam

Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

Trazimera chỉ để sử dụng một lần, vì sản phẩm này không có chất bảo quản. Thải bỏ hết được phẩm không sử dụng hoặc chất thải theo các yêu cầu của địa phương.

20. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở

21. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12, Puurs-Sint-Amands, 2870, Belgium

™ Trademark

Nếu bạn có câu hỏi y khoa về các sản phẩm dược phẩm của Pfizer Việt Nam, vui lòng truy cập trang web www.pfizermedicalinformation.vn của Bộ phận Thông tin Y khoa Pfizer, hoặc gửi qua trang web <https://pmiform.com/HCP/VN-V>.

LPD date: 25 Mar 2024

Reference EU SPC date: 04 Feb 2020

