

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Herceptin 150 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 150 mg trastuzumabi – inimesele omaseks muudetud IgG1 monoklonaalset antikeha, mis on toodetud imetaja (hiina hamstri munasari) rakususpensiooni kultuuri abil ning puhastatud afiinsus- ja ioonvahetuskromatograafia, sealhulgas viiruste inaktiveerimise ja eemaldamise spetsiifiliste protseduuride teel.

Herceptin'i valmislahus sisaldab 21 mg/ml trastuzumabi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

Valge kuni kahvatukollane lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rinnanäärmevähk

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Herceptin on näidustatud HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähi (MRV) raviks täiskasvanutel:

- monoterapiiana patsientidele, kellele on metastaatilise haiguse raviks rakendatud vähemalt kahte keemiaraviskeemi. Eelnev kemoterapia peab olema sisaldanud vähemalt ühte antratsükliini ja ühte taksaani, välja arvatud juhul, kui patsientidele on need ravimid sobimatud. Hormoonretseptor-positiivsetel patsientidel peab olema ebaõnnestunud ka hormoonravi, välja arvatud juhul, kui patsientidele on see raviviis sobimatu.
- kombinatsioonis paklitakseeliga patsientidele, kes ei ole varem metastaseerunud haiguse raviks kemoterapiat saanud ning kellele antratsükliin ei sobi.
- kombinatsioonis dotsetakseeliga patsientidele, kes ei ole varem metastaatilise haiguse raviks kemoterapiat saanud.
- kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga hormoonretseptor-positiivsetele MRV-ga menopausi järgses eas patsientidele, kellele ei ole varem trastuzumabi manustatud.

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk

Herceptin on näidustatud HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähi (VSRV) raviks täiskasvanutel:

- pärast operatiivset ravi, kemoterapiat (neoadjuvant- või adjuvantravi) ja kiiritusravi (kui on kohaldatav) (vt lõik 5.1);

- pärast adjuvantset kemoterapiat doksorubiitsiini ja tsüklofosfamiidiga kombinatsioonis paklitakseeli või dotsetakseeliga;
- kombinatsioonis adjuvantse kemoterapiaga, mis sisaldab dotsetakseeli ja karboplatiini.
- kombinatsioonis neoadjuvantse kemoterapiaga, millele järgneb adjuvantravi Herceptin'iga lokaalselt kaugelearenenud (sh põletikulise) haiguse või > 2 cm läbimõõduga kasvajate korral (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Herceptin'i tuleks kasutada ainult metastaatilise või varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel, kelle kasvajal esineb HER2 üleekspressioon või HER2 geeni amplifikatsioon, mis on kindlaks määratud täpse ja valideeritud analüüsiga (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Metastaatiline maovähk

Herceptin kombinatsioonis kapetsitabiini või 5-fluorouratsiili ja tsisplatiiniga on näidustatud mao või mao-söögitoru ühenduskoha HER2-positiivse metastaatilise adenokartsinoomiga täiskasvanud patsientide raviks, kes ei ole eelnevalt saanud vähivastast ravi metastaatilise haiguse tõttu.

Herceptin'i tuleks kasutada ainult metastaatilise maovähiga (MMV) patsientidel, kelle kasvajal esineb HER2 üleekspressioon, mida määratletakse kui IHC2+ ja kinnitavat SISH või FISH+ tulemust või IHC 3+ tulemust. Kasutama peab täpseid ja valideeritud analüüsi meetodeid (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

HER2 määramine on enne ravi alustamist kohustuslik (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Herceptin–ravi võib alustada ainult tsütotoksilise kemoterapia läbiviimise kogemustega arst (vt lõik 4.4) ja seda tohib manustada ainult tervishoiutöötaja.

Tähtis on kontrollida pakendi märgistust veendumaks, et patsiendile manustatakse õiget talle määratud ravimvormi (intravenooset või subkutaanset fikseeritud annust sisaldavat ravimvormi). Herceptin'i intravenoosne ravimvorm ei ole ette nähtud subkutaanseks manustamiseks ning seda tohib manustada ainult veeniinfusiooni teel.

Herceptin'i intravenooselt ravimvormilt subkutaansele ravimvormile ja vastupidi üleminekut kolmenädalaste intervallidega raviskeemi puhul on hinnatud uuringus MO22982 (vt lõik 4.8).

Ravimi kasutusvigade vältimiseks on tähtis kontrollida viaali etiketilt ja veenduda, et valmistatav ja manustatav ravim on Herceptin (trastuzumab), mitte Kadcyła (trastuzumabemtansiin).

Annustamine

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Kolmenädalaste intervallidega raviskeem

Soovitav esimene ehk küllastusannus on 8 mg/kg. Soovitav säilitusannus kolmenädalaste intervallide järel on 6 mg/kg, alustades kolm nädalat pärast küllastusannuse manustamist.

Iganädalane raviskeem

Herceptin'i soovitatav esimene ehk küllastusannus on 4 mg/kg. Herceptin'i soovitatav iganädalane säilitusannus on 2 mg/kg, alustades nädal pärast küllastusannuse manustamist.

Manustamine kombinatsioonis paklitakseeli või dotsetakseeliga

Määrava tähtsusega uuringutes (H0648g, M77001) manustati paklitakseeli või dotsetakseeli Herceptin'i esimesele annusele järgneval päeval (paklitakseeli või dotsetakseeli annuse kohta vt

vastavast ravimi omaduste kokkuvõttest) ja vahetult pärast Herceptin'i järgnevaid annuseid, kui patsient talus eelmist Herceptin'i annust hästi.

Manustamine kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga

Määrava tähtsusega uuringus (BO16216) manustati Herceptin'i ja anastrosooli alates esimesest päevast. Puudusid piirangud Herceptin'i ja anastrosooli manustamise suhtelisele ajastusele (anastrosooli või teiste aromataasi inhibiitorite annuse kohta vt vastavast ravimi omaduste kokkuvõttest).

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk

Kolmenädalaste intervallidega ja iganädalane raviskeem

Kolmenädalaste intervallidega raviskeemina on Herceptin'i soovitatav esimene ehk küllastusannus 8 mg/kg. Herceptin'i soovitatav säilitusannus kolmenädalaste intervallide järel on 6 mg/kg, alustades kolm nädalat pärast küllastusannuse manustamist.

Iganädalase raviskeemina (küllastusannus 4 mg/kg, millele järgneb 2 mg/kg iganädalane manustamine) koos paklitakseeliga pärast kemoteraapiat doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga.

Vt lõik 5.1 Kemoteraapiaga kombineeritud annustamine.

Metastaatiline maovähk

Kolmenädalaste intervallidega raviskeem

Soovitatav esimene ehk küllastusannus on 8 mg/kg. Soovitatav säilitusannus kolmenädalaste intervallide järel on 6 mg/kg, alustades kolm nädalat pärast küllastusannuse manustamist.

Rinnanäärmevähk ja maovähk

Ravi kestus

Metastaatilise rinnanäärmevähi või metastaatilise maovähiga patsiente tuleb Herceptin'iga ravida kuni haiguse progresseerumiseni. Varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsiente tuleb Herceptin'iga ravida 1 aasta või kuni haiguse retsidiiveerumiseni, ükskõik kumb saabub enne, ravi pikendamine VSRV korral üle ühe aasta ei ole soovitatav (vt lõik 5.1).

Annuse vähendamine

Kliiniliste uuringute käigus ei vähendatud kordagi Herceptin'i annuseid. Patsiendid võivad raviga jätkata möödivate, kemoteraapiast põhjustatud müelosupressiooniperioodide ajal, kuid sellega peab kaasnema hoolikas jälgimine neutropeenia komplikatsioonide suhtes. Paklitakseeli, dotsetakseeli või aromataasi inhibiitori annuse vähendamise või edasilükkamise kohta vt vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kui vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (LVEF) langeb ≥ 10 protsendipunkti võrra algväärtusest JA allapoole 50 %, tuleb ravi katkestada ja korrata LVEF mõõtmist ligikaudu 3 nädala jooksul. Kui LVEF ei ole paranenud või on veel langenud või kui on tekkinud sümptomaatiline kongestiivne südamepuudulikkus, tuleb tõsiselt kaaluda Herceptin-ravi lõpetamist, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu individuaalsele patsiendile kaalub üle riskid. Kõik sellised patsiendid tuleb suunata kardioloogi konsultatsioonile ning neid tuleb jälgida.

Hilinenud annused

Kui Herceptin'i annuse manustamine hilineb ühe nädala või vähem, tuleb tavaline säilitusannus (iganädalane raviskeem: 2 mg/kg; kolmenädalaste intervallidega raviskeem: 6 mg/kg) manustada niipea kui võimalik. Mitte oodata järgmise plaanilise tsüklini. Järgnevad säilitusannused tuleb manustada 7 päeva või 21 päeva pärast vastavalt iganädalase või kolmenädalaste intervallidega raviskeemi puhul.

Kui Herceptin'i annuse manustamine hilineb üle ühe nädala, tuleb manustada Herceptin'i uus küllastusannus ligikaudu 90 minuti jooksul (iganädalane raviskeem: 4 mg/kg; kolmenädalaste intervallidega raviskeem: 8 mg/kg) niipea kui võimalik. Herceptin'i järgnevad säilitusannused (iganädalane raviskeem: 2 mg/kg; kolmenädalaste intervallidega raviskeem: 6 mg/kg) tuleb manustada 7 päeva või 21 päeva pärast vastavalt iganädalase või kolmenädalaste intervallidega raviskeemi puhul.

Patsientide erirühmad

Eakatel ja neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole spetsiaalseid farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi järgi ei mõjuta vanus ega neerukahjustus trastuzumabi dispositsiooni.

Lapsed

Puudub Herceptin'i asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

Herceptin'i küllastusannus manustatakse 90-minutilise intravenoosse infusioonina. Mitte manustada intravenoosse boolusena. Herceptin'i intravenoosse infusiooni peab manustama tervishoiutöötaja, kes on saanud anafülaksia raviks vajaliku ettevalmistuse, samuti peavad käepärast olema vajalikud esmaabivahendid. Patsienti tuleb vähemalt kuus tundi pärast esimese infusiooni algust ja kaks tundi pärast järgnevate infusioonide algust jälgida järgmiste sümptomite suhtes: palavik ja külmavärinad või teised infusiooniga seotud sümptomid (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Sümptomite tekkimisel võib abi olla infusiooni katkestamisest või infusiooni kiiruse alandamisest. Sümptomite kadumisel võib infusiooni jätkata.

Kui patsient talus esimest küllastusannust hästi, võib järgnevad annused manustada 30-minutilise infusioonina.

Herceptin'i intravenoosse ravimvormi manustamiseelised valmistamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus trastuzumabi, hiirevalgu või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.
- Tugev rahuoleku düspnoe, mis on tingitud kaugelearenenud pahaloomulisest haigusest või mis vajab täiendavat hapnikravi.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Et parandada bioloogiliste ravimite jälgitavust, peab manustatud ravimi kaubanduslik nimetus ja partii number olema selgelt märgitud.

HER2 määramine tuleb läbi viia erilaboris, kus on tagatud määramisprotseduuri adekvaatne valideerimine (vt lõik 5.1).

Käesolevalt puuduvad kliiniliste uuringute andmed ravimi taaskasutamisest varem Herceptin'i adjuvantravina saanud patsientidel.

Kardiaalne düsfunktsioon

Üldised kaalutlused

Herceptin'iga ravitud patsientidel on suurem risk kongestiivse südamepuudulikkuse (*New York Heart Association*[NYHA] II kuni IV klass) või asümptomaatilise kardialse düsfunktsiooni tekkeks. Neid on täheldatud patsientidel, kes on saanud Herceptin'i monoterapiana või kombinatsioonis paklitakseeli või dotsetakseeliga, eriti pärast antratsükliini (doksorubitsiini või epirubitsiini) sisaldanud kemoterapiat. Need võivad olla mõõdukad kuni rasked ning lõppeda surmaga (vt lõik 4.8). Lisaks peab olema ettevaatlik suurenenud kardialse riskiga (nt hüpertensioon, dokumenteeritud südame isheemiatõbi, kongestiivne südamepuudulikkus, LVEF <55%, kõrgem vanus) patsientide ravimisel.

Herceptin-ravi kandidaadid, eriti eelnevalt antratsükliini ja tsüklofosfamiidi saanud patsiendid peavad enne ravi läbima põhjalikud südameuuringud (sh anamnees, kehaline läbivaatus, elektrokardiogramm (EKG), ehokardiogramm ja/või MUGA-uuring (*multigated acquisition scan*) või magnetresonantstomograafia). Monitooring võib aidata kindlaks teha patsiendid, kellel tekib kardialne düsfunktsioon. Enne ravi tehtavaid südameuuringuid tuleb korrata ravi ajal iga 3 kuu järel ja pärast ravi lõpetamist iga 6 kuu järel kuni 24 kuu möödumiseni Herceptin'i viimasest manustamisest. Enne otsuse tegemist, kas alustada ravi Herceptin'iga, tuleb põhjalikult kaaluda kasu ja riski suhet.

Kõikide olemasolevate andmete populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal võib trastuzumab vereringes püsida kuni 7 kuud pärast Herceptin-ravi lõpetamist (vt lõik 5.2). Patsientidel, kes saavad antratsükliini pärast Herceptin'i ärajätmist, võib olla suurem risk kardialse düsfunktsiooni tekkeks. Võimalusel peavad arstid hoiduma antratsükliinil baseeruvast ravist kuni 7 kuud pärast Herceptin'i ärajätmist. Antratsükliinide kasutamise korral tuleb hoolikalt jälgida patsiendi südamegevust (vt allpool).

Tavaline kardioloogiline läbivaatus tuleks teha patsientidele, kellel tekivad pärast ravi alustamist südame-veresoonkonna vaevused. Kõikidel patsientidel tuleb ravi ajal jälgida südamefunktsiooni (nt iga 12 nädala järel). Monitooring võib aidata avastada patsiente, kellel võib tekkida südamefunktsiooni häire. Patsiente, kellel tekib asümptomaatiline südamefunktsiooni häire, on soovitatav sagedamini monitoorida (nt iga 6...8 nädala tagant). Kui vasaku vatsakese funktsioon jätkuvalt halveneb, kuid jääb asümptomaatiliseks, peaks arst kaaluma Herceptin-ravi lõpetamist juhul, kui see ei ole andnud patsiendi kliinilise seisundi paranemist.

Patsientidel, kellel tekib kardialne düsfunktsioon, ei ole Herceptin-ravi jätkamise või taasalustamise ohutust prospektiivselt uuritud. Kui LVEF langeb ≥ 10 protsendipunkti võrra algväärtusest JA allapoole 50%, tuleb ravi jätkata ja korrata LVEF mõõtmist umbes 3 nädala jooksul. Kui LVEF ei ole paranenud või on veel langenud või on tekkinud sümptomaatiline kongestiivne südamepuudulikkus, tuleb tõsiselt kaaluda Herceptin-ravi lõpetamist, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu individuaalsele patsiendile kaalub üle riskid. Kõik sellised patsiendid tuleb suunata kardioloogi konsultatsioonile ning neid tuleb jälgida.

Kui Herceptin-ravi ajal kujuneb sümptomaatiline südamepuudulikkus, tuleb seda ravida südamepuudulikkuse standardravimitega. Enamus patsiente, kellel kesksesetes uuringutes tekkis kongestiivne südamepuudulikkus või asümptomaatiline kardialne düsfunktsioon, paranes kongestiivse südamepuudulikkuse standardraviga, mis sisaldas angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorit või angiotensiini retseptorite blokaatorit (ARB) ja beetablokaatorit. Enamus kardiaalsete sümptomitega patsiente, kellel Herceptin-ravi kliiniliselt toimus, jätkasid ravi Herceptin'iga ilma lisanduvate kardiaalsete kõrvaltoimeteta.

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Metastaatilise rinnanäärmevähi korral ei tohi Herceptin'i ja antratsükliine samaaegselt manustada.

Metastaatilise rinnanäärmevähiga patsiendid, kes on eelnevalt saanud antratsükliine, on Herceptin-ravi ajal samuti ohustatud kardiaalse düsfunktsiooni tekkest, kuigi risk on väiksem kui Herceptin'i ja antratsükliinide samaaegsel kasutamisel.

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk

Varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel tuleb südant kontrollida enne ravi alustamist, ravi ajal iga 3 kuu järel ning iga 6 kuu järel pärast ravi lõpetamist kuni 24 kuu möödumiseni Herceptin'i viimasest manustamisest. Antratsükliini sisaldavat kemoterapiat saavate patsientide puhul on soovitatav edasine kontroll, mis peaks toimuma kord aastas kuni 5 aastat pärast Herceptin'i viimast manustamist või kauem, kui täheldatakse vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni jätkuvat vähenemist.

Varajases staadiumis rinnanäärmevähi adjuvant- ja neoadjuvantravi kesketes uuringutes, kus kasutati Herceptin'i, ei saanud osaleda patsiendid, kes olid põdenud müokardiinfarkti, kellel oli medikamentooset ravi vajav stenokardia, varem põetud või olemasolev kongesttiivne südamepuudulikkus (NYHA II-IV klass), LVEF < 55%, muu kardiomüopaatia, medikamentooset ravi vajav arütmia, kliiniliselt väljendunud südameklapi haigus, ravile halvasti alluv hüpertensioon (siia ei kuulunud standardravile alluv hüpertensioon) ja hemodünaamiliselt oluline perikardi efusioon ning seetõttu ei saa ravi nendele patsientidele soovitada.

Adjuvantravi

Adjuvantravina ei tohi Herceptin'i ja antratsükliine samaaegselt manustada.

Varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel täheldati sümptomaatiliste ja asümptomaatiliste südamehäirete esinemissageduse suurenemist Herceptin'i manustamisel pärast antratsükliini sisaldavat kemoterapiat võrreldes antratsükliini mittesisaldava dotsetakseeli ja karboplatiini raviskeemi manustamisega. See oli enam väljendunud juhul, kui Herceptin'i manustati samal ajal taksaanidega võrreldes taksaanide järjestikuse manustamisega. Vaatamata kasutatud raviskeemile tekkis enamik sümptomaatilisi südamehäireid esimese 18 kuu jooksul. Ühes kolmest läbi viidud keskest uuringust (BCIRG006), mille järelkontroll kestis keskmiselt 5,5 aastat, täheldati sümptomaatiliste südame- või vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni häirete kumulatiivse esinemissageduse pidevat suurenemist kuni 2,37% patsientidel, kellele manustati Herceptin'i samal ajal taksaaniga pärast antratsükliiniravi, võrreldes ligikaudu 1%-ga kahes võrdlusgrupis (antratsükliin pluss tsüklofosfamiid, millele järgnes taksaan, ning taksaan, karboplatiin ja Herceptin).

Neljas suures adjuvantravi uuringus tuvastatud südamehäire riskifaktorid olid kõrgem vanus (> 50 aastat), madal LVEF (< 55%) ravieelselt, enne või pärast paklitakselravi alustamist, LVEF langus 10...15 punkti võrra ning antihüpertensiivsete ravimite eelnev või samaaegne kasutamine. Patsientidel, kes said Herceptin'i pärast adjuvantse kemoterapia lõppemist, seostati kardiaalse düsfunktsiooni tekkeriski enne Herceptin-ravi alustamist manustatud antratsükliini suurema kumulatiivse annusega ja kehamassiindeksiga (KMI) > 25 kg/m².

Neoadjuvant-adjuvantravi

Varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel, kes on sobivad saama neoadjuvant-adjuvantravi, tohib Herceptin'i koos antratsükliinidega kasutada ainult patsientidel, kes ei ole varem kemoterapiat saanud, ning ainult koos väikeseannuseliste antratsükliini raviskeemidega (st maksimaalsed kumulatiivsed annused on doksorubiinil 180 mg/m² või epirubiinil 360 mg/m²).

Kui patsient on saanud neoadjuvantravina samaaegselt väikeses annuses antratsükliinide täieliku ravikuuri ja Herceptin'i, ei tohi pärast operatsiooni manustada täiendavat tsütotoksilist kemoterapiat.

Teistes olukordades tehakse otsus täiendava tsütotoksilise kemoterapia vajaduse kohta individuaalsete tegurite alusel.

Trastuzumabi ja väikeseannuseliste antratsükliini raviskeemide samaaegse kasutamise kogemus piirdub praegu kahe uuringuga (MO16432 ja BO22227).

Otsustava tähtsusega uuringus MO16432 manustati Herceptin'i koos neoadjuvantse kemoterapiaga, mis sisaldas kolme tsükli doksorubitsiini (kumulatiivne annus 180 mg/m²).

Herceptin'i grupis oli sümptomaatiliste südamefunktsiooni häirete esinemissagedus 1,7%.

Otsustava tähtsusega uuring BO22227 kavandati demonstreerima Herceptin'i subkutaanse ravimvormi ja intravenoosse ravimvormi samaväärsust esmaste farmakokineetiliste ja efektiivsuse kaastulemusnäitajate põhjal (vastavalt trastuzumabi C_{min} enne 8. tsükli annuse manustamist ja patoloogilise täieliku ravivastuse [pCR] määr radikaalse operatsiooni ajal) (vt Herceptin'i subkutaanse ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 5.1). Otsustava tähtsusega uuringus BO22227 manustati Herceptin'i koos neoadjuvantse kemoterapiaga, mis sisaldas nelja tsükli epirubitsiini (kumulatiivne annus 300 mg/m²); keskmiselt enam kui 70 kuud kestnud järelkontrolli järgselt oli südamepuudulikkus/kongestiivse südamepuudulikkuse esinemissagedus Herceptin'i intravenoosse ravi rühmas 0,3%.

Kliiniline kogemus üle 65-aastastel patsientidel on piiratud.

Infusiooniga seotud reaktsioonid ja ülitundlikkus

Kirjeldatud on tõsiseid Herceptin'i infusiooniga seotud reaktsioone, sealhulgas düspnoe, hüpotensioon, vilistav hingamine, hüpertensioon, bronhospasm, supraventrikulaarne tahhüarütmia, vere hapnikusaturatsiooni langus, anafülaksia, respiratoorne distress, urtikaaria ja angioödeem (vt lõik 4.8). Nende reaktsioonide tekkeriski vähendamiseks võib kasutada premedikatsiooni. Enamus selliseid reaktsioone tekib esimese infusiooni ajal või 2,5 tunni jooksul infusiooni algusest.

Infusioonireaktsiooni ilmnemisel tuleb infusioon katkestada või infusiooni kiirust alandada ning patsienti jälgida kuni kõikide täheldatud sümptomite kadumiseni (vt lõik 4.2). Nende sümptomite raviks võib manustada valuvaigistit/antipüreetikumi (nt meperidiin või paratsetamool) või antihistamiinikumi (nt difenhüdramiin). Enamusel patsientidest sümptomid kadusid ning nad said järgnevaid Herceptin'i infusioone. Tõsised reaktsioonid on edukalt ravitavad toetavate meetmetega nagu hapnik, beeta-adrenomimeetikumid ja kortikosteroidid. Harva on need reaktsioonid lõppenud surmaga. Risk surmaga lõppeva infusioonireaktsiooni tekkeks võib olla suurenenud patsientidel, kellel esineb rahuoleku düspnoe kaugelearenenud kasvajalise haiguse või kaasuvate haiguste tõttu. Seetõttu ei tohi selliseid patsiente Herceptin'iga ravida (vt lõik 4.3).

Kirjeldatud on ka esialgset paranemist, millele järgnes kliinilise seisundi halvenemine ning hilist tüüpi reaktsioone koos kliinilise seisundi kiire halvenemisega. Surm on saanud tundide ja kuni ühe nädala jooksul pärast infusiooni. Väga harvadel juhtudel on infusiooniga seotud sümptomid ja pulmonaalsed reaktsioonid tekkinud rohkem kui kuus tundi pärast Herceptin'i infusiooni algust. Patsiente tuleb teavitada nende reaktsioonide hilise tekke võimalusest ning juhendada, et nende sümptomite tekkimisel tuleb ühendust võtta oma arstiga.

Pulmonaalsed reaktsioonid

Herceptin'i müügiloo saamise järgsel perioodil on kirjeldatud raskeid pulmonaalseid reaktsioone (vt lõik 4.8). Need reaktsioonid on mõnikord lõppenud surmaga. Lisaks on teatatud üksikutest interstitsiaalse kopsuhaiguse, sh kopsuinfiltraatide, ägeda respiratoorse distressi sündroomi, pneumoonia, pneumoniidi, pleuraefusiooni, respiratoorse distressi, ägeda kopsuturse ja hingamispuudulikkuse juhtudest. Interstitsiaalse kopsuhaigusega seotud riskifaktorite hulka kuulub muu eelnev või samaaegne interstitsiaalse kopsuhaigusega teadaolevalt seotud kasvavastane ravi, nagu taksaanid, gemtsitabiin, vinorelbiin ja kiiritusravi. Need võivad esineda infusioonireaktsiooni osana või olla hilise tekkega. Risk pulmonaalse reaktsiooni tekkeks on suurenenud patsientidel, kellel

esineb rahuoleku düspnoe kaugelearenenud kasvajalise haiguse või kaasuvate haiguste tõttu. Seetõttu ei tohi selliseid patsiente Herceptin'iga ravida (vt lõik 4.3). Ettevaatlik peab olema pneumoniidi tekke suhtes, eriti samaaegset taksaanravi saavatel patsientidel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimite koostoimeid ei ole nõuetekohaselt uuritud. Kliinilistes uuringutes ei ole Herceptin'i ja samaaegselt kasutatud ravimite vahel kliiniliselt olulisi koostoimeid täheldatud.

Trastuzumabi toime teiste antineoplastiliste ainete farmakokineetikale

HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga naistel läbi viidud uuringutest BO15935 ja M77004 saadud farmakokineetilised andmed näitasid, et paklitakseeli ja doksorubitsiini (ning nende põhimetaboliitide 6- α -hüdrosüülpaklitakseeli [POH] ja doksorubitsinooli [DOL]) ekspositsioon ei muutunud trastuzumabi toimel (8mg/kg või 4 mg/kg i.v. küllastusannus, millele järgneb vastavalt 6 mg/kg i.v. manustamine 3-nädalaste intervallide järel või 2mg/kg iganädalane i.v. manustamine.). Samas võib trastuzumabi toimel suureneada ühe doksorubitsiini metaboliidi (7-deoksü-13-dihüdro-doksorubitsinooli, D7D) üldine ekspositsioon. D7D bioaktiivsus ja selle metaboliidi sisalduse tõusu kliiniline mõju oli ebaselge.

Andmed Herceptin'i (4 mg/kg i.v. küllastusannus ja 2 mg/kg i.v. nädalas) ja dotsetakseeli (60 mg/m² i.v.) ühe rühmaga uuringust JP16003, mis viidi läbi HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga Jaapani naistel, näitasid, et Herceptin'i samaaegsel manustamisel puudus toime dotsetakseeli ühekordse annuse farmakokineetikale. Uuring JP19959 oli BO18255 (ToGA) lisauuring, kus osalesid kaugelearenenud maovähiga Jaapani mees- ja naissoost patsiendid ning hinnati kapetsitabiini ja tsisplatiini farmakokineetikat nende kasutamisel koos Herceptin'iga või ilma. Selle lisauuringu tulemused näitasid, et kapetsitabiini bioaktiivsete metaboliitide (nt 5-FU) ekspositsiooni ei mõjutanud tsisplatiini või tsisplatiini pluss Herceptin'i samaaegne kasutamine. Kuid koos Herceptin'iga manustamisel täheldati kapetsitabiini enda kõrgemaid plasmakontsentratsioone ja pikemat poolväärtusaega. Andmed näitasid ka seda, et tsisplatiini farmakokineetikat ei mõjutanud kapetsitabiini või kapetsitabiini pluss Herceptin'i samaaegne kasutamine.

Metastaatilise või lokaalselt levinud mitteopereeritava HER2-positiivse vähiga patsientide uuringust H4613g/GO01305 saadud farmakokineetilised andmed näitasid, et trastuzumabil puudus mõju karboplatiini farmakokineetikale.

Antineoplastiliste ainete toime trastuzumabi farmakokineetikale

Kui võrreldi trastuzumabi simuleeritud kontsentratsioone seerumis pärast Herceptin'i monoteeraapiat (4 mg/kg küllastusannus/2 mg/kg iganädalaselt i.v.) ja HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga Jaapani naistel täheldatud kontsentratsioone seerumis (uuring JP16003), ei avaldanud dotsetakseeli samaaegne manustamine toimet trastuzumabi farmakokineetikale.

Kahest II faasi uuringust (BO15935 ja M77004) ning ühest III faasi uuringust (H0648g), kus patsiendid said samaaegset ravi Herceptin'i ja paklitakseeliga, ning kahest II faasi uuringust, kus Herceptin'i manustati monoteeraapiana (W016229 ja MO16982) HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga naistele, saadud farmakokineetiliste andmete võrdlus näitas, et trastuzumabi individuaalsed ja keskmised minimaalsed kontsentratsioonid seerumis varieerusid uuringute siseselt ja vaheliselt, kuid puudus paklitakseeli samaaegse manustamise selge toime trastuzumabi farmakokineetikale. Uuringust M77004, kus HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga naised said samaaegset ravi Herceptin'i, paklitakseeli ja doksorubitsiiniga, saadud trastuzumabi farmakokineetiliste andmete võrdlemisel trastuzumabi farmakokineetiliste andmetega uuringutest, kus Herceptin'i manustati monoteeraapiana (H0649g) või kombinatsioonis antratsükliini pluss tsüklofosfamiidi või paklitakseeliga (uuring H0648g), ei ilmnenud doksorubitsiini ja paklitakseeli toimet trastuzumabi farmakokineetikale.

Uuringust H4613g/GO01305 saadud farmakokineetilised andmed näitasid, et karboplatiinil puudus mõju trastuzumabi farmakokineetikale.

Anastrosooli samaaegne manustamine ei mõjutanud trastuzumabi farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naistel tuleb soovitada kasutada efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal Herceptin'iga ja 7 kuud pärast ravi lõppu (vt lõik 5.2).

Rasedus

Reproduktiivsuurendused on läbi viidud ahvidega, kellele manustati kuni 25 korda suuremaid annuseid kui inimestel kasutatavad igapäevased Herceptin'i intravenoosse ravimvormi säilitusannused 2 mg/kg. Uuringutes ei ilmnenud mingeid viiteid viljakuse pärssimisele või lootekahjustuste tekkele. Uuriti trastuzumabi tungimist läbi platsentaarbarjääri loote arengu varases (20. kuni 50. tiinuspäeval) ja hilises (120. kuni 150. tiinuspäeval) perioodis. Ei ole teada, kas Herceptin võib mõjutada reproduktiivsust. Reproduktiivsuurenduste andmed ei ole alati ülekantavad loomadelt inimestele. Seega tuleb Herceptin'i kasutamisest raseduse ajal hoiduda, välja arvatud juhul, kui ravist oodatav kasu emale ületab võimaliku riski lootele.

Turustamisjärgsel on Herceptin'i saavatel rasedatel naistel teatatud oligohüdrarnioniga seotud loote neerude kasvu- ja/või funktsioonihäirete juhtudest, millest mõnesid on seostatud surmaga lõppenud loote kopsude hüpoplaasiaga. Naistele, kes rasestuvad, tuleb rääkida lootekahjustuse võimalusest. Kui rase naine saab ravi Herceptin'iga või kui patsient rasestub Herceptin'i saamise ajal või 7 kuu jooksul pärast Herceptin'i viimase annuse manustamist, on soovitatav tema igakülgne jälgimine erinevate erialaspetsialistide poolt.

Imetamine

Uuring, mis viidi läbi Cynomolgus ahvidega, kellele manustati tiinuse 120. kuni 150. päeval kuni 25 korda suuremaid annuseid kui inimestel kasutatavad igapäevased Herceptin'i intravenoosse ravimvormi säilitusannused 2 mg/kg, näitas, et trastuzumab eritub pärast poegimist ahvi piima. Emakasisene kokkupuude trastuzumabiga ja trastuzumabi olemasolu järglaste seerumis ei olnud seotud mingite kasvu ja arengut mõjutavate kõrvaltoimetega järglaste sündimise kuni ühe kuu vanuseni. Ei ole teada, kas trastuzumab eritub inimeste rinnapiima. Kuna humaan-IgG1 eritub inimese rinnapiima ja riski suurus vastündinule ei ole teada, ei tohiks naised Herceptin-ravi ajal ja kuni 7 kuud pärast viimast manustamiskorda last rinnaga toita.

Fertiilsus

Puuduvad andmed fertiilsuse kohta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Herceptin mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet (vt lõik 4.8). Ravi ajal Herceptin'iga võib esineda peeringlust ja unisust (vt lõik 4.8). Infusiooniga seotud sümptomitega (vt lõik 4.4) patsientidele tuleb soovitada hoiduda autojuhtimisest ja masinate käsitsemisest seni, kuni nähud on möödunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Herceptin'i (intravenoosse ja subkutaanse ravimvormi) kasutamisel seni kirjeldatud kõige tõsisemateks ja/või sagedasemateks kõrvaltoimeteks on kardiaalne düsfunktsioon, infusiooniga seotud reaktsioonid, hematotoksilisus (eriti neutroopenia), infektsioonid ja pulmonaalsed kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Selles lõigus on kasutatud järgmisi esinemissageduse kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$),

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabelis 1 on loetletud kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud seoses intravenoosse Herceptin'i kasutamisega monoterapiiana või kombinatsioonis keemiaraviga keskses kliinilistes uuringutes ja müügiloo saamise järgselt.

Kõik toodud kõrvaltoimed põhinevad suurimal keskses kliinilistes uuringutes täheldatud esinemissagedusel. Lisaks on tabelis 1 loetletud turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed.

Tabel 1. Keskses kliinilistes uuringutes (N = 8386) ja turustamisjärgselt intravenoosse Herceptin'i monoterapiiana või kombinatsioonis kemoterapiiaga kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon	Väga sage
	Nasofarügiit	Väga sage
	Neutropeeniline sepsis	Sage
	Tsüstiit	Sage
	Gripp	Sage
	Sinusiit	Sage
	Nahainfektsioon	Sage
	Riniit	Sage
	Ülemiste hingamisteede infektsioon	Sage
	Kuseteede infektsioon	Sage
	Farügiit	Sage
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Pahaloomulise kasvaja progresseerumine	Teadmata
	Kasvaja progresseerumine	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	Febriilne neutropeenia	Väga sage
	Aneemia	Väga sage
	Neutropeenia	Väga sage
	Valgevereliblede arvu langus/leukopeenia	Väga sage
	Trombotsütopeenia	Väga sage
	Hüpoprotrombineemia	Teadmata
	Immuunne trombotsütopeenia	Teadmata
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Sage
	⁺ Anafülaktiline reaktsioon	Harv
	⁺ Anafülaktiline šokk	Harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	Kehakaalu vähenemine/kaalulangus	Väga sage
	Anoreksia	Väga sage
	Tuumori lüüsi sündroom	Teadmata
	Hüperkaleemia	Teadmata
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Väga sage
	Ärevus	Sage
	Depressioon	Sage

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Närvisüsteemi häired	¹ Treemor	Väga sage
	Pearinglus	Väga sage
	Peavalu	Väga sage
	Paresteesia	Väga sage
	Maitsehäire	Väga sage
	Perifeerne neuropaatia	Sage
	Hüpertoonia	Sage
	Somnolentsus	Sage
Silma kahjustused	Konjunktiviit	Väga sage
	Suurenenud pisaraeritus	Väga sage
	Kuivsilmsus	Sage
	Papillödem	Teadmata
	Võrkkesta verevalum	Teadmata
Kõrva ja labürindi kahjustused	Kurtus	Aeg-ajalt
Südame häired	¹ Vererõhu langus	Väga sage
	¹ Vererõhu tõus	Väga sage
	¹ Ebakorrapärane südametegevus	Väga sage
	¹ Laperdus	Väga sage
	Väljutusfraktsiooni langus*	Väga sage
	⁺ Südamepuudulikkus (kongestiivne)	Sage
	⁺ ¹ Supraventrikulaarne tahhüarütmia	Sage
	Kardiomüopaatia	Sage
	¹ Südamepekslemine	Sage
	Perikardi efusioon	Aeg-ajalt
	Kardiogeenne šokk	Teadmata
		Galopprütmi esinemine
Vaskulaarsed häired	Kuumahood	Väga sage
	⁺ ¹ Hüpotensioon	Sage
	Vasodilatsioon	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
	⁺ Hingeldus	Väga sage
	Köha	Väga sage
	Ninaverejooks	Väga sage
	Rinorröa	Väga sage
	⁺ Pneumoonia	Sage
	Astma	Sage
	Kopsukahjustus	Sage
	⁺ Pleuraefusioon	Sage
	⁺ ¹ Vilisev hingamine	Aeg-ajalt
	Pneumoniit	Aeg-ajalt
	⁺ Kopsufibroos	Teadmata
	⁺ Respiratoorne distress	Teadmata
	⁺ Hingamispuudulikkus	Teadmata
	⁺ Kopsuinfiltraadid	Teadmata
	⁺ Äge kopsuturse	Teadmata
	⁺ Äge respiratoorne distress-sündroom	Teadmata
	⁺ Bronhospasm	Teadmata

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
	+Hüpoksia	Teadmata
	+Hapnikusaturatsiooni langus	Teadmata
	Kõriturse	Teadmata
	Ortopnoe	Teadmata
	Kopsuturse	Teadmata
	Interstitsiaalne kopsuhaigus	Teadmata
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage
	Oksendamine	Väga sage
	Iiveldus	Väga sage
	¹ Huulte turse	Väga sage
	Kõhuvalu	Väga sage
	Düspepsia	Väga sage
	Kõhukinnisus	Väga sage
	Stomatiit	Väga sage
	Hemorroidid	Sage
	Suukuivus	Sage
Maksa ja sapiteede häired	Hepatotsellulaarne kahjustus	Sage
	Hepatiit	Sage
	Maksa hellus	Sage
	Ikterus	Harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Erüteem	Väga sage
	Lööve	Väga sage
	¹ Näo turse	Väga sage
	Alopeetsia	Väga sage
	Küünekahjustus	Väga sage
	Palmoplantaarne erütrodüesteesia sündroom	Väga sage
	Akne	Sage
	Kuiv nahk	Sage
	Täppverevalum	Sage
	Liighigistamine	Sage
	Makulopapulaarne lööve	Sage
	Sügelus	Sage
	Küünte murdumine	Sage
	Dermatiit	Sage
	Urtikaaria	Aeg-ajalt
	Angioödeem	Teadmata
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Liigesvalu	Väga sage
	¹ Lihaspinge	Väga sage
	Lihaskoe valu	Väga sage
	Liigesepõletik	Sage
	Seljavalu	Sage
	Luuvalu	Sage
	Lihasspasmid	Sage
	Kaelavalu	Sage
	Valu jäsemetes	Sage
Neerude ja kuseteede häired	Neerukahjustus	Sage
	Membranoosne glomerulonefriit	Teadmata
	Glomerulonefroopia	Teadmata
	Neerupuudulikkus	Teadmata
Rasedus, sünnitusjärgsed ja	Oligohüdratsioon	Teadmata

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
perinataalsed seisundid	Neerude hüpoplaasia	Teadmata
	Kopsude hüpoplaasia	Teadmata
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Rinnapõletik/mastiit	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia	Väga sage
	Rindkerevalu	Väga sage
	Külmavärinad	Väga sage
	Väsimus	Väga sage
	Gripitaolised sümptomid	Väga sage
	Infusiooniga seotud reaktsioon	Väga sage
	Valu	Väga sage
	Palavik	Väga sage
	Limaskestapõletik	Väga sage
	Perifeersed tursed	Väga sage
	Halb enesetunne	Sage
	Tursed	Sage
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Kontusioon	Sage

+ Tähistab kõrvaltoimeid, millest on teatatud seoses surmlõppega.

1 Tähistab kõrvaltoimeid, millest on teatatud suurel määral seoses infusioonireaktsioonidega. Nende täpsed esinemissagedused on teadmata.

* Tähteldatud kombineerimisel taksaanidega pärast ravi antratsükliinidega.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kardiaalne düsfunktsioon

Südame paispuudulikkus (NYHA II... IV klass) on Herceptin'i kasutamisega seotud sage kõrvaltoime, mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4). Herceptin'iga ravitud patsientidel on täheldatud kardialse düsfunktsiooni nähtusid ja sümptomeid, nagu hingeldus, ortopnoe, köha süvenemine, kopsuturse, S3-galopp või vatsakese väljutusfraktsiooni langus (vt lõik 4.4).

Kolmes keskses kliinilises uuringus, kus Herceptin'i adjuvantravi kasutati kombinatsioonis kemoterapiaga, oli 3./4. astme südame funktsioonihäirete (eriti sümptomaatilise kongestiivse südamepuudulikkuse) esinemissagedus sarnane patsientidel, kes said ainult kemoterapiat (st ei saanud Herceptin'i), ning patsientidel, kellele manustati Herceptin'i järjestikku pärast taksaani (0,3...0,4%). Esinemissagedus oli suurim patsientidel, kellele manustati Herceptin'i taksaaniga samal ajal (2,0%). Neoadjuvantravi puhul on Herceptin'i ja väikeseannuselise antratsükliini raviskeemi samaaegse kasutamise kogemus piiratud (vt lõik 4.4).

Kui Herceptin'i manustati pärast adjuvantravi lõppu, täheldati üheaastases rühmas NYHA III–IV klassi südamepuudulikkust 0,6%-l patsientidest 12-kuulise järelkontrolliperioodi järel. Uuringus BO16348 oli 8-aastase mediaanse järelkontrolliperioodi järel tõsise südame paispuudulikkuse (NYHA III ja IV klass) esinemissagedus 1-aastase Herceptin-ravi rühmas 0,8% ning kerge sümptomaatilise ja asümptomaatilise vasaku vatsakese düsfunktsiooni esinemismäär 4,6%.

Tõsise südame paispuudulikkuse pöördumist (defineeritud kui vähemalt kahe järjestikuse LVEF väärtus $\geq 50\%$ pärast viimast episoodi) täheldati 71,4%-l Herceptin'iga ravitud patsientidest. Kerge sümptomaatilise ja asümptomaatilise vasaku vatsakese düsfunktsiooni pöördumist näidati 79,5%-l patsientidest. Umbes 17% kardialse düsfunktsiooniga seotud juhtumitest ilmnesis pärast Herceptin-ravi lõppu.

Intravenoosse Herceptin'i kesksetes metastaatilise haiguse uuringutes jäi kardialse düsfunktsiooni esinemissagedus vahemikku 9...12%, kui seda kombineeriti paklitakseeliga, võrreldes 1...4%-ga ainult paklitakseeli puhul. Monoterapia puhul oli esinemissagedus 6...9%. Kardialse düsfunktsiooni suurimat esinemissagedust täheldati patsientidel, kes said Herceptin'i koos

antratsükliini/tsüklofosfamiidiga (27%), ning see oli märkimisväärselt suurem kui ainult antratsükliini/tsüklofosfamiidi puhul (7...10%). Järgnevas südamefunktsiooni prospektiivse jälgimise uuringus oli sümptomaatilise kongestiivse südamepuudulikkuse esinemissagedus Herceptin'i ja dotsetakseeli saanud patsientidel 2,2% võrreldes 0%-ga ainult dotsetakseeli puhul. Enamik patsiente (79%), kellel tekkis nendes uuringutes kardialne düsfunktsioon, paranes pärast südamepuudulikkuse standardravi saamist.

Infusiooniga seotud reaktsioonid, allergilist laadi reaktsioonid ja ülitundlikkus

Metastaatilise haiguse korral tekib hinnanguliselt mingit tüüpi infusiooniga seotud reaktsioon ligikaudu 40%-l Herceptin'iga ravitud patsientidest. Samas on enamik infusiooniga seotud reaktsioone kerge kuni keskmise raskusega (NCI-CTC hindamissüsteem) ning ilmneb üldjuhul ravi alguses, st esimese, teise ja kolmanda infusiooni ajal; järgnevate infusioonide puhul esinemissagedus väheneb. Reaktsioonideks on külmavärinad, palavik, hingeldus, hüpotensioon, vilistav hingamine, bronhospasm, tahhükardia, vere hapnikusaturatsiooni langus, respiratoorne distress, lööve, iiveldus, oksendamine ja peavalu (vt lõik 4.4). Erineva raskusega reaktsioonide esinemissagedus erines uuringute vahel sõltuvalt näidustusest, andmete kogumise metoodikast ja sellest, kas trastuzumabi manustati koos kemoteraapiaga või monoterapiana.

Tavaliselt esimese või teise Herceptin'i infusiooni ajal on tekkinud raskekujulised anafülaktilised reaktsioonid, mis vajavad kohest täiendavat sekkumist (vt lõik 4.4) ja mida on seostatud surmlõppega.

Üksikutel juhtudel on täheldatud anafülaktoideid reaktsioone.

Hematotoksilisus

Febriilne neutropeenia, leukopeenia, aneemia, trombotsütopeenia ja neutropeenia on esinenud väga sageli. Hüpoprotrombineemia esinemissagedus on teadmata. Kui trastuzumabi manustatakse koos dotsetakseeliga pärast antratsükliinravi, võib vähesel määral suurenda neutropeenia risk.

Pulmonaalsed kõrvaltoimed

Herceptin'i kasutamisega seoses tekivad raskekujulised pulmonaalsed kõrvaltoimed, mida on seostatud surmlõppega. Nendeks on (kuid mitte ainult) kopsuinfiltraadid, äge respiratoorne distress-sündroom, pneumoonia, pneumoniit, pleuraefusioon, respiratoorne distress, äge kopsuturse ja hingamispuudulikkus (vt lõik 4.4).

Üksikasjalikud andmed riski minimeerimise meetmete kohta, mis on kooskõlas EL riskijuhtimise plaaniga, on toodud lõigus 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel.

Immunogeensus

Varajases staadiumis rinnanäärmevähi neoadjuvant-adjuvant uuringus (BO22227), mille jälgimisperiood oli enam kui 70 kuud tekkisid trastuzumabi vastased antikehad 10,1 %-l (30/296) Herceptin'i intravenooset ravimvormi saanud patsientidest. Neutraliseerivad trastuzumabi vastased antikehad tuvastati pärast ravi algust võetud proovides kahel Herceptin'i intravenooset ravimvormi saanud patsiendil 30-st.

Nende antikehade kliiniline tähtsus on teadmata. Trastuzumabi vastaste antikehade esinemine ei mõjutanud ebasoodsalt Herceptin'i intravenoosse ravimvormi farmakokineetikat, efektiivsust (määrati patoloogilise täieliku ravivastuse [pCR] järgi ning sündmuste vaba elulemust EFS) ega ohutust (määrati manustamisega seotud kõrvaltoimete esinemise järgi).

Puuduvad immunogeensususe andmed Herceptin'i kohta maovähi ravis.

Üleminek Herceptin'i intravenooselt ravimvormilt subkutaansele ravimvormile ja vastupidi

Uuringus MO22982, kus hinnati üleminekut Herceptin'i intravenooselt ravimvormilt subkutaansele ravimvormile ja vastupidi, oli esmane eesmärk hinnata patsientide eelistust kas trastuzumabi intravenoosse või subkutaanse manustamise suhtes. Selles uuringus uuriti kahte kohorti (üks kohort kasutas subkutaanset ravimvormi viaalis ja teine subkutaanset ravimvormi manustamissüsteemis),

kasutades 2 rühmaga ristuva ülesehitusega uuringuplaani, kus 488 patsienti randomiseeriti ühte kahest erinevast kolmenädalaste intervallidega Herceptin-ravi järjestusest (intravenoosne [tsüklid 1...4] → subkutaanne [tsüklid 5...8] või subkutaanne [tsüklid 1...4] → intravenoosne [tsüklid 5...8]). Patsiendid ei olnud kas varem Herceptin'i intravenoosset ravi saanud (20,3%) või olid eelnevalt saanud Herceptin'i intravenoosset ravi (79,7%). Järjestuse intravenoosne → subkutaanne puhul (subkutaanse viaali ja subkutaanse manustamissüsteemi kohordid kombineeritult) oli kõrvaltoimete (kõik raskusastmed) esinemissagedus enne üleminekut (tsüklid 1...4) ja pärast üleminekut (tsüklid 5...8) vastavalt 53,8% ja 56,4%; järjestuse subkutaanne → intravenoosne puhul (subkutaanse viaali ja subkutaanse manustamissüsteemi kohordid kombineeritult) oli kõrvaltoimete (kõik raskusastmed) esinemissagedus enne ja pärast üleminekut vastavalt 65,4% ja 48,7%. Enne ravivahetust (tsüklid 1...4) oli tõsiste kõrvaltoimete, 3. raskusastme kõrvaltoimete ja kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise esinemissagedus väike (<5%) ning sarnane pärast ravivahetust täheldatuga (tsüklid 5...8). 4. või 5. raskusastme kõrvaltoimeid ei kirjeldatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes ei ole üleannustamisest teatatud. Herceptin'i monoteeraapia uuringutes ei manustatud suuremaid üksikannuseid kui 10 mg/kg; metastaatilise maovähiga patsientide kliinilises uuringus on hinnatud säilitusannuse 10 mg/kg manustamist iga 3 nädala järel, millele eelnes 8 mg/kg küllastusannuse manustamine. Neid annuseid taluti hästi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01XC03

Trastuzumab on rekombinantne inimesele omaseks muudetud IgG1-tüüpi monoklonaalne antikeha inimese epidermaalse kasvufaktori retseptori 2 (HER2) vastu. HER2 üleekspressioon on täheldatav 20-30% primaarse rinnanäärmevähi juhtudel. HER2-positiivsuse sageduse uuringud maovähi korral, mis kasutasid immunohistokeemilist (IHC) ja fluorestsents *in situ* hübriidisatsiooni (FISH) või kromogeenset *in situ* hübriidisatsiooni (CISH), on näidanud HER2-positiivsuse varieeruvust vahemikus 6,8...34,0% IHC ja 7,1...42,6% FISH puhul. Uuringud näitavad, et rinnanäärmevähiga patsientidel, kelle kasvaja esineb HER2 üleekspressioon, on lühem haigusevaba elulemus võrreldes patsientidega, kellel kasvaja HER2 üleekspressiooni ei esine. Retseptori ekstratsellulaarne domeen (ECD, p105) eraldub verre ja on määratav seerumist.

Toimemehhanism

Trastuzumab seondub suure afiinsuse ja spetsiifilisusega alamdomeeniga IV, mis on HER2 ekstratsellulaarse domeeni jukstamembraani regioon. Trastuzumabi seondumine HER2-ga inhibeerib ligandist sõltumatuid HER2 signaaliradasid ja takistab tema ekstratsellulaarse domeeni, mis on HER2 aktivatsioonimehhanism, proteolüütilist lõhustamist. Selle tulemusena inhibeeris trastuzumab nii *in vitro* uuringutes kui ka loomkatsetes HER2 üleekspressiooniga inimese kasvajakude proliferatsiooni. Lisaks on trastuzumab antikeha-sõltuva rakulise tsütotoksilisuse tugevaks mediaatoriks. *In vitro* tõestati, et trastuzumabi poolt vahendatud antikeha-sõltuv rakuline tsütotoksilisus toimib eelistatult HER2 üleekspressiooniga kasvajakude suhtes võrreldes kasvajakudega, kus HER2 üleekspressioon puudub.

HER2 üleekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni määramine

HER2 üleekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni määramine rinnanäärmevähi korral

Herceptin'i tuleks kasutada ainult neil patsientidel, kelle kasvaja esineb HER2 üleekspressioon või HER2 geeni amplifikatsioon, mis on kindlaks tehtud täpse ja valideeritud analüüsi abil. HER2 üleekspressiooni tuleb määrata fikseeritud kasvajaalõikudel immunohistokeemilisel (IHC) meetodil (vt lõik 4.4). HER2 geeni amplifikatsiooni tuleb määrata fikseeritud kasvajaalõikudel fluorestsents *in situ* hübriidatsiooni (FISH) või kromogeense *in situ* hübriidatsiooni (CISH) meetodil. Herceptin-raviks sobilikel patsientidel esineb tugev HER2 üleekspressioon (IHC 3+) või positiivne FISH või CISH analüüsi tulemus.

Täpsete ja reprodutseeritavate tulemuste kindlustamiseks tuleb määramine läbi viia akrediteeritud laboris, mis on võimeline tagama määramisprotseduuride validatsiooni.

Soovitav punktisüsteem IHC vastuse hindamiseks on toodud tabelis 2:

Tabel 2. Soovitav punktisüsteem IHC vastuse hindamiseks rinnavähi korral

Punktid	Värvuse muutuse kirjeldus	HER2 üleekspressiooni hindamine
0	Värvuse muutust ei ole või esineb membraani värvuse muutus < 10% kasvajakaradest	Negatiivne
1+	Nõrk/vaevalt märgatav membraani värvuse muutus > 10% kasvaja rakkudest. Rakud on ainult membraani osas värvust muutnud	Negatiivne
2+	Nõrk kuni mõõdukas täielik membraani värvuse muutus > 10% kasvajakaradest	Ebakindel
3+	Tugev täielik membraani värvuse muutus > 10% kasvajakaradest	Positiivne

FISH loetakse üldjuhul positiivseks, kui kasvajakaraku HER2 geeni koopiate arvu ja kromosoom 17 koopiate arvu suhe on ≥ 2 , või kui HER2 geeni koopiate arv kasvajakaraku kohta on üle 4, kui kromosoom 17 kontrolli ei kasutata.

CISH loetakse üldjuhul positiivseks, kui enam kui 50% kasvajakaradest on tuuma kohta üle 5 HER2 geeni koopia.

Põhjalikud juhised analüüsi läbiviimise ja tõlgendamise kohta leiab valideeritud FISH ja CISH analüüsides pakendi infolehtedest. Kehtida võivad ka HER2 testimise ametlikud soovitused.

Mistahes muu meetodi puhul, mida võib kasutada HER2 proteiini või geeniekspressiooni hindamiseks, tuleb analüüsid teha ainult laborites, mis tagavad valideeritud meetodite adekvaatse kaasaja nõuetele vastava läbiviimise. Need meetodid peavad kindlasti olema piisavalt täpsed, et demonstreerida HER2 üleekspressiooni ja eristada mõõdukat (tase 2+) HER2 üleekspressiooni tugevast (tase 3+).

HER2 üleekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni määramine maovähi korral

HER2 üleekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni määramiseks tuleb kasutada täpset ja valideeritud analüüsi. Esimene soovitatav määramismeetod on IHC ning juhtudel, kui on vaja määrata ka HER2 geeni amplifikatsiooni staatust, tuleb kasutada kas hõbedaga rikastatud *in situ* hübriidatsiooni (*silver-enhanced in situ hybridization*, SISH) või FISH meetodit. Kasvaja histoloogia ja morfoloogia paralleelseks hindamiseks on siiski soovitatav kasutada SISH meetodit. Et tagada määramismeetodite validatsioon ning täpsete ja reprodutseeritavate tulemuste saamine, tuleb HER2 määramine läbi viia laboris, kus töötab vastava väljaõppe saanud personal. Täielikud juhised analüüsi

teostamise ja tulemuste tõlgendamise kohta sisalduvad kasutatavate HER2 analüüsidega kaasas olevas kasutusjuhendis.

Uuringus ToGA (BO18255) loeti HER2-positiivseteks patsiendid, kelle kasvaja oli IHC3+ või FISH positiivne, ning nad kaasati uuringusse. Kliinilise uuringu tulemuste põhjal piirdus kasulik toime patsientidega, kellel oli suurim HER2 valgu üleekspressioon, mida defineeriti kui IHC 3+ või IHC 2+ punktisummat ja positiivset FISH tulemust.

Meetodi võrdluse uuringus (uuring D008548) täheldati suurt konkordantsust (>95%) SISH ja FISH meetodi kasutamisel HER2 geeni amplifikatsiooni määramiseks maovähiga patsientidel.

HER2 üleekspressiooni tuleb määrata fikseeritud kasvajaalõikudel immunohistokeemilisel (IHC) meetodil. HER2 geeni amplifikatsiooni tuleb määrata *in situ* hübriidsatsiooni, kasutades fikseeritud kasvajaalõikudel SISH või FISH meetodil.

Soovitav punktisüsteem IHC vastuse hindamiseks on toodud tabelis 3:

Tabel 3. Soovitav punktisüsteem IHC vastuse hindamiseks maovähi korral

Punktid	Operatsiooni käigus võetud proov - värvuse muutuse kirjeldus	Biopsia proov - värvuse muutuse kirjeldus	HER2 üleekspressiooni hindamine
0	Värvuse muutust ei ole või esineb membraani värvuse muutus < 10% rakkudest	Puudub värvuse muutus või membraani värvuse muutus kõikides kasvajarakkudes	Negatiivne
1+	Nõrk/vaevalt märgatav membraani värvuse muutus ≥ 10% kasvajarakkudest; rakud on ainult membraani osas värvust muutnud	Kasvajarakkude kogumis nõrk/vaevalt märgatav membraani värvuse muutus hoolimata värvunud kasvajarakkude protsendist	Negatiivne
2+	Nõrk kuni mõõdukas täielik, basolateraalne või lateraalne membraani värvuse muutus ≥ 10% kasvajarakkudest	Kasvajarakkude kogumis nõrk kuni mõõdukas täielik, basolateraalne või lateraalne membraani värvuse muutus hoolimata värvunud kasvajarakkude protsendist	Ebakindel
3+	Tugev täielik, basolateraalne või lateraalne membraani värvuse muutus ≥ 10% kasvajarakkudest	Kasvajarakkude kogumis tugev täielik, basolateraalne või lateraalne membraani värvuse muutus hoolimata värvunud kasvajarakkude protsendist	Positiivne

SISH või FISH loetakse üldjuhul positiivseks, kui kasvajaraku HER2 geeni koopiate arvu ja kromosoom 17 koopiate arvu suhe on ≥ 2.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Herceptin'i on kliinilistes uuringutes kasutatud monoteerapiana metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientide raviks, kui kasvaja esineb HER2 üleekspressioon ja üks või enam kemoteerapiaskeemi ei ole andnud soovitud tulemust (ainult Herceptin).

Herceptin'i kombineeritud ravi paklitakseeli või dotsetakseeliga on kasutatud ka rinnanäärmevähiga patsientidel, kes ei ole oma metastaatilise haiguse tõttu eelnevalt kemoteerapiat saanud. Eelnevalt antratsükliinil põhinevat adjuvantset kemoteerapiat saanud patsientidele manustati raviks paklitakseeli

(175 mg/m² infusiooni teel 3 tunni jooksul) koos Herceptin'iga või ilma. Keskses uuringus, kus dotsetakseeli (100 mg/m² infusiooni teel 1 tunni jooksul) manustati koos Herceptin'iga või ilma, oli 60% patsientidest eelnevalt saanud antratsükliinil põhinevat adjuvantset kemoterapiat. Patsiente raviti Herceptin'iga kuni haiguse progresseerumiseni.

Herceptin'i efektiivsust kombinatsioonis paklitakseeliga ei ole uuritud patsientidel, kes ei ole eelnevalt adjuvantset antratsükliinravi saanud. Kuid Herceptin'i ja dotsetakseeli kombinatsioon oli patsientidel efektiivne hoolimata sellest, kas nad olid eelnevalt adjuvantset antratsükliinravi saanud või mitte.

Patsientide sobivust suurematesse Herceptin'i monoterapias ja Herceptin'i + paklitakseeli kliinilistesse uuringutesse kaasamiseks hinnati nende HER2 üleekspressiooni järgi. Testina kasutati fikseeritud rinnanäärmevähikoe immunohistokeemilist värvimist HER2 määramiseks, milleks kasutati hiire monoklonaalseid antikehi CB11 ja 4D5. Koed fikseeriti formaliinis või Bouin'i fiksaatoriga. Kliinilise uuringu materjali hindamiseks kasutati kesklaboris skaalat 0 kuni 3+. Kaasati patsiendid, kellel kasutatud testis oli kasvajarakkude värvumise aste 2+ või 3+. Patsiente, kellel kasutatud testis oli kasvajarakkude värvumise aste 0 või 1+, ei kaasatud. Enam kui 70%-l kaasatud patsientidest esines 3+ üleekspressioon. Andmete põhjal võib oletada, et ravitulemus on parem patsientidel, kellel HER2 üleekspressioon on kõrgem (3+).

Keskses uuringus, kus dotsetakseeli manustati koos Herceptin'iga või ilma, oli põhiline meetod HER2 positiivsuse määramiseks immuunhistokeemia. Vähestel patsientidel kasutati fluorestsents *in situ* hübriidatsiooni (FISH). 87% sellesse uuringusse lülitunud patsientidest olid IHC3+ kasvajaga ja 95% IHC3+ kasvajaga ja/või FISH-positiivsed.

Iganädalane annustamine metastaatilise rinnanäärmevähi puhul

Tabelis 4 on toodud monoterapias ja kombinatsioonravi efektiivsuse tulemused:

Tabel 4. Monoterapias ja kombinatsioonravi uuringute efektiivsuse tulemused

Näitaja	Monoterapia	Kombinatsioonravi			
	Herceptin ¹	Herceptin + paklitakseel ²	Paklitakseel ²	Herceptin + dotsetakseel ³	Dotsetakseel ³
	N=172	N=68	N=77	N=92	N=94
Ravile allumine (95%CI)	18% (13...25)	49% (36...61)	17% (9...27)	61% (50...71)	34% (25...45)
Ravivastuse kestuse mediaan (kuudes) (95%CI)	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)
AP mediaan (kuudes) (95%CI)	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)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95%CI)	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)

AP – aeg progresseerumiseni; “ne” näitab, et tulemust ei saa hinnata või on veel määramata.

1. Uuring H0649g: IHC3+ patsientide alamrühm
2. Uuring H0648g: IHC3+ patsientide alamrühm
3. Uuring M77001: Täielik analüüsirühm (intent-to-treat), 24 kuu tulemused

Kombinatsioonravi Herceptin'i ja anastroooliga

Herceptin'i on uuritud kombinatsioonis anastroooliga HER2 üleekspressiooniga, hormoon-retseptor (st östrogeen-retseptor (ÖR) ja/või progesteron-retseptor (PR)) positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga menopausi järgses eas patsientidel esmavaliku ravis. Progressioonivaba elulemus kahekordistus Herceptin pluss anastroool grupis võrreldes anastroooli monoterapiaga (4,8 kuud versus 2,4 kuud). Teised näitajad, mille osas kombinatsioonravi paremaid tulemusi andis, olid: üldine

ravivastus (16,5% versus 6,7%); kliinilise paranemise määr (42,7% versus 27,9%); aeg progressioonini (4,8 kuud versus 2,4 kuud). Ravivastuse saabumise aja ja kestuse osas uuringugruppide vahel erinevusi ei täheldatud. Keskmine üldine elulemus pikenes kombinatsioonravi saanud patsientidel 4,6 kuud. Erinevus ei olnud statistiliselt oluline, kuid siiski läksid enam kui pooled anastrosooli monoterapiiana saanud patsientidest peale haiguse progresseerumist üle Herceptin'i sisaldavale raviskeemile.

Annustamine kolmenädalaste intervallidega metastaatilise rinnanäärmevähi puhul

Mitte võrdlevate monoterapija ja kombinatsioonravi uuringute efektiivsuse tulemuste kokkuvõte on esitatud tabelis 5:

Tabel 5. Mitte võrdlevate monoterapija ja kombinatsioonravi uuringute efektiivsuse tulemused

Näitaja	Monoterapija		Kombinatsioonravi	
	Herceptin ¹ N=105	Herceptin ² N=72	Herceptin + paklitakseel ³ N=32	Herceptin + dotsetakseel ⁴ N=110
Ravile allumine (95%CI)	24% (15...35)	27% (14...43)	59% (41...76)	73% (63...81)
Ravivastuse kestuse mediaan (kuudes) (vahemik)	10.1 (2.8...35.6)	7.9 (2.1...18.8)	10.5 (1.8...21)	13.4 (2.1...55.1)
AP mediaan (kuudes) (95%CI)	3.4 (2.8...4.1)	7.7 (4.2...8.3)	12.2 (6.2-ne)	13.6 (11...16)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95%CI)	ne	ne	ne	47.3 (32-ne)

AP – aeg progresseerumiseni; “ne” näitab, et tulemust ei saa hinnata või on veel määramata.

1. Uuring WO16229: küllastusannus 8 mg/kg, millele järgnes 6 mg/kg manustamine iga 3 nädala järel
2. Uuring MO16982: küllastusannus 6 mg/kg nädalas 3 nädala jooksul; millele järgnes 6 mg/kg manustamine iga 3 nädala järel
3. Uuring BO15935
4. Uuring MO16419

Haiguse progresseerumise paikmed

Haiguse progresseerumist maksas esines märkimisväärselt harvem patsientidel, kes said raviks Herceptin'i ja paklitakseeli kombinatsiooni, võrreldes ainult paklitakseeliga (21,8% versus 45,7%; p=0,004). Herceptin'i ja paklitakseeliga ravitud patsientidel esines sagedamini haiguse progresseerumist kesknärvisüsteemis, võrreldes ainult paklitakseeli saanutega (12,6% versus 6,5%; p=0,377).

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk (adjuvantravi)

Varajases staadiumis rinnanäärmevähki defineeritakse kui mittemetastaseerunud primaarset invasiivset rinnanäärme kartsinoomi. Herceptin'i kasutamist adjuvantravina uuriti neljas suures mitmekeskuselises randomiseeritud uuringus:

- Uuringu BO16348 eesmärk oli võrrelda ühe ja kahe aasta jooksul iga kolme nädala järel manustatud Herceptin-ravi vaatlusega HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel pärast operatsiooni, kemoterapiat ja kiiritusravi (kui on kohaldatav). Lisaks tehti kahe aasta pikkuse Herceptin-ravi- ja ühe aasta pikkuse Herceptin-ravi võrdlus. Herceptin'i gruppi määratud patsiendid said küllastusannusena 8 mg/kg, millele järgnes 6 mg/kg manustamine iga kolme nädala järel kas ühe või kahe aasta jooksul.

- Kombineeritud analüüsi hõlmavate uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 eesmärk oli uurida kliinilist kasulikkust Herceptin-ravi kombineerimisel paklitakseeliga pärast AC kemoterapiat, peale selle hinnati NCCTG N9831 uuringus ka Herceptin'i lisamist järjestikku AC→P kemoterapiale HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel pärast operatsiooni.
- Uuringu BCIRG 006 eesmärk oli uurida Herceptin-ravi kombineerimist dotsetakseeliga kas pärast AC kemoterapiat või kombinatsioonis dotsetakseeli ja karboplatiiniga HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel pärast operatsiooni.

Uuringus HERA piirdus varajases staadiumis rinnanäärmevähk opereeritava primaarse invasiivse rinnanäärme adenokartsinoomiga, mille läbimõõt oli vähemalt 1 cm, ning kaenlaalused lümfisõlmed olid haaratud või mitte.

Uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 kombineeritud analüüsis piirdus varajases staadiumis rinnanäärmevähk opereeritava suure riskiga rinnanäärmevähiga, mida määratleti kui HER2-positiivset ja kaenlaaluste lümfisõlmede haaratusega vähki või HER2-positiivset ja suure riski tunnustega lümfisõlmede haaratuseta vähki (kasvaja suurus > 1 cm ja östrogenretseptor-negatiivne või kasvaja suurus > 2 cm hoolimata hormonaalsest staatusest).

Uuringus BCIRG 006 määratleti HER2-positiivset varajases staadiumis rinnanäärmevähki kui lümfisõlmede haaratusega vähki või suure riskiga lümfisõlmede haaratuseta (pN0) vähki, mille puhul esineb vähemalt üks järgmistest teguritest: kasvaja suurus üle 2 cm, östrogenretseptor- ja progesteronretseptor-negatiivne, histoloogiline ja/või nukleaarne aste 2...3 või vanus < 35 aasta).

Uuringu BO16348 efektiivsuse tulemuste kokkuvõtte pärast mediaanset 12-kuulist* ja 8-aastast** järelkontrolli on esitatud tabelis 6:

Tabel 6. Efektiivsuse tulemused uuringust BO16348

Näitaja	12-kuuline järelkontrolli mediaan		8-aastane järelkontrolli mediaan	
	Vaatlus N = 1693	Herceptin 1 aasta N = 1693	Vaatlus N = 1697***	Herceptin 1 aasta N = 1702***
Haigusvaba elulemus				
- Tüsistustega patsientide arv	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- Tüsistusteta patsientide arv	1474 (87,1%)	1566 (92,5%)	1127 (66,4%)	1231 (72,3%)
P-väärtus <i>versus</i> vaatlus	< 0,0001		< 0,0001	
Riskisuhe <i>versus</i> vaatlus	0,54		0,76	
Retsidiivivaba elulemus				
- Tüsistustega patsientide arv	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
- Tüsistusteta patsientide arv	1485 (87,7%)	1580 (93,3%)	1191 (70,2%)	1303 (76,6%)
P-väärtus <i>versus</i> vaatlus	< 0,0001		< 0,0001	
Riskisuhe <i>versus</i> vaatlus	0,51		0,73	
Pikaajaline haigusvaba elulemus				
- Tüsistustega patsientide arv	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
- Tüsistusteta patsientide arv	1508 (89,1%)	1594 (94,6%)	1209 (71,2%)	1303 (76,6%)
P-väärtus <i>versus</i> vaatlus	< 0,0001		< 0,0001	
Riskisuhe <i>versus</i> vaatlus	0,50		0,76	
Üldine elulemus (surm)				
- Tüsistustega patsientide arv	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- Tüsistusteta patsientide arv	1653 (97,6%)	1662 (98,2%)	1347 (79,4%)	1424 (83,7%)
P-väärtus <i>versus</i> vaatlus	0,24		0,0005	
Riskisuhe <i>versus</i> vaatlus	0,75		0,76	

* 1-aastane *versus* vaatlus haigusvaba elulemuse kaasuv esmane tulemusnäitaja täitis ettemääratud statistilist piiri.

** Lõplik analüüs (sh 52% vaatlusrühma patsientide ristsiire Herceptin'iga).

*** Üldise valimi suurus on näha erinevusi pärast lõpptähtaega 12-kuuliseks mediaanaseks järelkontrolliks randomiseeritud patsientide väikese arvu tõttu.

Efektiivsuse tulemused vahepealsest efektiivsuse analüüsist ületasid protokollis ettemääratud statistilise piiri võrdluses 1-aastase Herceptin-ravi ja vaatluse vahel. Mediaanse 12-kuulise järelkontrolli järel oli haigusvaba elulemuse riskisuhe 0,54 (95% CI 0,44...0,67), mis on tõlgendatav absoluutseks kasuks, mis 2-aastase elulemuse puhul tähendab 7,6-protsendilist erinevust (85,8% *versus* 78,2%) Herceptin'i grupi kasuks.

Lõplik analüüs tehti pärast mediaanset 8-aastast järelkontrolli, milles näidati, et 1-aastane Herceptin-ravi on seotud 24% riski vähenemisega võrreldes ainult vaatlusrühmaga (HR=0,76, 95% CI 0,67...0,86). See on tõlgendatav absoluutseks kasuks, mis 8-aastase elulemuse puhul tähendab 6,4-protsendilist erinevust 1-aastase Herceptin-ravi kasuks.

Selles lõplikus analüüsis ei näidanud Herceptin-ravi pikendamine 2 aastani lisakasu võrreldes 1-aastase raviga [haigusvaba elulemuse 2 aastat *versus* 1 aasta HR ravikavatsusega populatsioonis oli 0,99 (95% CI 0,87...1,13), p-väärtus=0,9 ja üldise elulemuse HR=0,98 (0,83...1,15), p-väärtus=0,78]. Asümptomaatilise südame düsfunktsiooni esinemismäär oli 2-aastase ravi rühmas suurenenud (8,1% *versus* 4,6% 1-aastase ravi rühmas). Rohkem patsiente koges 2-aastase ravi rühmas vähemalt ühte 3. või 4. astme kõrvaltoimet (20,4%) võrreldes 1-aastase ravi rühmaga (16,3%).

Uuringutes NSABP B-31 ja NCCTG N9831 manustati Herceptin'i kombinatsioonis paklitakseeliga pärast AC kemoteraapiat.

Doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidi manustati samal ajal järgmiselt:

- doksorubitsiin intravenoosse boolusena annuses 60 mg/m² iga 3 nädala järel 4 tsükli jooksul;
- intravenoosne tsüklofosfamiid annuses 600 mg/m² 30 minuti jooksul, manustatuna iga 3 nädala järel 4 tsükli jooksul.

Paklitakseeli kombinatsioonis Herceptin'iga manustati järgmiselt:

- intravenoosne paklitakseel – 80 mg/m² intravenoosse püsiinfusioonina, manustatuna iga nädal 12 nädala jooksul;
- või
- intravenoosne paklitakseel – 175 mg/m² intravenoosse püsiinfusioonina, manustatuna iga 3 nädala järel 4 tsükli jooksul (iga tsükli 1. päeval).

Tabelis 7 on toodud kokkuvõtte uuringute NSABP B-31 ja NCCTG 9831 kombineeritud analüüsi efektiivsuse tulemustest haigusvaba elulemuse lõpliku analüüsi* ajal. Keskmise järelkontrolli kestus oli 1,8 aastat AC→P grupi patsientidel ja 2,0 aastat AC→PH grupi patsientidel.

Tabel 7. Uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 kombineeritud analüüsi efektiivsuse tulemuste kokkuvõtte haigusvaba elulemuse lõpliku analüüsi* ajal

Näitaja	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	Riskisuhe vs AC→P (95% CI) p-väärtus
Haigusvaba elulemus Patsientide arv (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001
Kaugmetastaasid Patsientide arv	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p < 0,0001
Surm (üldise elulemuse juhtum): Patsientide arv	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p = 0,014**

A: doksorubitsiin; C: tsüklofosfamiid; P: paklitakseel; H: trastuzumab

* järelkontrolli kestuse mediaanväärtused AC→P grupi patsientidel 1,8 aastat ja AC→PH grupi patsientidel 2,0 aastat

** Üldise elulemuse p-väärtus ei ületanud AC→PH ja AC→P võrdluse ettemääratud statistilist piiri

Esmase tulemusnäitaja (haigusvaba elulemuse) puhul viis Herceptin'i lisamine paklitakseeli kemoteraapiale haiguse retsidiveerumise riski 52% vähenemiseni. Riskisuhe on tõlgendatav absoluutseks kasuks, mis 3-aastase haigusvaba elulemuse puhul tähendab 11,8%-list erinevust (87,2% versus 75,4%) AC→PH (Herceptin'i) grupi kasuks.

Ohutusandmete uuendamise ajal pärast keskmiselt 3,5...3,8 aastat kestnud järelkontrolli kinnitab haigusvaba elulemuse analüüs uuesti haigusvaba elulemuse lõplikus analüüsis näidatud kasu suurust. Hoolimata üleminekust Herceptin'ile kontrollgrupis, viis Herceptin'i lisamine paklitakseeli kemoteraapiale haiguse retsidiveerumise riski 52% vähenemiseni. Herceptin'i lisamine paklitakseeli kemoteraapiale viis ka surma riski 37% vähenemiseni.

Uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 kombineeritud analüüsi andmetel põhinev üldise elulemuse ettemääratud lõplik analüüs viidi läbi siis, kui oli esinenud 707 surmajuhtumit (järelkontrolli kestuse mediaanväärtus 8,3 aastat AC→PH grupis). AC→PH ravi tulemusena paranes

üldine elulemus statistiliselt olulisel määral AC→P raviga võrreldes (stratifitseeritud riski suhtarv [HR]=0,64; 95% CI [0,55, 0,74]; logaritmiline astak-p-väärtus < 0,0001). 8 aasta möödudes oli elulemuse määr AC→PH grupis hinnanguliselt 86,9% ja AC→P grupis 79,4%; absoluutne kasu 7,4% (95% CI 4,9%, 10,0%).

Tabelis 8 on toodud uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 kombineeritud analüüsil põhinevad lõplikud üldise elulemuse tulemused:

Tabel 8. Uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 kombineeritud analüüsi andmetel põhinev lõplik üldise elulemuse analüüs

Näitaja	AC→P (N=2032)	AC→PH (N=2031)	p-väärtus <i>versus</i> AC→P	Riski suhtarv <i>versus</i> AC→P (95% CI)
Surm (üldise elulemuse juhtum): Patsientide arv (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

A: doksorubiitsiin; C: tsüklofosfamiid; P: paklitakseel; H: trastuzumab

Haigusvaba elulemuse analüüs viidi läbi ka üldise elulemuse lõpliku analüüsi ajal uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 kombineeritud analüüsi põhjal. Uuendatud haigusvaba elulemuse analüüsi tulemused (stratifitseeritud HR = 0,61; 95% CI [0,54, 0,69]) näitasid sarnast kasu haigusvaba elulemuse osas võrreldes lõpliku esmase haigusvaba elulemuse analüüsiga hoolimata sellest, et 24,8% AC→P rühma patsientidest läks üle Herceptin'ile. 8 aasta möödudes oli haigusvaba elulemuse määr hinnanguliselt 77,2% (95% CI: 75,4, 79,1) AC→PH rühmas; absoluutne kasu 11,8% AC→P rühmaga võrreldes.

Uuringus BCIRG 006 manustati Herceptin'i kas kombinatsioonis dotsetakseeliga pärast AC kemoteraapiat (AC→DH) või kombinatsioonis dotsetakseeli ja karboplatiiniga (DCarbH).

Dotsetakseeli manustati järgmiselt:

- intravenoosne dotsetakseel – 100 mg/m² intravenoosse infusioonina 1 tunni jooksul, manustatuna iga 3 nädala järel 4 tsükli jooksul (esimese dotsetakseelitsükli 2. päeval, seejärel iga järgneva tsükli 1. päeval)

või

- intravenoosne dotsetakseel – 75 mg/m² intravenoosse infusioonina 1 tunni jooksul, manustatuna iga 3 nädala järel 6 tsükli jooksul (esimese tsükli 2. päeval, seejärel iga järgneva tsükli 1. päeval)

millele järgnes:

- karboplatiin – AUC sihtväärtuse = 6 mg/ml/min juures, manustatuna intravenoosse infusiooni teel 30...60 minuti jooksul, mida korratakse iga 3 nädala järel kokku kuue tsükli jooksul

Herceptin'i manustati iga nädal koos kemoteraapiaga ja seejärel kolmenädalaste intervallide järel kokku 52 nädala jooksul.

Tabelites 9 ja 10 on toodud kokkuvõtte uuringu BCIRG 006 efektiivsuse tulemustest. Keskmine järelkontrolli kestus oli 2,9 aastat AC→D grupis ning 3,0 aastat AC→DH ja DCarbH gruppides.

Tabel 9. Ülevaade uuringu BCIRG 006 efektiivsusanalüüsides AC→D versus AC→DH

Näitaja	AC→D (n = 1073)	AC→DH (n = 1074)	Riskisuhe vs. AC→D (95% CI) p-väärtus
Haigusvaba elulemus Patsientide arv	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001
Kaugmetastaasid Patsientide arv	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p < 0,0001
Surm (üldise elulemuse juhtum) Patsientide arv	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p = 0,0024

AC→D = doksorubitsiin pluss tsüklofosfamiid, millele järgneb dotsetakseel; AC→DH = doksorubitsiin pluss tsüklofosfamiid, millele järgneb dotsetakseel pluss trastuzumab; CI = usaldusvahemik

Tabel 10. Ülevaade uuringu BCIRG 006 efektiivsusanalüüsides AC→D versus DCarbH

Parameter	AC→D (n = 1073)	DCarbH (n = 1074)	Riskisuhe vs AC→D (95% CI)
Haigusvaba elulemus Patsientide arv	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Kaugmetastaasid Patsientide arv	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p = 0,0008
Surm (üldise elulemuse juhtum) Patsientide arv	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p = 0,0182

AC→D = doksorubitsiin pluss tsüklofosfamiid, millele järgneb dotsetakseel; DCarbH = dotsetakseel, karboplatiin ja trastuzumab; CI = usaldusvahemik

Uuringu BCIRG 006 esmase tulemusnäitaja (haigusvaba elulemuse) puhul on riskisuhe tõlgendatav absoluutseks kasuks, mis 3-aastase haigusvaba elulemuse puhul tähendab 5,8-punktilist erinevust (86,7% versus 80,9%) AC→DH (Herceptin'i) grupi kasuks ja 4,6%-list erinevust (85,5% versus 80,9%) DCarbH (Herceptin'i) grupi kasuks võrreldes AC→D'ga.

Uuringus BCIRG 006 oli 213/1075 patsiendil DCarbH (TCH) grupis, 221/1074 patsiendil AC→DH (AC→TH) grupis ja 217/1073 patsiendil AC→D (AC→T) grupis Karnofsky sooritusvõime ≤ 90 (80 või 90). Selles patsientide alagrupis ei täheldatud kasu haigusvaba elulemuse osas (riskisuhe = 1,16, 95% CI [0,73, 1,83] DCarbH (TCH) versus AC→D (AC→T); riskisuhe 0,97, 95% CI [0,60, 1,55] AC→DH (AC→TH) versus AC→D).

Lisaks tehti NSABP B-31/NCCTG N9831* ja BCIRG006 kliiniliste uuringute kombineeritud analüüsi andmestikule uuriv *post hoc* analüüs, milles kombineeriti haigusvaba elulemuse sündmused ja sümptomaatilised kardiaalsed sündmused, mis on kokku võetud tabelis 11:

Tabel 11. NSABP B-31/NCCTG N9831* ja BCIRG006 kliiniliste uuringute kombineeritud analüüsi andmestiku uuriv *post hoc* analüüs, milles kombineeriti haigusvaba elulemuse sündmused ja sümptomaatilised kardiaalsed sündmused

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 ja NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Esmase tõhususanalüüsi haigusvaba elulemuse riskisuhted (95% CI) p-väärtus	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
Pikaajalise järelkontrolli efektiivsusanalüüs** Haigusvaba elulemuse riskisuhted (95% CI) p-väärtus	0,61 (0,54, 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61, 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65, 0,90) p = 0,0011
<i>Post hoc</i> uuriv analüüs koos haigusvaba elulemuse ja sümptomaatiliste kardiaalsete sündmustega Pikaajaline järelkontroll** Riskisuhted (95% CI)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

A: doksorubiin; C: tsüklofosfamiid; P: paklitaksel; D: dotetaksel; Carb: karboplatiin; H: trastuzumab; CI = usaldusvahemik

* Haigusvaba elulemuse lõpliku analüüsi ajal. Järelkontrolli kestuse mediaanväärtus oli 1,8 aastat AC→P grupis ja 2,0 aastat AC→PH grupis

** Pikaajalise järelkontrolli kestuse mediaanväärtus kombineeritud analüüsi kliinilistes uuringutes oli 8,3 aastat (vahemik: 0,1...12,1) AC→PH harus ja 7,9 aastat (vahemik: 0,0...12,2) AC→P harus. Pikaajalise järelkontrolli kestuse mediaanväärtus uuringus BCIRG 006 oli 10,3 aastat nii AC→D (vahemik: 0,0...12,6) kui DCarbH (vahemik: 0,0...13,1) harus ning 10,4 aastat (vahemik: 0,0...12,7) AC→DH harus.

Varases staadiumis rinnanäärmevähk (neoadjuvant-adjuvantravi)

Seni puuduvad Herceptin'i efektiivsust võrdlevad tulemused ravimi manustamisel koos kemoteeraapiaga adjuvantravina ja neoadjuvant-/adjuvantravina.

Neoadjuvant-adjuvantravi mitmekesuselise randomiseeritud uuringu MO16432 eesmärk oli hinnata samaaegselt manustatud Herceptin'i ja neoadjuvantse kemoteeraapia, mis sisaldas nii antratsükliini kui taksaani ning millele järgnes adjuvantravina Herceptin (ravi kestis kokku 1 aasta), kliinilist tõhusust. Uuringusse kaasati esmaselt diagnoositud lokaalselt kaugelearenenud (III staadium) või põletikulise rinnanäärmevähiga patsiendid. HER2+ kasvajatega patsiendid randomiseeriti saama kas neoadjuvantset kemoteeraapiat koos neoadjuvantse-adjuvantravi Herceptin'iga või ainult neoadjuvantset kemoteeraapiat.

Uuringus MO16432 manustati Herceptin'i (8 mg/kg küllastusannus, millele järgnes 6 mg/kg säilitusannuse manustamine iga 3 nädala järel) samaaegselt 10 tsükli neoadjuvantse kemoterapiaga

järgmiselt:

- doksorubitsiin 60 mg/m² ja paklitakseel 150 mg/m², manustatuna kolmenädalaste intervallidega 3 tsükli jooksul,

millele järgnes

- paklitakseel 175 mg/m², manustatuna kolmenädalaste intervallidega 4 tsükli jooksul,

millele järgnes

- CMF 1. ja 8. päeval iga 4 nädala järel 3 tsükli jooksul,

millele pärast operatsiooni järgnesid

- täiendavad tsüklid adjuvantse Herceptin'iga (et ravi kestaks ühe aasta).

Tabelis 12 on toodud kokkuvõtte uuringust MO16432 saadud efektiivsuse tulemustest. Keskmine järelkontrolli kestus Herceptin'i grupis oli 3,8 aastat.

Tabel 12. Uuringu MO16432 efektiivsuse tulemused

Näitaja	Kemoterapia + Herceptin (n=115)	Ainult kemoterapia (n=116)	
Tüsistuste vaba elulemus			Riskisuhe (95% CI)
Tüsistusega patsientide arv	46	59	0,65 (0,44, 0,96) p=0,0275
Täielik ravivastus kokku* (95% CI)	40% (31,0, 49,6)	20,7% (13,7, 29,2)	P=0,0014
Üldine elulemus			Riskisuhe (95% CI)
Tüsistusega patsientide arv	22	33	0,59 (0,35, 1,02) p=0,0555

* defineeriti kui igasuguse invasiivse vähi puudumist nii rinnanäärmes kui kaenlaalustes lümfisõlmedes

Absoluutne kasu – 13 protsendipunkti Herceptin'i grupi kasuks – arvutati 3-aastase tüsistuste vaba elulemuse põhjal (65 % versus 52 %).

Metastaatiline maovähk

Herceptin'i on uuritud ühes randomiseeritud, avatud III faasi uuringus ToGA (BO18255) kombinatsioonis kemoterapiaga võrreldes ainult kemoterapiaga.

Kemoterapiat manustati järgmiselt:

- kapetsitabiin – 1000 mg/m² suu kaudu kaks korda päevas 14 päeva jooksul iga 3 nädala järel 6 tsükli (iga tsükli 1. päeva õhtust kuni 15. päeva hommikuni)
- või
- intravenoosne 5-fluorouratsiil - 800 mg/m²/päevas intravenoosse püsiinfusioonina 5 päeva jooksul, manustatuna iga 3 nädala järel 6 tsükli (iga tsükli päevadel 1...5)

Kumbagi manustati koos:

- tsisplatiiniga - 80 mg/m² iga 3 nädala järel 6 tsükli iga tsükli 1. päeval.

Tabelis 13 on esitatud uuringu BO18225 efektiivsuse tulemuste kokkuvõte:

Tabel 13. Uuringu BO18225 efektiivsuse tulemused

Näitaja	FP N = 290	FP+H N = 294	HR (95% CI)	p-väärtus
Üldise elulemuse mediaan kuudes	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Progressioonivaba elulemuse mediaan kuudes	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Haiguse progresseerumiseni kulunud aja mediaan kuudes	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
Üldine ravivastuse sagedus,%	34,5%	47,3%	1,70 ^a (1,22, 2,38)	0,0017
Ravivastuse kestuse mediaan kuudes	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	< 0,0001

FP + H: fluoropürimidiin/tsisplatiin + Herceptin

FP: fluoropürimidiin/tsisplatiin

a Riskisuhe

Uuringusse värvati patsiendid, kes ei olnud eelnevalt saanud mao või mao-söögitoru ühenduskoha HER2-positiivse mitteopereeritava lokaalselt levinud või retsidiveerunud ja/või metastaatilise, kuratiivsele ravile allumatu adenokartsinoomi ravi. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus, mida defineeriti kui aega randomiseerimise päevast kuni mis tahes põhjusel tekkinud surma päevani. Analüüsi teostamise ajal oli surnud kokku 349 randomiseeritud patsienti: 182 patsienti (62,8%) kontrollgrupis ja 167 patsienti (56,8%) ravigrupis. Enamus surmajuhtusid oli tingitud vähiga seotud tüsistustest.

Post-hoc alagrupi analüüsid näitavad, et positiivne ravitoime piirdub suurema HER2 valguga ekspresseerivate kasvajatega (IHC 2+/FISH+ või IHC 3+). Suure HER2 ekspresseerimisega grupis oli üldise elulemuse mediaan 11,8 kuud versus 16 kuud, HR 0,65 (95% CI 0,51...0,83) ja progressioonivaba elulemuse mediaan 5,5 kuud versus 7,6 kuud, HR 0,64 (95% CI 0,51...0,79) vastavalt FP versus FP + H puhul. Üldise elulemuse osas oli HR 0,75 (95% CI 0,51...1,11) IHC 2+/FISH+ grupis ja HR oli 0,58 (95% CI 0,41...0,81) IHC 3+/FISH+ grupis.

Uurivas alagrupi analüüsis, mis viidi läbi uuringu ToGA (BO18255) raames, puudus ilmne kasu üldisele elulemusele, kui Herceptin lisati patsientide raviskeemi, kellel oli uuringueelselt ECOG sooritusvõime 2 [HR 0,96 (95% CI 0,51...1,79)], mittemõõdetav [HR 1,78 (95% CI 0,87...3,66)] ja lokaalselt kaugelearenenud haigus [HR 1,20 (95% CI 0,29...4,97)].

Lapsed

Euroopa Raviamet on loobunud kohustusest esitada Herceptin'i uuringute tulemuste rinnanäärme- ja maovähiga laste kohta. Informatsiooni saamiseks ravimi kasutamise kohta lastel vt lõik 4.2.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Trastuzumabi farmakokineetikat hinnati populatsiooni farmakokineetilise mudeli analüüsi põhjal, kus kasutati 1582 isikult saadud kombineeritud andmeid. Nende hulka kuulsid HER2-positiivse metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi, kaugelearenenud maovähi või teiste kasvajaformidega patsiendid ning terved vabatahtlikud, kes said 18-s I, II ja III faasi uuringus intravenoosselt manustatavat Herceptin'i. Trastuzumabi kontsentratsiooni-aja profiili kirjeldas kahekambriine mudel paralleelse lineaarse ja mittelineaarse eliminatsiooniga tsentraalsest kambriist. Mittelineaarse eliminatsiooni tõttu suurenes kogukliirens kontsentratsiooni vähenemisel. Seetõttu ei saa tuletada trastuzumabi poolväärtusaja konstantset väärtust. $t_{1/2}$ väheneb kontsentratsiooni

vähennemisel manustamisintervalli jooksul (vt tabel 16). Metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel olid sarnased farmakokineetilised parameetrid (nt kliirens [CL], tsentraalne jaotusruumala [V_c]) ja populatsiooni prognoositud püsiva plasmakontsentratsiooni väärtused (C_{min} , C_{max} ja AUC). Lineaarne kliirens olid 0,136 l/päevas metastaatilise rinnanäärmevähi, 0,112 l/päevas varajases staadiumis rinnanäärmevähi ja 0,176 l/päevas kaugelearenenud maovähi puhul. Mittelineaarse eliminatsiooni parameeterväärtused olid 8,81 mg/päevas maksimaalse eliminatsiooni kiiruse (V_{max}) ja 8,92 $\mu\text{g/ml}$ Michaelis-Menteni konstandi (K_m) kohta metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel. Tsentraalne jaotusruumala oli 2,62 l metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel ning 3,63 l kaugelearenenud maovähiga patsientidel. Lõplikus populatsiooni farmakokineetilises mudelis tuvastati lisaks primaarsele kasvaja tüübile trastuzumabi plasmakontsentratsiooni mõjutavate statistiliselt oluliste kaasmuutujatena kehakaal, seerumi asparaataminotransferaasi ja albumiini sisaldus. Kuid nende kaasmuutujate toime ulatus trastuzumabi plasmakontsentratsioonile näitab, et nendel kaasmuutujatel ei ole tõenäoliselt kliiniliselt olulist toimet trastuzumabi kontsentratsioonile.

Populatsiooni prognoositud farmakokineetilised plasmakontsentratsiooni väärtused (mediaan koos 5.–95. protsentiiliga) ja farmakokineetilised parameeterväärtused kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide puhul (C_{max} ja C_{min}) metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel, kes said heaks kiidetud iganädalast ja kolmenädalaste intervallidega raviskeemi, on toodud tabelis 14 (1. tsükkel), tabelis 15 (püsiv plasmakontsentratsioon) ja tabelis 16 (farmakokineetilised parameetrid) allpool.

Tabel 14. Populatsiooni prognoositud 1. tsükli farmakokineetilised plasmakontsentratsiooni väärtused (mediaan koos 5.-95. protsentiiliga) Herceptin'i intravenoosete raviskeemide puhul metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel

Raviskeem	Primaarne kasvaja tüüp	N	C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC _{0...21 päeva} ($\mu\text{g}\cdot\text{päev/ml}$)
8 mg/kg + 6 mg/kg iga 3 nädala järel	Metastaatiline rinnanäärmevähk	805	28,7 (2,9 – 46,3)	182 (134 – 280)	1376 (728 – 1998)
	Varajases staadiumis rinnanäärmevähk	390	30,9 (18,7 – 45,5)	176 (127 – 227)	1390 (1039 – 1895)
	Kaugelearenenud maovähk	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 – 225)	1109 (588 – 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg iganädalaselt	Metastaatiline rinnanäärmevähk	805	37,4 (8,7 – 58,9)	76,5 (49,4 – 114)	1073 (597 – 1584)
	Varajases staadiumis rinnanäärmevähk	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76,0 (54,7 – 104)	1074 (783 – 1502)

Tabel 15. Populatsiooni prognoositud püsiva plasmakontsentratsiooni farmakokineetilised väärtused (mediaan koos 5.-95. protsentiiliga) Herceptin'i intravenoossete raviskeemide puhul metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel

Raviskeem	Primaarne kasvaja tüüp	N	$C_{min,ss}$ * ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{max,ss}$ ** ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{ss, 0...21}$ päeva ($\mu\text{g}\cdot\text{päev/ml}$)	Püsiva plasmakontsentratsiooni saabumiseni kuluv aeg*** (nädalad)
8 mg/kg + 6 mg/kg iga 3 nädala järel	Metastaatiline rinnanäärmevähk	805	44,2 (1,8 – 85,4)	179 (123 – 266)	1736 (618 – 2756)	12
	Varajases staadiumis rinnanäärmevähk	390	53,8 (28,7 – 85,8)	184 (134 – 247)	1927 (1332 – 2771)	15
	Kaugelearenenud maovähk	274	32,9 (6,1 – 88,9)	131 (72,5 – 251)	1338 (557 – 2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg iganädalaselt	Metastaatiline rinnanäärmevähk	805	63,1 (11,7 – 107)	107 (54,2 – 164)	1710 (581 – 2715)	12
	Varajases staadiumis rinnanäärmevähk	390	72,6 (46 – 109)	115 (82,6 – 160)	1893 (1309 – 2734)	14

* $C_{min,ss} - C_{min}$ püsiva plasmakontsentratsiooni seisundis

** $C_{max,ss} = C_{max}$ püsiva plasmakontsentratsiooni seisundis

***aeg 90% püsiva plasmakontsentratsiooni saabumiseni

Tabel 16. Populatsiooni prognoositud farmakokineetilised parameeterväärtused püsiva plasmakontsentratsiooni seisundis Herceptin'i intravenoossete raviskeemide puhul metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel

Raviskeem	Primaarne kasvaja tüüp	N	Kogukliirensi vahemik $C_{max,ss}$ kuni $C_{min,ss}$ (l/päevas)	$t_{1/2}$ vahemik $C_{max,ss}$ kuni $C_{min,ss}$ (päevad)
8 mg/kg + 6 mg/kg iga 3 nädala järel	Metastaatiline rinnanäärmevähk	805	0,183 – 0,302	15,1 – 23,3
	Varajases staadiumis rinnanäärmevähk	390	0,158 – 0,253	17,5 – 26,6
	Kaugelearenenud maovähk	274	0,189 – 0,337	12,6 – 20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg iganädalaselt	Metastaatiline rinnanäärmevähk	805	0,213 – 0,259	17,2 – 20,4
	Varajases staadiumis rinnanäärmevähk	390	0,184 – 0,221	19,7 – 23,2

Trastuzumabi väljaviimine organismist

Trastuzumabi organismist väljaviimise perioodi hinnati pärast iganädalast või kolmenädalaste intervallidega intravenooset raviskeemi, kasutades populatsiooni farmakokineetilist mudelit. Nende simulatsioonide tulemused näitavad, et vähemalt 95% patsientidest saavutavad kontsentratsioonid alla 1 µg/ml (ligikaudu 3% populatsiooni prognoositud $C_{min,ss}$ väärtusest või ligikaudu 97% väljaviimisel organismist) 7 kuuga.

Tsirkuleeriv HER2-ECD

Kaasmuutujate uurivad analüüsid ainult patsientide alamrühma kohta saadud andmetega näitasid, et suurema eraldunud HER2-ECD tasemega patsientidel oli kiirem mittelineaarne kliirens (madalam K_m) ($P < 0,001$). Esines korrelatsioon eraldunud antigeeni ja SGOT/AST taseme vahel; eraldunud antigeeni mõju kliirensile võib osaliselt seletada SGOT/AST tasemega.

Metastaatilise maovähiga patsientidel täheldatud eraldunud HER2-ECD ravieelne tase oli sarnane metastaatilise rinnanäärmevähi ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi patsientidel täheldatuga, samuti puudus ilmne mõju trastuzumabi kliirensile.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuni kuus kuud kestnud uuringutes ei ilmnenud ägedat või kroonilist annusest sõltuvat toksilisust. Teratogeensusuuringutes, emaslooma fertiilsuse või hilisgestatsioonitoksilisuse/platsentaarbarjääri läbivuse uuringutes ei ilmnenud kahjulikku toimet reproduktsioonivõimele. Herceptin ei ole genotoksiline. Uuringus trehaloosiga ei avaldanud see peamine abiaine mingit toksilist toimet.

Herceptin'i kartsinogeensusust ega mõju isaslooma fertiilsusele ei ole pikaajalistes loomkatsetes uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

L-histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
L-histidiin
 α,α -trehaloosdihüdraat
polüsorbaat 20

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada ega lahjendada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Mitte lahjendada glükoosi sisaldavate lahustega, kuna need põhjustavad proteiini agregatsiooni.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
4 aastat.

Aseptiline manustamiskõlblikuks muutmine ja lahjendamine:
Pärast aseptilist manustamiskõlblikuks muutmist steriilses süstevees on lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 48 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C.

Pärast aseptilist lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust sisaldavates polüvinüülkloriid-, polüetüleen- või polüpropüleenkottides, on Herceptin'i keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud kuni 30 päeva jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ja 24 tunni jooksul temperatuuril alla 30 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb Herceptin'i infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja ning ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine/manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Valmistatud lahusel mitte lasta külmuda.

Avatud ravimpreparaadi säilitamistingimused vt lõigud 6.3 ja 6.6.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Herceptin'i viaal:

I tüüpi läbipaistvast klaasist 15 ml viaal butüülkummist korgiga, mis on kaetud fluorovaigust kilega, sisaldab 150 mg trastuzumabi.

Karbis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Herceptin IV on saadaval steriilsetes, säilitusainevabades ja mittepürogeensetes ühekordseks kasutamiseks mõeldud viaalides.

Manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise protseduuri peab läbi viima vajalikke aseptika nõudeid järgides. Hoolikalt tuleb jälgida, et tagataks valmistatud lahuste steriilsus. Kuna ravim ei sisalda antimikroobseid säilitusaineid ega bakteriostaatilisi aineid, tuleb järgida aseptika nõudeid.

Aseptiline ettevalmistus, käsitlemine ja säilitamine:

Infusiooni ettevalmistamisel tuleb tagada aseptiline käitlemine. Ettevalmistus:

- viiakse läbi väljaõppinud töötaja poolt aseptilistes tingimustes vastavalt hea tava eeskirjadele, eriti parenteraalsete ravimite aseptilisel ettevalmistamisel
- valmistatakse laminaarse õhuvooluga tõmbekapis või bioohutuskapis, kasutades standardseid ettevaatusabinõusid veenisisesse aine ohutul käitlemisel
- järgneb ettevalmistatud lahuse nõuetekohane säilitamine veenisisesse infusiooni jaoks, et tagada aseptiliste tingimuste säilimine

Herceptin'i viaali sisu lahustatakse 7,2 ml steriilses süstevees (ei ole pakendile lisatud). Teiste lahustite kasutamist tuleb vältida. Lahustamisel saadakse 7,4 ml lahust ühekordseks kasutamiseks, mis sisaldab umbes 21 mg/ml trastuzumabi, pH-ga ligikaudu 6,0. 4%-line lahuse liig viaalis kindlustab, et igast viaalist saab 150 mg annuse.

Herceptin'i tuleb lahustamise ajal käsitseda ettevaatlikult. Liigne vahutekitamine lahustamisel või valmislahuse raputamine võib raskendada vajaliku koguse väljatõmbamist viaalist.

Valmistatud lahusel mitte lasta külmuda.

Aseptilise lahustamise juhised:

- 1) Kasutades steriilset süstalt, süstida aeglaselt 7,2 ml steriilset süsteveet lüofiliseeritud Herceptin'i sisaldavasse viaali, suunates joa lüofilisaadile.
- 2) Lahustumise soodustamiseks pöörata viaali ettevaatlikult. MITTE LOKSUTADA!

Vähese vahu teke lahustamisel on tavaline. Pärast lahustamist peab viaalil laskma seista umbes 5 minutit. Herceptin'i valmislahus on värvitu kuni kahvatukollane läbipaistev vedelik, mis ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi.

Valmistatud lahuse aseptilise lahjendamise juhised

Arvutage vajalik lahuse kogus:

- küllastusannuseks (4 mg trastuzumabi/kg) või järgnevaks iganädalaseks annuseks (2 mg trastuzumabi/kg) järgnevalt:

Kogus (ml) = $\frac{\text{kehakaal (kg)} \times \text{annus (küllastusannuseks 4 mg/kg või säilitusannuseks 2 mg/kg)}}{21}$ (mg/ml, valmislahuse kontsentratsioon)

- küllastusannuseks (8 mg trastuzumabi/kg) või järgnevaks iga 3 nädala järel manustatavaks annuseks (6 mg trastuzumabi/kg) järgnevalt:

Kogus (ml) = $\frac{\text{kehakaal (kg)} \times \text{annus (küllastusannuseks 8 mg/kg või säilitusannuseks 6 mg/kg)}}{21}$ (mg/ml, valmislahuse kontsentratsioon)

Steriilse nõela ja süstla abil tõmmatakse viaalist välja vajalik kogus lahust ja lisatakse infusioonikotti, mis sisaldab 250 ml 0,9% naatriumkloriidilahust. Glükoosi sisaldavaid lahuseid ei tohi kasutada (vt lõik 6.2). Lahuste segunemiseks tuleb kotti pöörata ettevaatlikult, et ei tekiks vahtu.

Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise või värvimuutuste suhtes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Sobimatust Herceptin'i ja polüvinüülkloriid-, polüetüleen- või polüpropüleenkottide vahel ei ole täheldatud.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/145/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 28. august 2000
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28. august 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Herceptin 600 mg süstelahus viaalis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 5 ml viaal sisaldab 600 mg trastuzumabi – inimesele omaseks muudetud IgG1 monoklonaalset antikeha, mis on toodetud imetaja (hiina hamstri munasari) rakususpensiooni kultuuri abil ning puhastatud afiinsus- ja ioonvahetuskromatograafia, sealhulgas viiruste inaktiveerimise ja eemaldamise spetsiifiliste protseduuride teel.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus

Selge kuni opalestseeruv lahus, mis on värvitu või kollakat värvi.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rinnanäärmevähk

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Herceptin on näidustatud HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähi (MRV) raviks:

- monoterapiiana patsientidele, kellele on metastaatilise haiguse raviks rakendatud vähemalt kahte keemiaraviskeemi. Eelnev kemoterapia peab olema sisaldanud vähemalt ühte antratsükliini ja ühte taksaani, välja arvatud juhul, kui patsientidele on need ravimid sobimatud. Hormoonretseptor–positiivsetel patsientidel peab olema ebaõnnestunud ka hormoonravi, välja arvatud juhul, kui patsientidele on see raviviis sobimatu.
- kombinatsioonis paklitakseeliga patsientidele, kes ei ole varem metastaseerunud haiguse raviks kemoterapiat saanud ning kellele antratsükliin ei sobi.
- kombinatsioonis dotsetakseeliga patsientidele, kes ei ole varem metastaatilise haiguse raviks kemoterapiat saanud.
- kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga hormoonretseptor-positiivsetele metastaatilise rinnanäärmevähiga menopausi järgses eas patsientidele, kellele ei ole varem trastuzumabi manustatud.

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk

Herceptin on näidustatud HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähi raviks:

- pärast operatiivset ravi, kemoterapiat (neoadjuvant- või adjuvantravi) ja kiiritusravi (kui on kohaldatav) (vt lõik 5.1).
- pärast adjuvantset kemoterapiat doksorubiitsiini ja tsüklofosfamiidiga kombinatsioonis paklitakseeli või dotsetakseeliga.

- kombinatsioonis adjuvantse kemoteraapiaga, mis sisaldab dotsetakseeli ja karboplatiini.
- kombinatsioonis neoadjuvantse kemoteraapiaga, millele järgneb adjuvantravi Herceptin'iga lokaalselt kaugelearenenud (sh põletikulise) haiguse või > 2 cm läbimõõduga kasvajate korral (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Herceptin'i tuleks kasutada ainult metastaatilise või varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel, kelle kasvajal esineb HER2 üleekspressioon või HER2 geeni amplifikatsioon, mis on kindlaks määratud täpse ja valideeritud analüüsiga (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

HER2 määramine on enne ravi alustamist kohustuslik (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Herceptin-ravi võib alustada ainult tsütotoksilise kemoteraapia läbiviimise kogemustega arst (vt lõik 4.4) ning ravimit tohib manustada ainult tervishoiutöötaja.

Tähtis on kontrollida pakendi märgistust veendumaks, et patsiendile manustatakse õiget talle määratud ravimvormi (intravenoosset või subkutaanset fikseeritud annust sisaldavat ravimvormi). Herceptin'i subkutaanne fikseeritud annust sisaldav ravimvorm ei ole ette nähtud intravenoosseks manustamiseks ning seda tohib manustada ainult nahaaluse süstena.

Herceptin'i intravenooselt ravimvormilt subkutaansele ravimvormile ja vastupidi üleminekut kolmenädalaste intervallidega raviskeemi puhul on hinnatud uuringus MO22982 (vt lõik 4.8).

Ravimi kasutusvigade vältimiseks on tähtis kontrollida viaali etiketilt ja veenduda, et valmistatav ja manustatav ravim on Herceptin (trastuzumab), mitte Kadcylya (trastuzumabemtansiin).

Annustamine

Herceptin'i subkutaanse ravimvormi soovitatav fikseeritud annus on 600 mg olenemata patsiendi kehakaalust. Küllastusannust ei ole vaja manustada. See annus manustatakse naha alla 2...5 minuti jooksul iga kolme nädala järel.

Määrava tähtsusega uuringus (BO22227) manustati Herceptin'i subkutaanset fikseeritud annust sisaldavat ravimvormi neoadjuvant-/adjuvantravina varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidele. Preoperatiivne kemoteraapia sisaldas dotsetakseeli (75 mg/m²), millele järgnes FEC (5FU, epirubitsiini ja tsüklofosfamiidi) manustamine standardannuses.

Vt lõik 5.1 Kemoteraapiaga kombineeritud annustamine.

Ravi kestus

Metastaatilise rinnanäärmevähiga patsiente tuleb Herceptin'iga ravida kuni haiguse progresseerumiseni. Varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsiente tuleb Herceptin'iga ravida 1 aasta või kuni haiguse retsidiiveerumiseni, ükskõik kumb saabub enne, ravi pikendamine VSRV korral üle ühe aasta ei ole soovitatav (vt lõik 5.1).

Annuse vähendamine

Kliiniliste uuringute käigus ei vähendatud Herceptin'i annust. Patsiendid võivad raviga jätkata mõeldvate, kemoteraapiast põhjustatud müelosupressiooniperioodide ajal, kuid sellega peab kaasnema hoolikas jälgimine neutropeenia komplikatsioonide suhtes. Paklitakseeli, dotsetakseeli või aromataasi inhibiitori annuse vähendamise või edasilükkamise kohta vt vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kui vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (LVEF) langeb ≥ 10 protsendipunkti võrra algväärtusest JA allapoole 50 %, tuleb ravi katkestada ja korrata LVEF mõõtmist umbes 3 nädala jooksul. Kui LVEF ei ole paranenud või on veel langenud või kui on tekkinud sümptomaatiline kongestiivne

südamepuudulikkus, tuleb tõsiselt kaaluda Herceptin-ravi lõpetamist, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu individuaalsele patsiendile kaalub üle riskid. Kõik sellised patsiendid tuleb suunata kardioloogi konsultatsioonile ning neid tuleb jälgida.

Ununenud annused

Kui Herceptin'i subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormi annuse manustamine ununeb, soovitatakse järgmine 600 mg annus (st ununenud annus) manustada niipea kui võimalik. Intervall Herceptin'i subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormi järjestikuste manustamiste vahel ei tohi olla lühem kui kolm nädalat.

Patsientide erirühmad

Eakatel ja neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole spetsiaalseid farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi järgi ei mõjuta vanus ega neerukahjustus trastuzumabi dispositsiooni.

Lapsed

Puudub Herceptin'i asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

600 mg annus tuleb manustada ainult nahaaluse süstena 2...5 minuti jooksul iga kolme nädala järel. Ravimit tuleb süstida vahelduvalt vasakusse ja paremasse reide. Iga järgmine süst tuleb teha vähemalt 2,5 cm kaugusele eelmisest süstekohast ning ravimit ei tohi kunagi süstida piirkonda, mille nahk on punetav, verevalumiga, valulik või kõva. Ravikuuri ajal Herceptin'i subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormiga tuleb teised subkutaaneks manustamiseks mõeldud ravimpreparaadid eelistatult süstida erinevatesse kohtadesse. Esimese süsti järgselt tuleb patsienti ravimi manustamisega seotud reaktsioonide nähtude või sümptomite suhtes jälgida vähemalt kuus tundi ja pärast järgnevaid süste kaks tundi (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Herceptin'i subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormi kasutamise- ja käsitsemisjuhend vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus trastuzumabi, hiirevalgu, hüaluronidaasi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Tugev rahuoleku düspnoe, mis on tingitud kaugelearenenud pahaloomulisest haigusest või mis vajab täiendavat hapnikravi.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Et parandada bioloogiliste ravimite kasutamise jälgitavust, tuleb manustatud ravimi kaubanduslik nimetus ja partii number selgelt märkida.

HER2 määramine tuleb läbi viia erilaboris, kus on tagatud määramisprotseduuri adekvaatne valideerimine (vt lõik 5.1).

Praegu puuduvad kliiniliste uuringute andmed ravimi taaskasutamise kohta varem Herceptin'i adjuvantravina saanud patsientidel.

Kardiaalne düsfunktsioon

Üldised kaalutlused

Herceptin'iga ravitud patsientidel on suurem risk kongestiivse südamepuudulikkuse (New Yorgi Südameassotsiatsiooni [NYHA] II kuni IV klass) või asümptomaatilise kardialse düsfunktsiooni tekkeks. Neid on täheldatud patsientidel, kes on saanud Herceptin'i monoterapiiana või kombinatsioonis paklitakseli või dotsetakseliga, eriti pärast antratsükliini (doksorubitsiini või epirubitsiini) sisaldanud kemoterapiat. Need võivad olla mõõdukad kuni rasked ning lõppeda surmaga (vt lõik 4.8). Lisaks peab olema ettevaatlik suurenenud kardialse riskiga (nt hüpertensioon, dokumenteeritud südame isheemiatõbi, kongestiivne südamepuudulikkus, vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (LVEF) <55 %, kõrgem vanus) patsientide ravimisel.

Herceptin-ravi kandidaadid, eriti eelnevalt antratsükliini ja tsüklofosfamiidi saanud patsiendid peavad enne ravi läbima südameuuringud (sh anamnees, kehaline läbivaatus, elektrokardiogramm (EKG), ehokardiogramm ja/või MUGA (*multigated acquisition*)-uuring või magnetresonantstomograafia). Monitooring võib aidata kindlaks teha patsiendid, kellel tekib kardialne düsfunktsioon. Enne ravi tehtavaid südameuuringuid tuleb korrata ravi ajal iga 3 kuu järel ja pärast ravi lõpetamist iga 6 kuu järel kuni 24 kuu möödumiseni Herceptin'i viimasest manustamisest. Enne otsuse tegemist, kas alustada ravi Herceptin'iga, tuleb põhjalikult kaaluda kasu ja riski vahekorda.

Kõikide olemasolevate andmete populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal võib trastuzumab vereringes püsida kuni 7 kuud pärast Herceptin-ravi lõpetamist (vt lõik 5.2). Patsientidel, kes saavad antratsükliini pärast Herceptin'i ärajätmist, võib olla suurem risk kardialse düsfunktsiooni tekkeks. Võimalusel peavad arstid hoiduma antratsükliinil baseeruvast ravist kuni 7 kuud pärast Herceptin'i ärajätmist. Antratsükliinide kasutamise korral tuleb hoolikalt jälgida patsiendi südamegevust.

Tavaline kardioloogiline läbivaatus tuleks teha patsientidele, kellel tekivad pärast ravi alustamist südame-veresoonkonna vaevused. Kõikidel patsientidel tuleb ravi ajal jälgida südamefunktsiooni (nt iga 12 nädala järel). Monitooring võib aidata avastada patsiente, kellel võib tekkida südamefunktsiooni häire. Patsiente, kellel tekib asümptomaatiline kardialne düsfunktsioon, on soovitatav sagedamini monitoorida (nt iga 6...8 nädala tagant). Kui vasaku vatsakese funktsioon jätkuvalt halveneb, kuid jääb asümptomaatiliseks, peaks arst kaaluma Herceptin-ravi lõpetamist juhul, kui see ei ole viinud patsiendi kliinilise seisundi paranemiseni.

Patsientidel, kellel tekib kardialne düsfunktsioon, ei ole Herceptin-ravi jätkamise või taasalustamise ohutust prospektiivselt uuritud. Kui LVEF langeb ≥ 10 protsendipunkti võrra algväärtusest JA allapoole 50 %, tuleb ravi katkestada ja korrata LVEF mõõtmist umbes 3 nädala jooksul. Kui LVEF ei ole paranenud või on veel langenud või on tekkinud sümptomaatiline kongestiivne südamepuudulikkus, tuleb tõsiselt kaaluda Herceptin-ravi lõpetamist, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu individuaalsele patsiendile kaalub üle riskid. Kõik sellised patsiendid tuleb suunata kardioloogi konsultatsioonile ning neid tuleb jälgida.

Kui Herceptin-ravi ajal kujuneb sümptomaatiline südamepuudulikkus, tuleb seda ravida südamepuudulikkuse standardravimitega. Enamus patsiente, kellel kesksetes kliinilistes uuringutes tekkis südamepuudulikkus või asümptomaatiline kardialne düsfunktsioon, paranes südamepuudulikkuse standardraviga, mis sisaldas angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorit või angiotensiini retseptorite blokaatorit (ARB) ja beetablokaatorit. Enamus kardiaalsete sümptomitega patsiente, kellel Herceptin-ravi kliiniliselt toimus, jätkasid ravi Herceptin'iga ilma lisanduvate kardiaalsete kõrvaltoimeteta.

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Metastaatilise rinnanäärmevähi korral ei tohi Herceptin'i ja antratsükliine samaaegselt manustada.

Metastaatilise rinnanäärmevähiga patsiendid, kes on eelnevalt saanud antratsükliine, on Herceptin-ravi ajal samuti ohustatud kardiaalse düsfunktsiooni tekkest, kuigi risk on väiksem kui Herceptin'i ja antratsükliinide samaaegsel kasutamisel.

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk

Varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel tuleb südant kontrollida enne ravi alustamist, ravi ajal iga 3 kuu järel ning iga 6 kuu järel pärast ravi lõpetamist kuni 24 kuu möödumiseni Herceptin'i viimasest manustamisest. Antratsükliini sisaldavat kemoterapiat saavate patsientide puhul on soovitatav edasine kontroll, mis peaks toimuma kord aastas kuni 5 aastat pärast Herceptin'i viimast manustamist või kauem, kui täheldatakse vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni jätkuvat vähenemist.

Varajases staadiumis rinnanäärmevähi adjuvant- ja neoadjuvantravi kesketes uuringutes, kus kasutati Herceptin'i, ei saanud osaleda patsiendid, kes olid põdenud müokardiinfarkti, kellel oli medikamentooset ravi vajav stenokardia, varem põetud või olemasolev kongestiivne südamepuudulikkus (NYHA II-IV klass), LVEF < 55 %, muu kardiomiopaatia, medikamentooset ravi vajav arütmia, kliiniliselt väljendunud südameklapi haigus, ravile halvasti alluv hüpertensioon (siia ei kuulunud standardravile alluv hüpertensioon) ja hemodünaamiliselt oluline perikardi efusioon ning seetõttu ei saa ravi nendele patsientidele soovitada.

Adjuvantravi

Adjuvantravina ei tohi Herceptin'i ja antratsükliine samaaegselt manustada.

Varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel täheldati sümptomaatiliste ja asümptomaatiliste südamehäirete esinemissageduse suurenemist Herceptin'i (intravenoosse ravimvormi) manustamisel pärast antratsükliini sisaldavat kemoterapiat võrreldes antratsükliini mittesisaldava dotsetakseeli ja karboplatiini raviskeemi manustamisega. See oli enam väljendunud juhul, kui Herceptin'i (intravenooset ravimvormi) manustati samal ajal taksaanidega võrreldes taksaanide järjestikuse manustamisega. Vaatamata kasutatud raviskeemile tekkis enamik sümptomaatilisi südamehäireid esimese 18 kuu jooksul. Ühes kolmest läbi viidud keskest uuringust (BCIRG006), kus järelkontroll kestis keskmiselt 5,5 aastat, täheldati sümptomaatiliste südame- või vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni häirete kumulatiivse esinemissageduse pidevat suurenemist (kuni 2,37 %) patsientidel, kellele manustati Herceptin'i samal ajal taksaaniga pärast antratsükliinravi, võrreldes ligikaudu 1 %-ga kahes võrdlusrühmas (antratsükliin plus tsüklofosfamiid, millele järgnes taksaan, ning taksaan, karboplatiin ja Herceptin'i).

Neljas suures adjuvantravi uuringus tuvastatud südamehäire riskifaktorid olid kõrgem vanus (> 50 aastat), madal LVEF (< 55 %) ravieelselt, enne või pärast paklitakselravi alustamist, LVEF langus 10...15 punkti võrra ning antihüpertensiivsete ravimite eelnev või samaaegne kasutamine. Patsientidel, kes said Herceptin'i pärast adjuvantse kemoterapia lõppemist, seostati kardiaalse düsfunktsiooni tekkeriski enne Herceptin-ravi alustamist manustatud antratsükliini suurema kumulatiivse annusega ja kehamassiindeksiga (KMI) > 25 kg/m².

Neoadjuvant-adjuvantravi

Varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel, kes on sobivad saama neoadjuvant-adjuvantravi, tohib Herceptin'i koos antratsükliinidega kasutada ainult patsientidel, kes ei ole varem kemoterapiat saanud, ning ainult koos väikesaannuseliste antratsükliini raviskeemidega (st maksimaalsete kumulatiivsete annustega, milleks on doksorubiin 180 mg/m² või epirubiin 360 mg/m²).

Kui patsient on saanud neoadjuvantravina samaaegselt väikeses annuses antratsükliinide täieliku ravikuuri ja Herceptin'i, ei tohi pärast operatsiooni manustada täiendavat tsütotoksilist kemoterapiat.

Muudes olukordades tehakse otsus täiendava tsütotoksilise kemoterapia vajaduse kohta individuaalsete tegurite alusel.

Trastuzumabi ja väikeseannuseliste antratsükliini raviskeemide samaaegse kasutamise kogemus piirdub praegu kahe uuringuga (MO16432 ja BO22227).

Otsustava tähtsusega uuringus MO16432 manustati Herceptin'i koos neoadjuvantse kemoterapiaga, mis sisaldas kolme tsükliit doksorubitsiini (kumulatiivne annus 180 mg/m²). Herceptin'i rühmas oli sümptomaatilise kardiaalse düsfunktsiooni esinemissagedus 1,7 %.

Otsustava tähtsusega uuringus BO22227 manustati Herceptin'i koos neoadjuvantse kemoterapiaga, mis sisaldas nelja tsükliit epirubitsiini (kumulatiivne annus 300 mg/m²); järelkontrolli (kestuse mediaan ületas 70 kuud) järgselt oli südamepuudulikkus/kongestiivse südamepuudulikkuse esinemissagedus Herceptin'i intravenoosse ravi rühmas 0,3% ja Herceptin'i subkutaanse ravi rühmas 0,7%. Madalama kehakaaluga patsientidel (<59 kg, alumine kehakaalu kvartiil) ei seostatud Herceptin'i subkutaanse ravi rühmas kasutatud fikseeritud annusega südame häirete riski suurenemist ega LVEF-i olulist langust.

Kliiniline kogemus üle 65-aastastel patsientidel on piiratud.

Manustamisega seotud reaktsioonid

Herceptin'i subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormi kasutamisel esineb teadaolevalt manustamisega seotud reaktsioone. Nende tekkeriski vähendamiseks võib kasutada premedikatsiooni.

Kuigi Herceptin'i subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormi kliinilises uuringus ei kirjeldatud tõsiseid manustamisega seotud reaktsioonid (sh düspnoe, hüpotensioon, vilistav hingamine, bronhospasm, tahhükardia, vere hapnikusaturatsiooni langus ja respiratoorne distress), peab olema ettevaatlik, sest need on tekkinud seoses intravenoosse ravimvormi manustamisega. Patsiente tuleb jälgida manustamisega seotud reaktsioonide suhtes kuus tundi pärast esimest süsti ja kaks tundi pärast järgnevaid süste. Nende raviks võib manustada valuvaigistit/antipüreetikumi (nt meperidiin või paratsetamool) või antihistamiinikumi (nt difenhüdramiin). Intravenoosse Herceptin'i suhtes tekkinud tõsiseid reaktsioone on edukalt ravitud toetavate meetmetega nagu hapnik, beeta-adrenomimeetikumid ja kortikosteroidid. Harva on need reaktsioonid lõppenud surmaga. Risk surmaga lõppeva manustamisega seotud reaktsiooni tekkeks võib olla suurenenud patsientidel, kellel esineb rahuoleku düspnoe kauglearenenud kasvajalise haiguse või kaasuvate haiguste tõttu. Seetõttu ei tohi selliseid patsiente Herceptin'iga ravida (vt lõik 4.3).

Pulmonaalsed reaktsioonid

Herceptin'i subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormi kasutamisel peab olema ettevaatlik, sest turuletulekujärgsel perioodil on intravenoosse ravimvormi kasutamisel kirjeldatud raskeid pulmonaalseid reaktsioone (vt lõik 4.8). Need reaktsioonid on mõnikord lõppenud surmaga ning võivad esineda infusioonireaktsiooni osana või olla hilise tekkega. Lisaks on teatatud üksikutest interstitsiaalse kopsuhaiguse, sh kopsuinfiltreeritud, ägeda respiratoorse distressi sündroomi, pneumoonia, pneumoniidi, pleuraefusiooni, respiratoorse distressi, ägeda kopsuturse ja hingamispuudulikkuse juhtudest. Interstitsiaalse kopsuhaigusega seotud riskifaktorite hulka kuulub muu eelnev või samaaegne interstitsiaalse kopsuhaigusega teadaolevalt seotud kasvavastane ravi, nagu taksaanid, gemtsitabiin, vinorelbiin ja kiiritusravi. Risk pulmonaalse reaktsiooni tekkeks on suurenenud patsientidel, kellel esineb rahuoleku düspnoe kauglearenenud kasvajalise haiguse või kaasuvate haiguste tõttu. Seetõttu ei tohi selliseid patsiente Herceptin'iga ravida (vt lõik 4.3). Ettevaatlik peab olema pneumoniidi tekke suhtes, eriti samaaegset taksaanravi saavatel patsientidel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimite koostoimeid ei ole nõuetekohaselt uuritud. Kliinilistes uuringutes ei ole Herceptin'i ja samaaegselt kasutatud ravimite vahel kliiniliselt olulisi koostoimeid täheldatud.

Trastuzumabi toime teiste antineoplastiliste ainete farmakokineetikale

HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga naistel läbi viidud uuringutest BO15935 ja M77004 saadud farmakokineetilised andmed näitasid, et paklitakseeli ja doksorubitsiini (ning nende põhimetaboliitide 6- α -hüdoksüülpaklitakseeli [POH] ja doksorubitsinooli [DOL]) ekspositsioon ei muutunud trastuzumabi toimel (8 mg/kg või 4 mg/kg i.v. küllastusannus, millele järgneb vastavalt 6 mg/kg i.v. manustamine 3-nädalaste intervallide järel või 2 mg/kg iganädalane i.v. manustamine). Samas võib trastuzumabi toimel suureneka ühe doksorubitsiini metaboliidi (7-deoksü-13-dihüdros-dokso-ubitsinooli, D7D) üldine ekspositsioon. D7D bioaktiivsus ja selle metaboliidi sisalduse tõusu kliiniline mõju oli ebaselge.

Andmed Herceptin'i (4 mg/kg i.v. küllastusannus ja 2 mg/kg i.v. nädalas) ja dotsetakseeli (60 mg/m² i.v.) ühe rühmaga uuringust JP16003, mis viidi läbi HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga Jaapani naistel, näitasid, et Herceptin'i samaaegsel manustamisel puudus toime dotsetakseeli ühekordse annuse farmakokineetikale. Uuring JP19959 oli BO18255 (ToGA) lisauuring, kus osalesid kaugelearenenud maovähiga Jaapani mees- ja naissoost patsiendid ning hinnati kapetsitabiini ja tsisplatiini farmakokineetikat nende kasutamisel koos Herceptin'iga või ilma. Selle lisauuringu tulemused näitasid, et kapetsitabiini bioaktiivsete metaboliitide (nt 5-FU) ekspositsiooni ei mõjutanud tsisplatiini või tsisplatiini pluss Herceptin'i samaaegne kasutamine. Kuid koos Herceptin'iga manustamisel täheldati kapetsitabiini enda kõrgemaid plasmakontsentratsioone ja pikemat poolväärtusaega. Andmed näitasid ka seda, et tsisplatiini farmakokineetikat ei mõjutanud kapetsitabiini või kapetsitabiini pluss Herceptin'i samaaegne kasutamine.

Metastaatilise või lokaalselt levinud mitteopereeritava HER2-positiivse vähiga patsientide uuringust H4613g/GO01305 saadud farmakokineetilised andmed näitasid, et trastuzumabil puudus mõju karboplatiini farmakokineetikale.

Antineoplastiliste ainete toime trastuzumabi farmakokineetikale

Kui võrreldi trastuzumabi simuleeritud kontsentratsioone seerumis pärast Herceptin'i monoterapiat (4 mg/kg küllastusannus/2 mg/kg iganädalasel i.v.) ja HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga Jaapani naistel täheldatud kontsentratsioone seerumis (uuring JP16003), ei avaldanud dotsetakseeli samaaegne manustamine toimet trastuzumabi farmakokineetikale. Kahest II faasi uuringust (BO15935 ja M77004) ning ühest III faasi uuringust (H0648g), kus patsiendid said samaaegset ravi Herceptin'i ja paklitakseeliga, ning kahest II faasi uuringust, kus Herceptin'i manustati monoterapiana (W016229 ja MO16982) HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga naistele, saadud farmakokineetiliste andmete võrdlus näitas, et trastuzumabi individuaalsed ja keskmised minimaalsed kontsentratsioonid seerumis varieerusid uuringute siseselt ja vaheliselt, kuid puudus paklitakseeli samaaegse manustamise selge toime trastuzumabi farmakokineetikale. Uuringust M77004, kus HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga naised said samaaegset ravi Herceptin'i, paklitakseeli ja doksorubitsiiniga, saadud trastuzumabi farmakokineetiliste andmete võrdlemisel trastuzumabi farmakokineetiliste andmetega uuringutest, kus Herceptin'i manustati monoterapiana (H0649g) või kombinatsioonis antratsükliini pluss tsüklofosfamiidi või paklitakseeliga (uuring H0648g), ei ilmnenu doksorubitsiini ja paklitakseeli toimet trastuzumabi farmakokineetikale.

Uuringust H4613g/GO01305 saadud farmakokineetilised andmed näitasid, et karboplatiinil puudus mõju trastuzumabi farmakokineetikale.

Anastrooli samaaegne manustamine ei mõjutanud trastuzumabi farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised / kontratseptsioon

Rasestuda võivatele naistele tuleb soovitada, et nad kasutaksid tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid Herceptin-ravi ajal ja 7 kuu jooksul pärast ravi lõppu (vt lõik 5.2).

Rasedus

Reproduktsiooniuringud on läbi viidud makaakidega, kellele manustati kuni 25 korda suuremaid annuseid kui inimestel kasutatavad iganädalased Herceptin'i intravenoosse ravimvormi säilitusannused 2 mg/kg. Uuringutes ei ilmnenud mingeid tõendeid viljakuse pärssimisest või lootekahjustuse tekkest. Täheldati trastuzumabi tungimist läbi platsentaarbarjääri loote arengu varases (20. kuni 50. tiinuspäeval) ja hilises (120. kuni 150. tiinuspäeval) perioodis. Ei ole teada, kas Herceptin võib mõjutada reproduktiivsust. Reproduktsiooniuringute andmed ei ole alati ülekantavad loomadelt inimestele. Seega tuleb Herceptin'i kasutamisest raseduse ajal hoiduda, välja arvatud juhul, kui ravist oodatav kasu emale ületab võimaliku riski lootele.

Turuletulekujärgselt on Herceptin'i saavatel rasedatel naistel teatatud oligohüdramnioniga seotud loote neerude kasvu- ja/või funktsioonihäirete juhtudest, millest mõnesid on seostatud surmaga lõppenud loote kopsude hüpoplaasiaga. Naistele, kes rasestuvad, tuleb rääkida lootekahjustuse võimalusest. Kui rase naine saab ravi Herceptin'iga või kui patsient rasestub Herceptin'i saamise ajal või 7 kuu jooksul pärast Herceptin'i viimase annuse manustamist, on soovitatav tema igakülgne jälgimine erinevate erialaspetsialistide poolt.

Imetamine

Uuring, mis viidi läbi Cynomolgus ahvidega, kellele manustati tiinuse 120. kuni 150. päeval kuni 25 korda suuremaid annuseid kui inimestel kasutatavad iganädalased Herceptin'i intravenoosse ravimvormi säilitusannused 2 mg/kg, näitas, et trastuzumab eritub pärast poegimist ahvi piima. Emakasisene kokkupuude trastuzumabiga ja trastuzumabi olemasolu järglaste seerumis ei olnud seotud mingite kasvu ja arengut mõjutavate kõrvaltoimetega järglase sünnist kuni ühe kuu vanuseni. Ei ole teada, kas trastuzumab eritub inimeste rinnapiima. Kuna humaan-IgG1 eritub inimese rinnapiima ja võimalik risk vastsündinule ei ole teada, ei tohi naised Herceptin-ravi ajal ja kuni 7 kuud pärast viimase annuse manustamist last rinnaga toita.

Fertiilsus

Puuduvad andmed fertiilsuse kohta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Herceptin mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.8). Ravi ajal Herceptin'iga võib esineda peeringlust ja unisust (vt lõik 4.8). Infusiooniga seotud sümptomitega (vt lõik 4.4) patsientidele tuleb soovitada hoiduda autojuhtimisest ja masinate käsitlemisest seni, kuni nähud on möödunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Herceptin'i (intravenoosse ja subkutaanse ravimvormi) kasutamisel seni kirjeldatud kõige tõsisemateks ja/või sagedasemateks kõrvaltoimeteks on kardiaalne düsfunktsioon, manustamisega seotud reaktsioonid, hematotoksilisus (eriti neutropeenia), infektsioonid ja pulmonaalsed kõrvaltoimed.

Varajases staadiumis rinnanäärmevähi keskses uuringus täheldatud Herceptin'i subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormi ohutusprofiil (mida hinnati vastavalt 298-1 ja 297-1 patsiendil, kes said ravi intravenoosse või subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormiga) oli üldiselt sarnane intravenoosse ravimvormi teadaoleva ohutusprofiiliga.

Tõsised kõrvaltoimed (mida määratleti vastavalt Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete üldistele terminoloogilistele kriteeriumidele (NCI CTCAE raskusaste ≥ 3), versioon 3.0) olid võrdselt jaotunud Herceptin'i mõlema ravimvormi vahel (52,3 % *versus* 53,5 % vastavalt intravenoosse ja subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormi puhul).

Mõningaid kõrvaltoimeid kirjeldati suurema esinemissagedusega subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormi puhul:

- Tõsised kõrvaltoimed (millest enamus tuvastati hospitaliseerimise või haiglaravi kestuse pikenemise tõttu): 14,1 % *versus* 21,5 % vastavalt intravenoosse ja subkutaanse ravimvormi puhul. Tõsiste kõrvaltoimete esinemissageduse erinevus ravimvormide vahel oli peamiselt tingitud infektsioonidest koos neutropeeniaga või ilma (4,4 % *versus* 8,1 %) ja südame häiretest (0,7 % *versus* 1,7 %).
- Postoperatiivsed haavainfektsioonid (rasked ja/või tõsised) 1,7 % *versus* 3,0 % vastavalt intravenoosse ja subkutaanse ravimvormi puhul.
- Manustamisega seotud reaktsioonid: 37,2 % *versus* 47,8 % vastavalt intravenoosse ja subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormi puhul ravifaasi jooksul.
- Hüpertensioon: 4,7 % *versus* 9,8 % vastavalt intravenoosse ja subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormi puhul.

Intravenoosse ravimvormi puhul täheldatud kõrvaltoimete loetelu tabelina

Selles lõigus on kasutatud järgmisi esinemissageduse kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabelis 1 on loetletud kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud seoses intravenoosse Herceptin'i kasutamisega monoterapiiana või kombinatsioonis kemoterapiiaga keskses kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt.

Kõik toodud kõrvaltoimed põhinevad suurimal keskses kliinilistes uuringutes täheldatud esinemissagedusel. Lisaks on tabelis 1 loetletud turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed.

Tabel 1: Keskses kliinilistes uuringutes (N = 8386) ja turuletulekujärgselt kirjeldatud kõrvaltoimed intravenoosse Herceptin'i kasutamisel monoterapiiana või kombinatsioonis kemoterapiiaga

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon	Väga sage
	Nasofarüngiit	Väga sage
	Neutropeeniline sepsis	Sage
	Tsüstiit	Sage
	Gripp	Sage
	Sinusiit	Sage
	Nahainfektsioon	Sage
	Riniit	Sage
	Ülemiste hingamisteede infektsioon	Sage
	Kuseteede infektsioon	Sage
	Farüngiit	Sage
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Pahaloomulise kasvaja progresseerumine	Teadmata
	Kasvaja progresseerumine	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	Febriilne neutropeenia	Väga sage
	Aneemia	Väga sage
	Neutropeenia	Väga sage
	Valgevereliblede arvu langus/leukopeenia	Väga sage
	Trombotsütopeenia	Väga sage
	Hüpoprotrombineemia	Teadmata
	Immuunne trombotsütopeenia	Teadmata

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Sage
	⁺ Anafülaktiline reaktsioon	Harv
	⁺ Anafülaktiline šokk	Harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	Kehakaalu vähenemine/kaalulangus	Väga sage
	Anoreksia	Väga sage
	Tuumori lüüsi sündroom	Teadmata
	Hüperkaleemia	Teadmata
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Väga sage
	Ärevus	Sage
	Depressioon	Sage
Närvisüsteemi häired	¹ Treemor	Väga sage
	Pearinglus	Väga sage
	Peavalu	Väga sage
	Paresteesia	Väga sage
	Maitsehäire	Väga sage
	Perifeerne neuropaatia	Sage
	Hüpertoonia	Sage
	Somnolentsus	Sage
Silma kahjustused	Konjunktiviit	Väga sage
	Suurenenud pisaraeritus	Väga sage
	Kuivsilmsus	Sage
	Papillödeem	Teadmata
	Võrkkesta verevalum	Teadmata
Kõrva ja labürindi kahjustused	Kurtus	Aeg-ajalt
Südame häired	¹ Vererõhu langus	Väga sage
	¹ Vererõhu tõus	Väga sage
	¹ Ebakorrapärane südametegevus	Väga sage
	¹ Laperdus	Väga sage
	Väljutusfraktsiooni langus*	Väga sage
	⁺ Südamepuudulikkus (kongestiivne)	Sage
	⁺¹ Supraventrikulaarne tahhüarütmia	Sage
	Kardiomüopaatia	Sage
	¹ Südamepekslemine	Sage
	Perikardi efusioon	Aeg-ajalt
	Kardiogeenne šokk	Teadmata
	Galopprütmi esinemine	Teadmata
Vaskulaarsed häired	Kuumahood	Väga sage
	⁺¹ Hüpotensioon	Sage
	Vasodilatsioon	Sage

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	⁺ Hingeldus	Väga sage
	Köha	Väga sage
	Ninaverējooks	Väga sage
	Rinorröa	Väga sage
	⁺ Pneumoonia	Sage
	Astma	Sage
	Kopsukahjustus	Sage
	⁺ Pleuraefusioon	Sage
	⁺¹ Vilisev hingamine	Aeg-ajalt
	Pneumoniit	Aeg-ajalt
	⁺ Kopsufibroos	Teadmata
	⁺ Respiratoorne distress	Teadmata
	⁺ Hingamispuudulikkus	Teadmata
	⁺ Kopsuinfiltraadid	Teadmata
	⁺ Äge kopsuturse	Teadmata
	⁺ Äge respiratoorne distress-sündroom	Teadmata
	⁺ Bronhospasm	Teadmata
	⁺ Hüpoksia	Teadmata
	⁺ Hapnikusaturatsiooni langus	Teadmata
	Kõriturse	Teadmata
	Ortopnoe	Teadmata
Kopsuturse	Teadmata	
Interstitsiaalne kopsuhaigus	Teadmata	
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage
	Oksendamine	Väga sage
	Iiveldus	Väga sage
	¹ Huulte turse	Väga sage
	Kõhuvalu	Väga sage
	Düspepsia	Väga sage
	Kõhukinnisus	Väga sage
	Stomatiit	Väga sage
	Hemorroidid	Sage
	Suukuivus	Sage
Maksa ja sapiteede häired	Hepatotsellulaarne kahjustus	Sage
	Hepatiit	Sage
	Maksa hellus	Sage
	Ikterus	Harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Erüteem	Väga sage
	Lööve	Väga sage
	¹ Näo turse	Väga sage
	Alopeetsia	Väga sage
	Küünekahjustus	Väga sage
	Palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom	Väga sage
	Akne	Sage
	Kuiv nahk	Sage
	Täppverevalum	Sage
	Liighigistamine	Sage
	Makulopapulaarne lööve	Sage
	Sügelus	Sage
	Küünte murdumine	Sage

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
	Dermatiit	Sage
	Urtikaaria	Aeg-ajalt
	Angioödeem	Teadmata
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Liigesvalu	Väga sage
	¹ Lihaspinge	Väga sage
	Lihaskoevalu	Väga sage
	Liigesepõletik	Sage
	Seljavalu	Sage
	Luuvalu	Sage
	Lihasspasmid	Sage
	Kaelavalu	Sage
	Valu jäsemetes	Sage
Neerude ja kuseteede häired	Neerukahjustus	Sage
	Membranoosne glomerulonefriit	Teadmata
	Glomerulonefroopia	Teadmata
	Neerupuudulikkus	Teadmata
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid	Oligohüdratsioon	Teadmata
	Neerude hüpoplaasia	Teadmata
	Kopsude hüpoplaasia	Teadmata
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Rinnapõletik/mastiit	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia	Väga sage
	Rindkerevalu	Väga sage
	Külmavärinad	Väga sage
	Väsimus	Väga sage
	Gripitaolised sümptomid	Väga sage
	Infusiooniga seotud reaktsioon	Väga sage
	Valu	Väga sage
	Palavik	Väga sage
	Limaskestapõletik	Väga sage
	Perifeersed tursed	Väga sage
	Halb enesetunne	Sage
	Tursed	Sage
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Kontusioon	Sage

+ Tähistab kõrvaltoimeid, millest on teatatud seoses surmlõppega.

¹ Tähistab kõrvaltoimeid, millest on teatatud suurel määral seoses manustamisega seotud reaktsioonidega.

Nende täpsed esinemissagedused on teadmata.

* Täheldatud kombineerimisel taksaanidega pärast ravi antratsükliinidega.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kardiaalne düsfunktsioon

Herceptin'i sage kõrvaltoime on kongestiivne südamepuudulikkus (NYHA II...IV klass). Seda on seostatud surmlõppega. Herceptin'iga ravitud patsientidel on täheldatud kardialse düsfunktsiooni nähtusi ja sümptomeid, nagu hingeldus, ortopnoe, köha süvenemine, kopsuturse, S3-galopp või vatsakese väljutusfraktsiooni langus (vt lõik 4.4).

Kolmes keskses varajases staadiumis rinnanäärmevähi kliinilises uuringus, kus intravenoosse Herceptin'i adjuvantravi kasutati kombinatsioonis kemoterapiaga, oli 3./4. astme kardialse düsfunktsiooni (eriti sümptomaatilise kongestiivse südamepuudulikkuse) esinemissagedus sarnane patsientidel, kes said ainult kemoterapiat (st ei saanud Herceptin'i), ning patsientidel, kellele

manustati Herceptin'i järjestikku pärast taksaani (0,3...0,4%). Esinemissagedus oli suurim patsientidel, kellele manustati Herceptin'i samaaegselt taksaaniga (2,0%). Neoadjuvantravi puhul on Herceptin'i ja väikeseannuselise antratsükliini raviskeemi samaaegse kasutamise kogemus piiratud (vt lõik 4.4).

Kui Herceptin'i manustati pärast adjuvantse kemoterapia lõppu, täheldati üheaastases rühmas NYHA III–IV klassi südamepuudulikkust 0,6%-l patsientidest keskmiselt 12 kuud kestnud järelkontrolliperioodi järel. Uuringus BO16348 oli pärast keskmiselt 8 aastat kestnud järelkontrolliperioodi raske kongestiivse südamepuudulikkuse (NYHA III ja IV klass) esinemissagedus 1-aastase Herceptin-ravi rühmas 0,8% ning kerge sümptomaatilise ja asümptomaatilise vasaku vatsakese düsfunktsiooni esinemissagedus 4,6%.

Raske kongestiivse südamepuudulikkuse pöörduvust (defineeriti kui vähemalt kahte järjestikust LVEF väärtust $\geq 50\%$ pärast viimast episoodi) täheldati 71,4%-l Herceptin'iga ravitud patsientidest. Kerge sümptomaatilise ja asümptomaatilise vasaku vatsakese düsfunktsiooni pöörduvust näidati 79,5%-l patsientidest. Ligikaudu 17% kardialse düsfunktsiooniga seotud juhtumitest ilmsid pärast Herceptin-ravi lõppu.

Intravenoosse Herceptin'i kesksetes metastaatilise haiguse uuringutes jäi kardialse düsfunktsiooni esinemissagedus vahemikku 9...12%, kui seda kasutati kombinatsioonis paklitakseeliga, võrreldes 1...4%-ga ainult paklitakseeli puhul. Monoterapia puhul oli esinemissagedus 6...9%. Kardialse düsfunktsiooni suurimat esinemissagedust täheldati patsientidel, kes said Herceptin'i koos antratsükliini/tsüklofosfamiidiga (27%), ning see oli märkimisväärselt suurem kui ainult antratsükliini/tsüklofosfamiidi puhul (7...10%). Järgnevas südamefunktsiooni prospektiivse jälgimise uuringus oli sümptomaatilise kongestiivse südamepuudulikkuse esinemissagedus Herceptin'i ja dotsetakseeli saanud patsientidel 2,2% võrreldes 0%-ga ainult dotsetakseeli puhul. Enamik patsiente (79%), kellel tekkis nendes uuringutes kardialne düsfunktsioon, paranes pärast südamepuudulikkuse standardravi saamist.

Manustamisega seotud reaktsioonid/ülitundlikkus

Herceptin'i kliinilistes uuringutes täheldati ravimi manustamisega seotud reaktsioone/ülitundlikkusreaktsioone, nagu külmavärinad ja/või palavik, düspnoe, hüpotensioon, vilistav hingamine, bronhospasm, tahhükardia, vere hapnikusaturatsiooni langus, respiratoorne distress, lööve, iiveldus, oksendamine ja peavalu (vt lõik 4.4). Erineva raskusega reaktsioonide esinemissagedus erines uuringute vahel sõltuvalt näidustusest, andmete kogumise meetodikast ja sellest, kas trastuzumabi manustati koos kemoterapiaga või monoterapiana.

Üksikutel juhtudel on täheldatud anafülaktoidseid reaktsioone.

Hematotoksilisus

Febriilne neutropeenia, leukopeenia, aneemia, trombotsütopeenia ja neutropeenia on tekkinud väga sageli. Hüpoprotrombineemia esinemissagedus on teadmata. Kui trastuzumabi manustatakse koos dotsetakseeliga pärast antratsükliinravi, võib vähesel määral suurenda neutropeenia risk.

Pulmonaalsed kõrvaltoimed

Herceptin'i kasutamisega seoses tekivad raskekujulised pulmonaalsed kõrvaltoimed, mida on seostatud surmlõppega. Nendeks on (kuid mitte ainult) kopsuinfiltraadid, äge respiratoorne distress-sündroom, pneumoonia, pneumoniit, pleuraefusioon, respiratoorne distress, äge kopsuturse ja hingamispuudulikkus (vt lõik 4.4).

Subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormi puhul täheldatud kõrvaltoimete loetelu tabelina

Manustamisega seotud reaktsioonid

Kesktes uuringus oli manustamisega seotud reaktsioonide kõikide raskusastmete esinemissagedus 37,2 % Herceptin'i intravenoosse ravimvormi ja 47,8 % Herceptin'i subkutaanse fikseeritud annust

sisaldava ravimvormi puhul; tõsiseid 3. raskusastme kõrvaltoimeid kirjeldati vastavalt 2,0 %-l ja 1,7 %-l patsientidest ravifaasi jooksul; 4. või 5. raskusastme kõrvaltoimeid ei täheldatud. Kõik Herceptin'i subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormi puhul kirjeldatud rasked manustamisega seotud reaktsioonid ilmnesisid kemoterapia samaaegse manustamise ajal. Kõige sagedasem tõsine kõrvaltoime oli ülitundlikkus ravimi suhtes.

Süsteemseteks reaktsioonideks olid ülitundlikkus, hüpotensioon, tahhükardia, köha ja hingeldus. Lokaalseteks reaktsioonideks olid erüteem, sügelus, turse, lööve ja valu süstekohas.

Infektsioonid

Raskekujuliste infektsioonide (NCI CTCAE raskusaste ≥ 3) esinemissagedus oli 5,0 % ja 7,1 % vastavalt Herceptin'i intravenoosse ravimvormi ja Herceptin'i subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormi rühmas.

Kõrvaltoimetena ilmnenuid raskekujuliste infektsioonide (millest enamus tuvastati hospitaliseerimise või haiglaravi kestuse pikenedamise tõttu) esinemissagedus oli 4,4 % Herceptin'i intravenoosse ja 8,1 % Herceptin'i subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormi rühmas. Erinevust ravimvormide vahel täheldati peamiselt adjuvantravi faasi (monoteraapia) kestel ja see oli põhiliselt tingitud postoperatiivsetest haavainfektsioonidest, kuid ka mitmesugustest teistest infektsioonidest, nagu hingamisteede infektsioonid, äge põelonefriit ja sepsis. Kõik infektsioonid taandusid Herceptin'i intravenoosse ravi rühmas keskmiselt 13 päeva ja Herceptin'i subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormi rühmas keskmiselt 17 päeva jooksul.

Hüpertensiivsed episoodid

Keskuses uuringus BO22227 esines Herceptin'i subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormi puhul üle kahe korra sagedamini erineva raskusastme hüpertensiooni (4,7 % versus 9,8 % vastavalt intravenoosse ja subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormi puhul) ning suurem oli ka raskekujuliste episoodide (NCI CTCAE raskusaste ≥ 3) osakaal (intravenoosse ja subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormi puhul vastavalt < 1 % ja 2,0 %). Kõigil peale ühe raske hüpertensiooniga patsientidest oli anamneesis hüpertensioon enne uuringuga liitumist. Mõned rasketest episoodidest ilmnesisid süstimise päeval.

Immunogeensus

Varajases staadiumis rinnanäärmevähi neoadjuvant-adjuvant uuringus (BO22227), mille jälgimisperiood oli enam kui 70 kuud tekkisid trastuzumabi vastased antikehad 10,1 %-l (30/296) Herceptin'i intravenoosset ravimvormi saanud patsientidest. Neutraliseerivad trastuzumabi vastased antikehad tuvastati pärast ravi algust võetud proovides kahel Herceptin'i intravenoosset ravimvormi saanud patsiendil 30-st.

Nende antikehade kliiniline tähtsus on teadmata. Trastuzumabi vastaste antikehade esinemine ei mõjutanud ebasoodsalt Herceptin'i intravenoosse ravimvormi farmakokineetikat, efektiivsust (määrati patoloogilise täieliku ravivastuse [pCR] järgi ning sündmuste vaba elulemust EFS) ega ohutust (määrati manustamisega seotud kõrvaltoimete esinemise järgi).

Üksikasjalikud andmed riski minimeerimise meetmete kohta, mis on kooskõlas EL riskijuhtimise plaaniga, on toodud lõigus 4.4.

Üleminek Herceptin'i intravenooselt ravimvormilt subkutaansele ravimvormile ja vastupidi

Uuringus MO22982, kus hinnati üleminekut Herceptin'i intravenooselt ravimvormilt subkutaansele ravimvormile ja vastupidi, oli esmane eesmärk hinnata patsientide eelistust kas trastuzumabi intravenoosse või subkutaanse manustamise suhtes. Selles uuringus uuriti kahte kohorti (üks kohort kasutas subkutaanset ravimvormi viaalis ja teine subkutaanset ravimvormi manustamissüsteemis), kasutades 2 rühmaga ristuva ülesehitusega uuringuplaani, kus 488 patsienti randomiseeriti ühte kahest

erinevast kolmenädalaste intervallidega Herceptin-ravi järjestusest (intravenoosne [tsükliid 1...4] → subkutaanne [tsükliid 5...8] või subkutaanne [tsükliid 1...4] → intravenoosne [tsükliid 5...8]). Patsiendid ei olnud kas varem Herceptin'i intravenooset ravi saanud (20,3%) või olid eelnevalt saanud Herceptin'i intravenooset ravi (79,7%). Järjestuse intravenoosne → subkutaanne puhul (subkutaanse viaali ja subkutaanse manustamissüsteemi kohordid kombineeritult) oli kõrvaltoimete (kõik raskusastmed) esinemissagedus enne üleminekut (tsükliid 1...4) ja pärast üleminekut (tsükliid 5...8) vastavalt 53,8% ja 56,4%; järjestuse subkutaanne → intravenoosne puhul (subkutaanse viaali ja subkutaanse manustamissüsteemi kohordid kombineeritult) oli kõrvaltoimete (kõik raskusastmed) esinemissagedus enne ja pärast üleminekut vastavalt 65,4% ja 48,7%. Enne ravivahetust (tsükliid 1...4) oli tõsiste kõrvaltoimete, 3. raskusastme kõrvaltoimete ja kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise esinemissagedus väike (<5%) ning sarnane pärast ravivahetust täheldatuga (tsükliid 5...8). 4. või 5. raskusastme kõrvaltoimeid ei kirjeldatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigest võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Herceptin'i subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormi kuni 960 mg ühekordsete annuste manustamisel ei ole ebasoodsaid toimeid kirjeldatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01XC03

Herceptin'i subkutaanne fikseeritud annust sisaldav ravimvorm sisaldab rekombinantset inimese hüaluronidaasi (rHuPH20). See on ensüüm, mida kasutatakse samaaegselt subkutaanselt manustatavate ravimite dispersiooni ja imendumise suurendamiseks.

Trastuzumab on rekombinantne inimesele omaseks muudetud IgG1-tüüpi monoklonaalne antikeha inimese epidermaalse kasvufaktori retseptori 2 (HER2) vastu. HER2 üleekspressioon on täheldatav 20...30 %-l primaarse rinnanäärmevähi juhtudest. Uuringud näitavad, et rinnanäärmevähiga patsientidel, kelle kasvaja esineb HER2 üleekspressioon, on lühem haigusevaba elulemus võrreldes patsientidega, kellel kasvaja HER2 üleekspressiooni ei esine. Retseptori ekstratsellulaarne domeen (ECD, p105) eraldub verre ja on määratav seerumist.

Toimemehhanism

Trastuzumab seondub suure afiinsuse ja spetsiifilisusega alamdomeeniga IV, mis on HER2 ekstratsellulaarse domeeni jukstamembraani regioon. Trastuzumabi seondumine HER2-ga inhibeerib ligandist sõltumatuid HER2 signaaliradasid ja takistab tema ekstratsellulaarse domeeni, mis on HER2 aktivatsioonimehhanism, proteolüütilist lõhustamist. Selle tulemusena inhibeeris trastuzumab nii *in vitro* uuringutes kui ka loomkatsetes HER2 üleekspressiooniga inimese kasvajakude proliferatsiooni. Lisaks on trastuzumab antikeha-sõltuva rakulise tsütotoksilisuse tugevaks mediaatoriks. *In vitro* tõestati, et trastuzumabi poolt vahendatud antikeha-sõltuv rakuline tsütotoksilisus toimib eelistatult HER2 üleekspressiooniga kasvajakude suhtes võrreldes kasvajakudega, kus HER2 üleekspressioon puudub.

HER2 üleekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni määramine

HER2 üleekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni määramine rinnanäärmevähi korral

Herceptin'i tuleks kasutada ainult neil patsientidel, kelle kasvaja esineb HER2 üleekspressioon või HER2 geeni amplifikatsioon, mis on kindlaks tehtud täpse ja valideeritud analüüsi abil. HER2 üleekspressiooni tuleb määrata fikseeritud kasvajaalõikudel immunohistokeemilisel (IHC) meetodil (vt lõik 4.4). HER2 geeni amplifikatsiooni tuleb määrata fikseeritud kasvajaalõikudel fluorestsents *in situ* hübriidatsiooni (FISH) või kromogeense *in situ* hübriidatsiooni (CISH) meetodil. Herceptin-raviks sobilikel patsientidel esineb tugev HER2 üleekspressioon (IHC 3+) või positiivne FISH või CISH analüüsi tulemus.

Täpsete ja reprodutseeritavate tulemuste kindlustamiseks tuleb määramine läbi viia akrediteeritud laboris, mis on võimeline tagama määramisprotseduuride validatsiooni.

Soovitav punktisüsteem IHC vastuse hindamiseks on järgmine:

Tabel 2: Soovitav punktisüsteem IHC vastuse hindamiseks

Punktid	Värvuse muutuse kirjeldus	HER2 üleekspressiooni hindamine
0	Värvuse muutust ei ole või esineb membraani värvuse muutus < 10 % kasvajakudest	Negatiivne
1+	Nõrk/vaevast märgatav membraani värvuse muutus > 10 % kasvaja rakkudest. Rakud on ainult membraani osas värvust muutnud	Negatiivne
2+	Nõrk kuni mõõdukas täielik membraani värvuse muutus > 10 % kasvajakudest	Ebakindel
3+	Tugev täielik membraani värvuse muutus > 10 % kasvajakudest	Positiivne

FISH loetakse üldjuhul positiivseks, kui kasvajakude HER2 geeni koopiate arvu ja kromosoom 17 koopiate arvu suhe on ≥ 2 , või kui HER2 geeni koopiate arv kasvajakude kohta on üle 4, kui kromosoom 17 kontrolli ei kasutata.

CISH loetakse üldjuhul positiivseks, kui enam kui 50 % kasvajakudes on tuuma kohta üle 5 HER2 geeni koopia.

Põhjalikud juhised analüüsi läbiviimise ja tõlgendamise kohta leiab valideeritud FISH ja CISH analüüside pakendi infolehtedest. Kehtida võivad ka HER2 testimise ametlikud soovitused.

Mistahes muu meetodi puhul, mida võib kasutada HER2 proteiini või geeniekspressiooni hindamiseks, tuleb analüüsi teha ainult laborites, mis tagavad valideeritud meetodite adekvaatse kaasaja nõuetele vastava läbiviimise. Need meetodid peavad kindlasti olema piisavalt täpsed, et demonstreerida HER2 üleekspressiooni ja eristada mõõdukat (tase 2+) HER2 üleekspressiooni tugevast (tase 3+).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Metastaatilise rinnanäärmevähi

Intravenoosne ravimvorm

Herceptin'i on kliinilistes uuringutes kasutatud monoterapiana metastaatilise rinnanäärmevähi patsientide raviks, kui kasvaja esineb HER2 üleekspressioon ja üks või enam kemoterapiaskeemi ei ole andnud soovitud tulemust (ainult Herceptin).

Herceptin'i kombineeritud ravi paklitaxeliga või dotsetaxeliga on kasutatud ka rinnanäärmevähi patsientidel, kes ei ole oma metastaatilise haiguse tõttu eelnevalt kemoterapiat saanud. Eelnevalt

antratsükliinil põhinevat adjuvantset kemoteraapiat saanud patsientidele manustati raviks paklitakseeli (175 mg/m² infusiooni teel 3 tunni jooksul) koos Herceptin'iga või ilma. Kesktes uuringus, kus dotsetakseeli (100 mg/m² infusiooni teel 1 tunni jooksul) manustati koos Herceptin'iga või ilma, oli 60 % patsientidest eelnevalt saanud antratsükliinil põhinevat adjuvantset kemoteraapiat. Patsiente raviti Herceptin'iga kuni haiguse progresseerumiseni.

Herceptin'i efektiivsust kombinatsioonis paklitakseeliga ei ole uuritud patsientidel, kes ei ole eelnevalt adjuvantset antratsükliinravi saanud. Kuid Herceptin'i ja dotsetakseeli kombinatsioon oli patsientidel efektiivne hoolimata sellest, kas nad olid eelnevalt adjuvantset antratsükliinravi saanud või mitte.

Patsientide sobivust suurematesse Herceptin'i monoterapia ja Herceptin'i + paklitakseeli kliinilistesse uuringutesse kaasamiseks hinnati nende HER2 üleekspressiooni järgi. Testina kasutati fikseeritud rinnanäärmevähikoe immunohistokeemilist värvimist HER2 määramiseks, milleks kasutati hiire monoklonaalseid antikehi CB11 ja 4D5. Koed fikseeriti formaliinis või Bouin'i fiksaatoriga. Kliinilise uuringu materjali hindamiseks kasutati kesklaboris skaalat 0 kuni 3+. Kaasati patsiendid, kellel kasutatud testis oli kasvajarakkude värvumise aste 2+ või 3+. Patsiente, kellel kasutatud testis oli kasvajarakkude värvumise aste 0 või 1+, ei kaasatud. Enam kui 70 %-l kaasatud patsientidest esines 3+ üleekspressioon. Andmete põhjal võib oletada, et ravitulemus on parem patsientidel, kellel HER2 üleekspressioon on kõrgem (3+).

Kesktes uuringus, kus dotsetakseeli manustati koos Herceptin'iga või ilma, oli põhiline meetod HER2 positiivsuse määramiseks immuunhistokeemia. Vähestel patsientidel kasutati fluorestsents *in situ* hübriidisatsiooni (FISH). 87 % sellesse uuringusse lülitunud patsientidest olid IHC3+ kasvajaga ja 95 % IHC3+ kasvajaga ja/või FISH-positiivsed.

Iganädalane annustamine metastaatilise rinnanäärmevähi puhul

Tabelis 3 on toodud monoterapia ja kombinatsioonravi efektiivsuse tulemused:

Tabel 3: Efektiivsuse tulemused monoterapia ja kombinatsioonravi uuringutest

Näitaja	Monoterapia	Kombinatsioonravi			
	Herceptin ¹	Herceptin + paklitakseel ²	Paklitakseel ²	Herceptin + dotsetakseel ³	Dotsetakseel ³
	N=172	N=68	N=77	N=92	N=94
Ravile allumine (95 % CI)	18 % (13...25)	49 % (36...61)	17 % (9...27)	61 % (50...71)	34 % (25...45)
Ravivastuse kestuse mediaan (kuudes) (95 % CI)	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)
AP mediaan (kuudes) (95 % CI)	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)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95 % CI)	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)

AP – aeg progresseerumiseni; “ne” näitab, et tulemust ei saa hinnata või on veel määramata.

1. Uuring H0649g: IHC3+ patsientide alamrühm
2. Uuring H0648g: IHC3+ patsientide alamrühm
3. Uuring M77001: Täielik analüüsirühm (intent-to-treat), 24 kuu tulemused

Kombinatsioonravi Herceptin'i ja anastroooliga

Herceptin'i on uuritud kombinatsioonis anastroooliga HER2 üleekspressiooniga, hormoon-retseptor (st östrogeen-retseptor (ÖR) ja/või progesteron-retseptor (PR)) positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga menopausi järgses eas patsientidel esmavaliku ravis. Progressioonivaba elulemus kahekordistus Herceptin'i pluss anastroooli rühmas võrreldes anastroooli monoterapiaga (4,8 kuud

versus 2,4 kuud). Teised näitajad, mille osas kombinatsioonravi paremaid tulemusi andis, olid üldine ravivastus (16,5 % versus 6,7 %); kliinilise paranemise määr (42,7 % versus 27,9 %); aeg haiguse progresseerumiseni (4,8 kuud versus 2,4 kuud). Ravivastuse saabumise aja ja kestuse osas uuringurühmade vahel erinevusi ei täheldatud. Keskmise üldine elulemus pikenes kombinatsioonravi saanud patsientidel 4,6 kuud. Erinevus ei olnud statistiliselt oluline, kuid siiski läksid enam kui pooled anastrosooli monoterapiiana saanud patsientidest peale haiguse progresseerumist üle Herceptin'i sisaldavale raviskeemile.

Annustamine kolmenädalaste intervallidega metastaatilise rinnanäärmevähi puhul

Mittevõrdlevate monoterapia ja kombinatsioonravi uuringute efektiivsuse tulemuste kokkuvõte on esitatud tabelis 4:

Tabel 4: Efektiivsuse tulemused mittevõrdlevatest monoterapia ja kombinatsioonravi uuringutest

Näitaja	Monoterapia		Kombinatsioonravi	
	Herceptin ¹ N=105	Herceptin ² N=72	Herceptin + paklitakseel ³ N=32	Herceptin + dotsetakseel ⁴ N=110
Ravile allumine (95 % CI)	24 % (15...35)	27 % (14...43)	59 % (41...76)	73 % (63...81)
Ravivastuse kestuse mediaan (kuudes) (vahemik)	10,1 (2,8...35,6)	7,9 (2,1...18,8)	10,5 (1,8...21)	13,4 (2,1...55,1)
AP mediaan (kuudes) (95 %CI)	3,4 (2,8...4,1)	7,7 (4,2...8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11...16)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95 % CI)	ne	ne	ne	47,3 (32-ne)

AP – aeg progresseerumiseni; “ne” näitab, et tulemust ei saa hinnata või on veel määramata.

1. Uuring WO16229: küllastusannus 8 mg/kg, millele järgnes 6 mg/kg manustamine iga 3 nädala järel
2. Uuring MO16982: küllastusannus 6 mg/kg nädalas 3 nädala jooksul; millele järgnes 6 mg/kg manustamine iga 3 nädala järel
3. Uuring BO15935
4. Uuring MO16419

Haiguse progresseerumise paikmed

Haiguse progresseerumist maksas esines märkimisväärselt harvem patsientidel, kes said raviks Herceptin'i ja paklitakseeli kombinatsiooni, võrreldes ainult paklitakseeliga (21,8 % versus 45,7 %; p=0,004). Herceptin'i ja paklitakseeliga ravitud patsientidel esines sagedamini haiguse progresseerumist kesknärvisüsteemis, võrreldes ainult paklitakseeli saanutega (12,6 % versus 6,5 %; p=0,377).

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk (adjuvantravi)

Intravenoosne ravimvorm

Varajases staadiumis rinnanäärmevähki defineeritakse kui mittemetastaseerunud primaarset invasiivset rinnanäärme kartsinoomi. Herceptin'i kasutamist adjuvantravina uuriti neljas suures mitmekesuselises randomiseeritud uuringus:

- Uuringu BO16348 eesmärk oli võrrelda ühe ja kahe aasta jooksul iga kolme nädala järel manustatud Herceptin-ravi vaatlusega HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel pärast operatsiooni, kemoterapiat ja kiiritusravi (kui on kohaldatav). Lisaks tehti kahe aasta pikkuse Herceptin-ravi- ja ühe aasta pikkuse Herceptin-ravi võrdlus. Herceptin'i rühma määratud patsiendid said küllastusannusena 8 mg/kg, millele järgnes 6 mg/kg manustamine iga kolme nädala järel kas ühe või kahe aasta jooksul.
- Kombineeritud analüüsi hõlmavate uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 eesmärk oli uurida kliinilist kasulikkust Herceptin-ravi kombineerimisel paklitakseliga pärast AC kemoterapiat, peale selle hinnati uuringus NCCTG N9831 ka Herceptin'i lisamist järjestikku AC→P kemoterapiale HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel pärast operatsiooni.
- Uuringu BCIRG 006 eesmärk oli uurida Herceptin-ravi kombineerimist dotsetakseliga kas pärast AC kemoterapiat või kombinatsioonis dotsetakseli ja karboplatiiniga HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel pärast operatsiooni.

Uuringu BO16348 piirdus varajases staadiumis rinnanäärmevähk opereeritava primaarse invasiivse rinnanäärme adenokartsinoomiga, mille läbimõõt oli vähemalt 1 cm, ning kaenlaalused lümfisõlmed olid haaratud või mitte.

Uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 kombineeritud analüüsis piirdus varajases staadiumis rinnanäärmevähk opereeritava suure riskiga rinnanäärmevähiga, mida määratleti kui HER2-positiivset ja kaenlaaluste lümfisõlmede haaratusega vähki või HER2-positiivset ja suure riski tunnustega lümfisõlmede haaratuseta vähki (kasvaja suurus > 1 cm ja östrogenretseptor-negatiivne või kasvaja suurus > 2 cm hoolimata hormonaalsest staatuses).

Uuringus BCIRG 006 määratleti HER2-positiivset varajases staadiumis rinnanäärmevähki kui lümfisõlmede haaratusega vähki või suure riskiga lümfisõlmede haaratuseta (pN0) vähki, mille puhul esineb vähemalt üks järgmistest teguritest: kasvaja suurus üle 2 cm, östrogenretseptor- ja progesteronretseptor-negatiivne, histoloogiline ja/või nukleaarne aste 2...3 või vanus < 35 aasta.

Uuringu BO16348 efektiivsuse tulemuste kokkuvõtte pärast keskmiselt 12 kuud* ja 8 aastat** kestnud järelkontrolliperioodi on esitatud tabelis 5:

Tabel 5: Uuringu BO16348 efektiivsuse tulemused

Näitaja	12-kuuline järelkontrolli mediaan		8-aastane järelkontrolli mediaan	
	Vaatlus N = 1693	Herceptin 1 aasta N = 1693	Vaatlus N = 1697***	Herceptin 1 aasta N = 1702***
Haigusvaba elulemus				
- Tüsistustega patsientide arv	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- Tüsistusteta patsientide arv	1474 (87,1%)	1566 (92,5%)	1127 (66,4%)	1231 (72,3%)
P-väärtus <i>versus</i> vaatlus	< 0,0001		< 0,0001	
Riskisuhe <i>versus</i> vaatlus	0,54		0,76	
Retsidiivivaba elulemus				
- Tüsistustega patsientide arv	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
- Tüsistusteta patsientide arv	1485 (87,7%)	1580 (93,3%)	1191 (70,2%)	1303 (76,6%)
P-väärtus <i>versus</i> vaatlus	< 0,0001		< 0,0001	
Riskisuhe <i>versus</i> vaatlus	0,51		0,73	
Metastaasivaba elulemus				
- Tüsistustega patsientide arv	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
- Tüsistusteta patsientide arv	1508 (89,1%)	1594 (94,6%)	1209 (71,2%)	1303 (76,6%)
P-väärtus <i>versus</i> vaatlus	< 0,0001		< 0,0001	
Riskisuhe <i>versus</i> vaatlus	0,50		0,76	
Üldine elulemus (surm)				
- Tüsistustega patsientide arv	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- Tüsistusteta patsientide arv	1653 (97,6%)	1662 (98,2%)	1347 (79,4%)	1424 (83,7%)
P-väärtus <i>versus</i> vaatlus	0,24		0,0005	
Riskisuhe <i>versus</i> vaatlus	0,75		0,76	

* 1-aastane *versus* vaatlus haigusvaba elulemuse esmane kaastulemusnäitaja täitis ettemääratud statistilise piiri.

** Lõplik analüüs (sh 52% vaatlusrühma patsientide üleminek Herceptin'ile).

*** Üldise valimi suurus on näha erinevusi pärast vaheandmete tähtaega 12-kuuliseks mediaaneks järelkontrolliks randomiseeritud patsientide väikese arvu tõttu.

Effektiivsuse tulemused efektiivsuse vaheanalüüsist ületasid 1-aastase Herceptin-ravi ja vaatluse võrdluse uuringuplaanis ettemääratud statistilise piiri. Mediaanse 12-kuulise järelkontrolli järel oli haigusvaba elulemuse riskisuhe (HR) 0,54 (95% CI 0,44, 0,67), mis on tõlgendatav absoluutseks kasuks, mis 2-aastase haigusvaba elulemuse puhul tähendab 7,6-protsendilist erinevust (85,8% *versus* 78,2%) Herceptin'i rühma kasuks.

Lõplik analüüs tehti pärast mediaanset 8-aastast järelkontrolli, mis näitas, et 1-aastane Herceptin-ravi on seotud 24% riski vähenemisega võrreldes ainult vaatlusega (HR=0,76, 95% CI 0,67, 0,86). See on tõlgendatav absoluutseks kasuks, mis 8-aastase haigusvaba elulemuse puhul tähendab 6,4-protsendilist erinevust 1-aastase Herceptin-ravi kasuks.

Selles lõplikus analüüsis ei näidanud Herceptin-ravi kestuse pikendamise 2 aastani lisakasu võrreldes 1-aastase raviga [haigusvaba elulemuse 2 aastat *versus* 1 aasta HR ravikavatsusega populatsioonis oli 0,99 (95% CI: 0,87, 1,13), p-väärtus=0,9 ja üldise elulemuse HR=0,98 (0,83, 1,15); p-väärtus=0,78]. Asümptomaatilise kardiale düsfunktsiooni esinemissagedus oli 2-aastase ravi rühmas suurenenud (8,1% *versus* 4,6% 1-aastase ravi rühmas). 2-aastase ravi rühmas tekkis rohkematel patsientidel vähemalt üks 3. või 4. astme kõrvaltoime (20,4%) võrreldes 1-aastase ravi rühmaga (16,3%).

Uuringutes NSABP B-31 ja NCCTG N9831 manustati Herceptin'i kombinatsioonis paklitakseeliga pärast AC kemoteraapiat.

Doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidi manustati samal ajal järgmiselt:

- doksorubitsiini intravenoosse boolusena annuses 60 mg/m² iga 3 nädala järel 4 tsükli jooksul;
- intravenoosne tsüklofosfamiid annuses 600 mg/m² 30 minuti jooksul, manustatuna iga 3 nädala järel 4 tsükli jooksul.

Paklitakseeli kombinatsioonis Herceptin'iga manustati järgmiselt:

- intravenoosne paklitakseel – 80 mg/m² intravenoosse püsiinfusioonina, manustatuna iga nädal 12 nädala jooksul;
- või
- intravenoosne paklitakseel – 175 mg/m² intravenoosse püsiinfusioonina, manustatuna iga 3 nädala järel 4 tsükli jooksul (iga tsükli 1. päeval).

Järgnevas tabelis on toodud kokkuvõtte uuringute NSABP B-31 ja NCCTG 9831 kombineeritud analüüsi efektiivsuse tulemustest haigusvaba elulemuse lõpliku analüüsi* ajal. Keskmise järelkontrolli kestus oli 1,8 aastat AC→P rühma patsientidel ja 2,0 aastat AC→PH rühma patsientidel.

Tabel 6: Uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 kombineeritud analüüsi efektiivsuse tulemuste kokkuvõtte haigusvaba elulemuse lõpliku analüüsi* ajal

Näitaja	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Riskisuhe vs AC→P (95 % CI) p-väärtus
Haigusvaba elulemus Patsientide arv, kellel tekkis haigus uuesti (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001
Kaugmetastaasid Patsientide arv	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p < 0,0001
Surm (üldise elulemuse juhtum): Patsientide arv	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p = 0,014**

A: doksorubitsiini; C: tsüklofosfamiid; P: paklitakseel; H: trastuzumab

* järelkontrolli kestuse mediaanväärtused AC→P grupi patsientidel 1,8 aastat ja AC→PH grupi patsientidel 2,0 aastat

** üldise elulemuse p-väärtus ei ületanud AC→PH ja AC→P võrdluse ettemääratud statistilist piiri

Esmase tulemusnäitaja (haigusvaba elulemuse) puhul viis Herceptin'i lisamine paklitakseeli kemoteraapiale haiguse retsidiveerumise riski 52 % vähenemiseni. Riskisuhe on tõlgendatav absoluutseks kasuks, mis 3-aastase haigusvaba elulemuse puhul tähendab 11,8 %-list erinevust (87,2 % versus 75,4 %) AC→PH (Herceptin'i) rühma kasuks.

Ohutusandmete uuendamise ajal pärast keskmiselt 3,5...3,8 aastat kestnud järelkontrolli kinnitab haigusvaba elulemuse analüüs uuesti haigusvaba elulemuse lõplikus analüüsis näidatud kasu suurust. Hoolimata üleminekust Herceptin'ile kontrollrühmas, viis Herceptin'i lisamine paklitakseeli kemoteraapiale haiguse retsidiveerumise riski 52 % vähenemiseni. Herceptin'i lisamine paklitakseeli kemoteraapiale viis ka surma riski 37 % vähenemiseni.

Uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 kombineeritud analüüsi andmetel põhinev üldise elulemuse ettemääratud lõplik analüüs viidi läbi siis, kui oli esinenud 707 surmajuhtumit (järelkontrolli kestuse mediaanväärtus 8,3 aastat AC→PH grupis). AC→PH ravi tulemusena paranes üldine elulemus statistiliselt olulisel määral AC→P raviga võrreldes (stratifitseeritud riski suhtarv [HR]=0,64; 95% CI [0,55, 0,74]; logaritmiline astak-p-väärtus < 0,0001). 8 aasta möödudes oli

elulemuse määr AC→PH grupis hinnanguliselt 86,9% ja AC→P grupis 79,4%; absoluutne kasu 7,4% (95% CI 4,9%, 10,0%).

Tabelis 7 on toodud uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 kombineeritud analüüsil põhinevad lõplikud üldise elulemuse tulemused:

Tabel 7: Uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 kombineeritud analüüsi andmetel põhinev lõplik üldise elulemuse analüüs

Näitaja	AC→P (N=2032)	AC→PH (N=2031)	p-väärtus <i>versus</i> AC→P	Riski suhtarv <i>versus</i> AC→P (95% CI)
Surm (üldise elulemuse juhtum): Patsientide arv (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

A: doksorubiitsiin; C: tsüklofosfamiid; P: paklitakseel; H: trastuzumab

Haigusvaba elulemuse analüüs viidi läbi ka üldise elulemuse lõpliku analüüsi ajal uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 kombineeritud analüüsi põhjal. Uuendatud haigusvaba elulemuse analüüsi tulemused (stratifitseeritud HR = 0,61; 95% CI [0,54, 0,69]) näitasid sarnast kasu haigusvaba elulemuse osas võrreldes lõpliku esmase haigusvaba elulemuse analüüsiga hoolimata sellest, et 24,8% AC→P rühma patsientidest läks üle Herceptin'ile. 8 aasta möödudes oli haigusvaba elulemuse määr hinnanguliselt 77,2% (95% CI: 75,4, 79,1) AC→PH rühmas; absoluutne kasu 11,8% AC→P rühmaga võrreldes.

Uuringus BCIRG 006 manustati Herceptin'i kas kombinatsioonis dotsetakseeliga pärast AC kemoteraapiat (AC→DH) või kombinatsioonis dotsetakseeli ja karboplatiiniga (DCarbH).

Dotsetakseeli manustati järgmiselt:

- intravenoosne dotsetakseel – 100 mg/m² veeniinfusioonina 1 tunni jooksul, manustatuna iga 3 nädala järel 4 tsükli jooksul (esimese dotsetakseelitsükli 2. päeval, seejärel iga järgneva tsükli 1. päeval)

või

- intravenoosne dotsetakseel – 75 mg/m² veeniinfusioonina 1 tunni jooksul, manustatuna iga 3 nädala järel 6 tsükli jooksul (esimese tsükli 2. päeval, seejärel iga järgneva tsükli 1. päeval)

millele järgnes:

- karboplatiin – AUC sihtväärtuse = 6 mg/ml/min juures, manustatuna veeniinfusiooni teel 30...60 minuti jooksul, mida korratakse iga 3 nädala järel kokku kuue tsükli jooksul

Herceptin'i manustati iga nädal koos kemoteraapiaga ja seejärel kolmenädalaste intervallide järel kokku 52 nädala jooksul.

Tabelites 8 ja 9 on toodud kokkuvõtte uuringu BCIRG 006 efektiivsuse tulemustest. Keskmise järelkontrolli kestus oli 2,9 aastat AC→D rühmas ning 3,0 aastat AC→DH ja DCarbH rühmades.

Tabel 8: Ülevaade uuringu BCIRG 006 efektiivsusanalüüsides AC→D versus AC→DH

Näitaja	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Riskisuhe vs AC→D (95 % CI) p-väärtus
Haigusvaba elulemus Patsientide arv, kellel tekkis haigus uuesti	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001
Kaugmetastaasid Patsientide arv	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p < 0,0001
Surm (üldise elulemuse juhtum) Patsientide arv	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p = 0,0024

AC→D = doksorubitsiin pluss tsüklofosfamiid, millele järgneb dotsetakseel; AC→DH = doksorubitsiin pluss tsüklofosfamiid, millele järgneb dotsetakseel pluss trastuzumab; CI = usaldusvahemik

Tabel 9: Ülevaade uuringu BCIRG 006 efektiivsusanalüüsides AC→D versus DCarbH

Näitaja	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	Riskisuhe vs AC→D (95 % CI)
Haigusvaba elulemus Patsientide arv, kellel tekkis haigus uuesti	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Kaugmetastaasid Patsientide arv	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p = 0,0008
Surm (üldise elulemuse juhtum) Patsientide arv	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p = 0,0182

AC→D = doksorubitsiin pluss tsüklofosfamiid, millele järgneb dotsetakseel; DCarbH = dotsetakseel, karboplatiin ja trastuzumab; CI = usaldusvahemik

Uuringu BCIRG 006 esmase tulemusnäitaja (haigusvaba elulemuse) puhul on riskisuhe tõlgendatav absoluutseks kasuks, mis 3-aastase haigusvaba elulemuse puhul tähendab 5,8 %-list erinevust (86,7 % versus 80,9 %) AC→DH (Herceptin'i) rühma kasuks ja 4,6 %-list erinevust (85,5 % versus 80,9 %) DCarbH (Herceptin'i) rühma kasuks võrreldes AC→D'ga.

Uuringus BCIRG 006 oli 213/1075 patsiendil DCarbH (TCH) rühmas, 221/1074 patsiendil AC→DH (AC→TH) rühmas ja 217/1073 patsiendil AC→D (AC→T) rühmas Karnofsky sooritusvõime ≤ 90 (80 või 90). Selles patsientide alarühmas ei täheldatud kasu haigusvaba elulemuse osas (riskisuhe = 1,16, 95 % CI [0,73, 1,83] DCarbH (TCH) versus AC→D (AC→T); riskisuhe 0,97, 95 % CI [0,60, 1,55] AC→DH (AC→TH) versus AC→D).

Lisaks tehti NSABP B-31/NCCTG N9831* ja BCIRG006 kliiniliste uuringute kombineeritud analüüsi andmetikele uuriv *post hoc* analüüs, milles kombineeriti haigusvaba elulemuse sündmused ja sümptomaatilised kardiaalsete sündmused, mis on kokku võetud tabelis 10:

Tabel 10: NSABP B-31/NCCTG N9831* ja BCIRG006 kliiniliste uuringute kombineeritud analüüsi andmetikele tehtud uuriva *post hoc* analüüsi tulemused, mis ühendavad haigusvaba elulemuse sündmused ja sümptomaatilised kardiaalsete sündmused

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 ja NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Esmase efektiivsusanalüüsi haigusvaba elulemuse riskisuhted (95 % CI) p-väärtus	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
Pikaajalise järelkontrolli efektiivsusanalüüs** Haigusvaba elulemuse riskisuhted (95% CI) p-väärtus	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
Uuriv <i>post hoc</i> analüüs koos haigusvaba elulemuse ja sümptomaatiliste kardiaalsete sündmustega Pikaajaline järelkontroll** Riskisuhted (95 % CI)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

A: doksorubiin; C: tsüklofosfamiid; P: paklitakseel; D: dotsetakseel; Carb: karboplatiin; H: trastuzumab; CI = usaldusvahemik

* Haigusvaba elulemuse lõpliku analüüsi ajal. Järelkontrolli kestuse mediaanväärtus oli 1,8 aastat AC→P grupis ja 2,0 aastat AC→PH grupis

** Pikaajalise järelkontrolli kestuse mediaanväärtus kombineeritud analüüsi kliinilistes uuringutes oli 8,3 aastat (vahemik: 0,1...12,1) AC→PH harus ja 7,9 aastat (vahemik: 0,0...12,2) AC→P harus. Pikaajalise järelkontrolli kestuse mediaanväärtus uuringus BCIRG 006 oli 10,3 aastat nii AC→D (vahemik: 0,0...12,6) kui DCarbH (vahemik: 0,0...13,1) harus ning 10,4 aastat (vahemik: 0,0...12,7) AC→DH harus.

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk (neoadjuvant-adjuvantravi)

Intravenoosne ravimvorm

Seni puuduvad Herceptin'i efektiivsust võrdlevad tulemused ravimi manustamisel koos kemoteeraapiaga adjuvantravina ja neoadjuvant-/adjuvantravina.

Neoadjuvant-adjuvantravi mitmekeskuselise randomiseeritud uuringu MO16432 eesmärk oli hinnata samaaegselt manustatud Herceptin'i ja neoadjuvantse kemoteeraapia, mis sisaldas nii antratsükliini kui taksaani ning millele järgnes adjuvantravina Herceptin (ravi kestis kokku 1 aasta), kliinilist tõhusust. Uuringusse kaasati esmaselt diagnoositud lokaalselt kaugelearenenud (III staadium) või põletikulise rinnanäärmevähiga patsiendid. HER2+ kasvajatega patsiendid randomiseeriti saama kas neoadjuvantset kemoteeraapiat koos neoadjuvantse-adjuvantravi Herceptin'iga või ainult neoadjuvantset kemoteeraapiat.

Uuringus MO16432 manustati Herceptin'i (8 mg/kg küllastusannus, millele järgnes 6 mg/kg säilitusannuse manustamine iga 3 nädala järel) samaaegselt 10 tsükli neoadjuvantse kemoteeraapiaga

järgmiselt:

- doksorubitsiin 60 mg/m² ja paklitakseel 150 mg/m², manustatuna kolmenädalaste intervallidega 3 tsükli jooksul,

millele järgnes

- paklitakseel 175 mg/m², manustatuna kolmenädalaste intervallidega 4 tsükli jooksul,

millele järgnes

- CMF 1. ja 8. päeval iga 4 nädala järel 3 tsükli jooksul,

millele pärast operatsiooni järgnesid

- täiendavad tsükliid adjuvantse Herceptin'iga (et ravi kestaks ühe aasta).

Tabelis 11 on toodud kokkuvõtte uuringust MO16432 saadud efektiivsuse tulemustest. Keskmine järelkontrolli kestus Herceptin'i rühmas oli 3,8 aastat.

Tabel 11: Efektiivsuse tulemused uuringust MO16432

Näitaja	Kemoterapia + Herceptin (n=115)	Ainult kemoterapia (n=116)	
Tüsistuste vaba elulemus			Riskisuhe (95 % CI)
Tüsistusega patsientide arv	46	59	0,65 (0,44, 0,96) p=0,0275
Täielik ravivastus kokku* (95 % CI)	40 % (31,0, 49,6)	20,7 % (13,7, 29,2)	P=0,0014
Üldine elulemus			Riskisuhe (95 % CI)
Tüsistusega patsientide arv	22	33	0,59 (0,35, 1,02) p=0,0555

* defineeriti kui igasuguse invasiivse vähi puudumist nii rinnanäärmes kui kaenlaalustes lümfisõlmedes

Absoluutne kasu – 13 protsendipunkti Herceptin'i rühma kasuks – arutati 3-aastase tüsistuste vaba elulemuse põhjal (65 % versus 52 %).

Subkutaanne fikseeritud annust sisaldav ravimvorm

Uuring BO22227 kavandati demonstreerima Herceptin'i subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormi samaväärsust Herceptin'i intravenoosse ravimvormiga farmakokineetika (FK) ja efektiivsuse esmaste kaastulemusnäitajate põhjal (vastavalt trastuzumabi C_{min} enne 8. tsükli annuse manustamist ja pCR-i määr radikaalse operatsiooni ajal). Kokku 595 patsienti, kellel esines HER2-positiivne, opereeritav või lokaalselt kaugelearenenud rinnanäärmevähk (sh põletikuline rinnanäärmevähk), said kaheksa ravitsükli Herceptin'i intravenoosse ravimvormi või Herceptin'i subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormiga, mida manustati samaaegselt kemoterapiaga (4 tsükli dotsetakseeli 75 mg/m² veeniinfusioonina, millele järgnes 4 FEC tsükli [5-fluorouratsiil 500 mg/m²; epirubitsiin 75 mg/m²; tsüklofosfamiid 500 mg/m², kõik intravenoosse booluse või infusioonina]), millele järgnes operatsioon ja jätkus ravi Herceptin'i intravenoosse ravimvormi või Herceptin'i subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormiga vastavalt esialgsele randomiseerimisele 10 lisatsükli vältel kokku ühe raviaasta jooksul.

Efektiivsuse esmase kaastulemusnäitaja (täielik ravivastus, mida defineeritakse kui invasiivsete vähirakkude puudumist rinnanäärmes) analüüsi tulemus oli 40,7 % (95 % CI: 34,7, 46,9) Herceptin'i intravenoosse ravimvormi rühmas ja 45,4 % (95 % CI: 39,2 %, 51,7 %) Herceptin'i subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormi rühmas (erinevus 4,7 % Herceptin'i subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormi kasuks). Täieliku ravivastuse määra erinevuse ühepoolse 97,5 %

usaldusvahemiku alampiir oli -4,0, mis tõestab Herceptin'i subkutaanse ravimvormi samaväärsust esmaste kaastulemusnäitajate puhul.

Tabel 12: Patoloogilise täieliku ravivastuse (pCR) kokkuvõte

	Herceptin i.v. (N=263)	Herceptin s.c. (N=260)
pCR (invasiivsete vähirakkude puudumine rinnanäärmes)	107 (40,7%)	118 (45,4%)
Ravivastust mittesaavutanuid	156 (59,3%)	142 (54,6%)
pCR-i määra täpne 95% CI*	(34,7; 46,9)	(39,2; 51,7)
pCR-i erinevus (s.c. miinus i.v. rühm)	4,70	
pCR-i erinevuse ühepoolse 97,5% CI alampiir**	-4,0	

*Ühe valimi binoomjaotuse usaldusvahemik Pearson-Clopperi meetodil

**Selle arvutuse puhul on kasutatud Andersoni ja Haucki pidevuse parandust (1986)

Pikema järelkontrolliga (kestuse mediaan üle 40 kuu) analüüsid toetasid Herceptin'i subkutaanse ravimvormi ja Herceptin'i intravenoosse ravimvormi samaväärset efektiivsust võrreldavate tulemustega nii tüsistuste vaba elulemuse kui üldise elulemuse osas (3-aastane tüsistuste vaba elulemuse määr 73% Herceptin'i intravenoosse ja 76% subkutaanse ravimvormi rühmas ning 3-aastane üldise elulemuse määr 90% Herceptin'i intravenoosse ja 92% subkutaanse ravimvormi rühmas).

FK esmase kaastulemusnäitaja, trastuzumabi püsiseisundi C_{min} väärtuse samaväärsuse kohta 7. ravitsükli lõpus vt lõik 5.2 Farmakokineetilised omadused.

Võrdlev ohutusprofiil vt lõik 4.8.

Keskmiselt üle 70 kuu kestnud jälgimise lõpparuanne näitas sarnast EFS-i ja OS-i nende patsientide vahel, kes said Herceptini IV-d või Herceptin SC-i. 6-aastane EFS-i määr oli mõlemas rühmas 65% (ITT populatsioonis HR = 0,98 [95% CI: 0,74; 1,29]) ja OS-i määr 84% mõlemas rühmas (ITT populatsioon: HR = 0,94 [95% CI : 0,61; 1,45]).

Uuringus MO28048, mis hindas Herceptin'i subkutaanse ravimvormi ohutust ja talutavust selle kasutamisel adjuvantravina HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel, kes kaasati kas Herceptin'i subkutaanse viaali kohorti (n=1868 patsienti, sealhulgas 20 neoadjuvantravi saavat patsienti) või Herceptin'i subkutaanse manustamissüsteemi kohorti (N=710 patsienti, sealhulgas 21 neoadjuvantravi saavat patsienti), ei ilmnenud uusi ohutusalseid leide. Tulemused olid kooskõlas Herceptin'i intravenoosse ja subkutaanse ravimvormi teadaoleva ohutusprofiiliga. Lisaks ei olnud väiksema kehakaaluga patsientide ravi Herceptin'i subkutaanse fikseeritud annusega varajases staadiumis rinnanäärmevähiga adjuvantravina seotud suurenenud ohutusrisiki, kõrvaltoimete ja tõsiste kõrvaltoimete võrreldes suurema kehakaaluga patsientidega. Uuringu BO22227 lõplikud tulemused, mille järelkontroll kestis keskmiselt üle 70 kuu, olid kooskõlas Herceptin IV ja Herceptin SC ohutusprofiiliga ning uusi ohutussignaale ei täheldatud.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Herceptin'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta rinnanäärmevähiga korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

III faasi uuringus BO22227 võrreldi trastuzumabi farmakokineetikat fikseeritud annuse 600 mg subkutaansel manustamisel kolmenädalaste intervallide järel ja ravimi intravenoosel manustamisel (8 mg/kg küllastusannus, 6 mg/kg säilitusannused iga kolme nädala järel). Esmase kaastulemusnäitaja farmakokineetilised tulemused (C_{\min} enne 8. tsükli annuse manustamist) näitasid Herceptin'i subkutaanse fikseeritud annuse ja Herceptin'i kehakaalu järgi kohandatud intravenoosse annuse samaväärsust.

Keskmine C_{\min} oli neoadjuvantravi faasi jooksul enne 8. tsükli annuse manustamist kõrgem Herceptin'i subkutaanse fikseeritud annuse (78,7 mikrogrammi/ml) kui Herceptin'i intravenoosse annuse (57,8 mikrogrammi/ml) uuringurühmas. Adjuvantravi faasi jooksul olid 13. tsükli annuse manustamise eelsed keskmised C_{\min} väärtused vastavalt 90,4 mikrogrammi/ml ja 62,1 mikrogrammi/ml. Uuringus BO22227 täheldatud andmete põhjal saavutati intravenoosse ravimvormi kasutamisel püsikontsentratsioon 8. tsükliks. Herceptin'i subkutaanse ravimvormi puhul saavutati peaaegu püsiv plasmakontsentratsioon pärast 7. tsükli annust (enne 8. tsükli annust); kontsentratsioon suurenes vähesel määral (<15%), kuni 13. tsüklini. Keskmine C_{\min} enne 18. tsükli annuse manustamist oli 90,7 mikrogrammi/ml ning see on sarnane 13. tsükli puhul täheldatud väärtusega, mis näitab, et pärast 13. tsükli kontsentratsioon enam ei suurene.

T_{\max} mediaanväärtus oli ligikaudu 3 päeva pärast subkutaanset manustamist, interindividuaalne varieeruvus oli suur (vahemik 1...14 päeva). Keskmine C_{\max} oli ootuspäraselt väiksem Herceptin'i subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormi (149 mikrogrammi/ml) kui intravenoosse ravimvormi rühmas (infusiooni lõpus täheldatud väärtus: 221 mikrogrammi/ml).

Keskmine $AUC_{0-21, \text{päev}}$ pärast 7. tsükli annust oli ligikaudu 10 % kõrgem Herceptin'i subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormi puhul võrreldes Herceptin'i intravenoosse ravimvormiga; keskmised AUC väärtused olid vastavalt 2268 mikrogrammi/ml•päev ja 2056 mikrogrammi/ml•päev. $AUC_{0-21, \text{päev}}$ pärast 12. tsükli annust oli ligikaudu 20 % kõrgem Herceptin'i subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormi kui Herceptin'i intravenoosse ravimvormi puhul; keskmised AUC väärtused oli vastavalt 2610 mikrogrammi/ml•päev ja 2179 mikrogrammi/ml•päev. Kehakaalu märkimisväärse mõju tõttu trastuzumabi kliirensile ja fikseeritud annuse kasutamise tõttu subkutaanse manustamise puhul oli ekspositsiooni erinevus subkutaanse ja intravenoosse manustamise vahel sõltuv kehakaalust: patsientidel kehakaaluga < 51 kg oli trastuzumabi keskmine püsiseisundi AUC ligikaudu 80 % kõrgem subkutaanse kui intravenoosse ravi järgselt, samal ajal kui suurima kehakaalu rühmas (> 90 kg) oli AUC 20 % madalam pärast subkutaanset kui intravenooset ravi.

Populatsiooni farmakokineetiline mudel paralleelse lineaarse ja mittelineaarse eliminatsiooniga tsentraalsest kambri konstrueeriti kasutades III faasi uuringust BO22227 Herceptin s.c. ja Herceptin i.v. kohta saadud kombineeritud farmakokineetilisi andmeid, et kirjeldada täheldatud farmakokineetilisi kontsentratsioone pärast Herceptin i.v. või Herceptin s.c. manustamist varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidele. Subkutaanse ravimvormina manustatud trastuzumabi biosaadavus oli hinnanguliselt 77,1% ja esmane imendumiskiiruse konstant 0,4 1. päeval. Lineaarne kliirens oli 0,111 l/päevas ja tsentraalne jaotusruumala (V_c) 2,91 l. Michaelis-Menteni parameeterväärtused olid 11,9 mg/päevas ja 33,9 µg/ml vastavalt V_{\max} ja K_m kohta. Kehakaalul ja seerumialaniinaminotransferaasi (SGPT/ALT) sisaldusel oli statistiliselt oluline mõju farmakokineetikale, kuid simulatsioonid näitasid, et varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Populatsiooni prognoositud farmakokineetilised plasmakontsentratsiooni parameeterväärtused (mediaan koos 5.-95. protsentiiliga) Herceptin'i subkutaanse ravimvormi manustamisel varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidele on toodud tabelis 13 allpool.

Tabel 13. Populatsiooni prognoositud farmakokineetilised plasmakontsentratsiooni väärtused (mediaan koos 5.-95. protsentiiliga) Herceptin'i subkutaanse ravimvormi 600 mg manustamisel iga 3 nädala järel varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel

Primaarne kasvaja tüüp ja raviskeem	Tsükel	N	C _{min} (µg/ml)	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0...21 päeva} (µg.päev/ml)
Varajases staadiumis rinnanäärmevähk Herceptin s.c. 600 mg iga 3 nädala järel	1. tsükel	297	28,2 (14,8 – 40,9)	79,3 (56,1 – 109)	1065 (718 – 1504)
	7. tsükel (püsiv plasmakontsentratsioon)	297	75,0 (35,1 – 123)	149 (86,1 – 214)	2337 (1258 – 3478)

Trastuzumabi väljaviimine organismist

Trastuzumabi organismist väljaviimise perioodi hinnati pärast ravimi subkutaanset manustamist, kasutades populatsiooni farmakokineetilist mudelit. Nende simulatsioonide tulemused näitavad, et vähemalt 95% patsientidest saavutavad kontsentratsioonid alla 1 µg/ml (ligikaudu 3% populatsiooni prognoositud C_{min,ss} väärtusest või ligikaudu 97% väljaviimisel organismist) 7 kuuga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Herceptin'i intravenoosne ravimvorm

Kuni kuus kuud kestnud uuringutes ei ilmnenud ägedat ega korduvat annusest sõltuvat toksilisust. Teratogeensusuuringutes, emaslooma fertiilsuse või hilisgestatsioonitoksilisuse/platsentaarbarjääri läbivuse uuringutes ei ilmnenud kahjulikku toimet reproduktsioonivõimele. Herceptin ei ole genotoksiline. Uuringus trehaloosiga ei avaldanud see peamine abiaine mingit toksilist toimet.

Herceptin'i kartsinogeensusust ega mõju isaslooma fertiilsusele ei ole pikaajalistes loomkatsetes uuritud.

Herceptin'i subkutaanne ravimvorm

Viidi läbi ühekordse annuse manustamise uuring küülikutel ja 13-nädalane korduvate annuste toksilisuse uuring makaakidel. Küülikute uuringu eesmärk oli spetsiifiliselt uurida lokaalset taluvust. 13-nädalase uuringu eesmärk oli kinnitada, et manustamisviisi muutus ja uudse abiaine rekombinantse inimese hüaluronidaasi (rHuPH20) kasutamine ei mõjuta Herceptin'i ohutust. Herceptin'i subkutaanne fikseeritud annust sisaldav ravimvorm oli lokaalselt ja süsteemselt hästi talutav.

Hüaluronidaasi leidub enamikes inimese organismi kudedes. Korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud rekombinantse inimese hüaluronidaasiga (sh farmakoloogilise ohutuse tulemusnäitajad) ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. rHuPH20 reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ilmses embrüo/loote toksilisus hiirtel kõrgete süsteemse ekspositsiooni väärtuste puhul, kuid teratogeenset toimet ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Rekombinantne inimese hüaluronidaas (rHuPH20)

L-histidiin

L-histidiinvesinikkloriidmonohüdraat

α,α-trehaloosdihüdraat

L-metioniin

Polüsorbaat 20

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Herceptin'i subkutaanne fikseeritud annust sisaldav ravimvorm on valmislahus, mida ei tohi teiste preparaatidega segada ega lahjendada.

Ei ole täheldatud sobimatust Herceptini'i subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormi ja polüpropüleenist või polükarbonaadist süstlamaterjaliga ega roostevabast terasest ülekande- või süstenõeltega ja polüetüleenist Luer koonuse korkidega.

6.3 Kõlblikkusaeg

21 kuud.

Pärast viaalist süstlasse tõmbamist on ravimpreparaat füüsikaliselt ja keemiliselt stabiilne 28 päeva jooksul temperatuuril 2°C...8°C ja 6 tunni jooksul (kumulatiivne aeg viaalis ja süstlas) ümbritseva keskkonna temperatuuril (maksimaalselt 30°C) hajusas päevavalguses.

Kuna Herceptin ei sisalda antimikroobseid säilitusaineid, tuleb mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt ravim ära kasutada kohe.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Pärast külmkapist väljavõtmist peab Herceptin'i subkutaanse fikseeritud annust sisaldava ravimvormi manustama 6 tunni jooksul ja seda ei tohi hoida temperatuuril üle 30°C.

Avatud ravimpreparaadi säilitamistingimused vt lõigud 6.3 ja 6.6.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Fluoresiiniga lamineeritud butüülkummist korgiga 6 ml läbipaistvast I tüüpi klaasist viaal, mis sisaldab 5 ml lahust (600 mg trastuzumabi).

Igas karbis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Herceptin'i tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes.

Herceptin on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kuna Herceptin ei sisalda antimikroobseid säilitusaineid, tuleb mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt ravim ära kasutada kohe. Kui seda ei kasutata kohe, peab ettevalmistus aset leidma kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Pärast lahuse süstlasse tõmbamist on soovitatav vahetada ülekandenõel süstla sulgurkorgi vastu, et vältida lahuse kuivamist nõelas ning mitte ohustada ravimpreparaadi kvaliteeti. Vahetult enne manustamist tuleb süstla külge kinnitada hüpodermiline süstenõel ning seejärel kohandada maht 5 ml-ni.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/145/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28. august 2000
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28. august 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA TOOTJA(D), KES VASTUTAB RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA TOOTJA(D), KES VASTUTAB RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi ja aadress

Roche Diagnostics GmbH
Pharma Biotech Penzberg
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Saksamaa

Genentech Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
USA

Roche Singapore Technical Operations Pte. Ltd.
10 Tuas Bay Link
637394 Singapore
Singapur

Lonza Biologics Tuas Pte Ltd
35 Tuas South Ave. 6
637377 Singapore
Singapur

Lonza Portsmouth
101 International Dr.
Portsmouth, NH 03801
USA

Ravimipartii vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim ja eriresepti alusel väljastatav ravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Herceptin 150 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Trastuzumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Viaal sisaldab 150 mg trastuzumabi. Pärast lahustamist sisaldab 1 ml kontsentradi 21 mg trastuzumabi.

3. ABIAINED

L-histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, L-histidiin, polüsorbaat 20, α , α -trehaloosdihüdraat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ainult intravenosseks manustamiseks pärast lahustamist ja lahjendamist

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C)

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/00/145/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

<Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Herceptin 150 mg kontsentraadi pulber
Trastuzumab
Ainult intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Herceptin 600 mg süstelahus viaalis
Trastuzumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 600 mg/5 ml trastuzumabi.

3. ABIAINED

Rekombinantne inimese hüaluronidaas (rHuPH20)
L-histidiin
L-histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
 α,α -trehaloosdihüdraat
L-metioniin
Polüsorbaat 20
Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ainult subkutaanseks manustamiseks
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C)
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult
Mitte lasta külmuda

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/145/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks heaks kiidetud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

<Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Herceptin 600 mg süstelahus
Trastuzumab
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

600 mg/5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Herceptin 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Trastuzumab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Herceptin ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Herceptin'i manustamist
3. Kuidas Herceptin'i manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Herceptin'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Herceptin ja milleks seda kasutatakse

Herceptin sisaldab toimeainena trastuzumabi, mis on monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad kinnituvad kindlate valkude ehk antigeenide külge. Trastuzumab on loodud seonduma valikuliselt antigeeniga, mille nimetus on inimese epidermaalse kasvufaktori 2. tüüpi retseptor (HER2). HER2 leidub suurtes kogustes teatud vähirakkude pinnal, kus see stimuleerib nende kasvu. Herceptin'i seondumisel HER2-ga nende rakkude kasv peatub ning rakud surevad.

Arst võib määrata Herceptin'i rinnavähi ja maovähi raviks juhul, kui:

- teil on varajases staadiumis rinnavähk kõrge HER2-ks nimetatud valgu tasemega.
- teil on metastaatiline rinnavähk (rinnavähk, mis on levinud algkoldest kaugemale) kõrge HER2 tasemega. Herceptin'i võidakse määrata kombinatsioonis keemiaravi preparaatide paklitakseli või dotsetakseliga metastaatiline rinnavähi esmavaliku ravina või üksinda, kui teised raviskeemid ei ole olnud edukad. Samuti kasutatakse seda kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriteks nimetatud ravimitega patsientidel, kellel on kõrge HER2 tase ja hormoonretseptor-positiivne metastaatiline rinnavähk (vähk, mis on tundlik naissuguhormoonide suhtes).
- teil on metastaatiline maovähk kõrge HER2 tasemega, kus seda kasutatakse kombinatsioonis teiste vähiravimite kapetsitabiini või 5-fluorouratsiili ja tsisplatiiniga.

2. Mida on vaja teada enne Herceptin'i manustamist

Ärge kasutage Herceptin'i, kui:

- olete trastuzumabi, hiirevalgu või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- teil esineb rahuolekus kasvajast tingitud raskeid hingamishäireid või kui te vajate hapnikravi.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Arst kontrollib teid ravi ajal väga hoolikalt.

Südamekontroll

Ravi ainult Herceptin'iga või koos taksaanidega võib mõjutada südant, eriti kui te olete kunagi kasutanud antratsükliini (taksaanid ja antratsükliinid on kaks teist tüüpi ravimit, mida kasutatakse vähiravis). Kahjustus võib olla mõõdukas kuni raske ning lõppeda surmaga. Seetõttu kontrollitakse enne ravi, ravi ajal (iga kolme kuu järel) ja pärast ravi Herceptin'iga (kahe kuni viie aasta jooksul) teie

südame tööd. Kui teil tekivad mis tahes südamepuudulikkuse (süda ei pumpa verd piisavalt) sümptomid, kontrollitakse teie südametegevust sagedamini (iga kuue kuni kaheksa nädala järel), te võite saada südamepuudulikkuse ravi või osutub vajalikuks Herceptin-ravi lõpetamine.

Enne Herceptin'i manustamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui:

- teil on esinenud südamepuudulikkust, südame isheemiatõbe, südameklappide haigust (südamekahinad), kõrget vererõhku või kui olete võtnud või võtate praegu mõnda vererõhku langetavat ravimit.
- te olete kunagi saanud või saate praegu doksorubitsiini või epirubitsiini (ravimid vähiraviks). Need ravimid (või ükskõik millised teised antratsükliinid) võivad kahjustada südamelihast ja suurendada südameprobleemide tekke riski Herceptin-ravi ajal.
- teil esineb hingeldust, eriti kui te kasutate praegu taksaani. Herceptin võib põhjustada hingamisraskust, eriti ravi alguses. See võib olla tõsisem, kui teil juba esineb hingeldust. Herceptin'i manustamisega seoses on väga harva esinenud surmajuhtumeid patsientide seas, kellel esines tõsiseid hingamishäireid enne ravi alustamist.
- te olete kunagi saanud mõnda muud vähiravi.

Kui te saate Herceptin'i koos teiste vähiraviks kasutatavate ravimitega, nagu paklitakseeli, dotsetakseeli, aromataasi inhibiitori, kapetsitabiini, 5-fluorouratsiili või tsisplatiiniga, peate lugema ka nende ravimite pakendi infolehti.

Lapsed ja noorukid

Herceptin'i ei soovitata kasutada ühelgi alla 18-aastaselt isikul.

Muud ravimid ja Herceptin

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Herceptin'i täielikuks eritumiseks organismist võib kuluda kuni 7 kuud. Seetõttu peate ükskõik millise uue ravimi kasutuselevõtmisel kuni 7 kuu jooksul ravijärgselt teavitama eelnevast Herceptin-ravist oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde.

Rasedus

- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Te peate Herceptin-ravi ajal ja vähemalt 7 kuu jooksul pärast ravi lõppu kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Arst teavitab teid Herceptin'i rasedusaegse kasutamisega kaasnevatest ohtudest ja oodatavast kasust. Herceptin'i saaval rasedatel on väga harvadel juhtudel täheldatud lootevee hulga vähenemist, mis ümbritseb arenevat last emakas. See seisund võib olla emakas olevale lapsele ohtlik ning seda on seostatud loote surmaga lõppeva kopsude ebaküpsusega.

Imetamine

Ravi ajal Herceptin'iga ja kuni 7 kuud pärast viimast annust ei tohi last rinnaga toita, sest Herceptin võib rinnapiima kaudu jõuda lapseni.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Herceptin võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui teil tekivad ravi ajal kõrvalnähud, nagu pearinglus, unisus, külmavärinad või palavik, peate hoiduma autojuhtimisest või masinate käsitlemisest seni, kuni need nähud on kadunud.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Herceptin'i manustatakse

Enne ravi alustamist määrab arst kindlaks HER2 hulga teie kasvajas. Herceptin'iga ravitakse ainult patsiente, kellel on kõrge HER2 tase. Herceptin'i tohib manustada ainult arst või meditsiiniõde. Arst määrab *teile* sobiliku annuse ja raviskeemi. Herceptin'i annus sõltub teie kehakaalust.

Herceptin'il on kaks erinevat preparaati (ravimvormi):

- ühte manustatakse veeniinfusiooni teel (intravenoosne ravimvorm)
- teist süstitakse naha alla (subkutaanne ravimvorm).

Tähtis on kontrollida pakendi märgistust veendumaks, et patsiendile manustatakse talle määratud õiget ravimvormi. Herceptin'i intravenoosne ravimvorm ei ole ette nähtud subkutaanseks manustamiseks ning seda tohib manustada ainult veeniinfusiooni teel.

Arst võib kaaluda teie üleviimist intravenoosselt Herceptin'iga ravilt subkutaansele Herceptin'iga ravile (ja vastupidi), kui ta seda teie puhul sobivaks peab.

Herceptin'i intravenooset ravimvormi manustatakse infusiooni teel („tilguti“ abil) otse veeni. Esimene raviannus manustatakse 90 minuti jooksul ning meditsiinitöötaja jälgib teid ravimi manustamise ajal kõrvaltoimete suhtes. Kui esimene annus on hästi talutav, võidakse järgnevad annused manustada 30 minuti jooksul (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Infusioonide arv, mida te saate, sõltub teie allumisest ravile (ravitoimest). Arst arutab seda teiega.

Ravimi kasutusvigade vältimiseks on tähtis kontrollida viaali etiketilt ja veenduda, et valmistatav ja manustatav ravim on Herceptin (trastuzumab), mitte trastuzumabemtansiin.

Varajases staadiumis rinnanäärmevähi, metastaatilise rinnanäärmevähi ja metastaatilise maovähi korral manustatakse Herceptin'i iga 3 nädala järel. Metastaatilise rinnanäärmevähi raviks võib Herceptin'i manustada ka üks kord nädalas.

Kui te lõpetate Herceptin'i kasutamise

Ärge lõpetage selle ravimi kasutamist ilma kõigepealt arstiga nõu pidamata. Kõik annused tuleb manustada õigel ajal kord nädalas või iga kolme nädala järel (sõltuvalt annustamisskeemist). See aitab ravimil võimalikult tõhusalt toimida.

Herceptin'i täielikuks eritumiseks teie organismist võib kuluda kuni 7 kuud. Seetõttu võib arst otsustada, et jätkab teie südametegevuse kontrollimist, isegi pärast ravi lõppu.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka Herceptin põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõned kõrvaltoimetest võivad olla tõsised ja vajada haiglaravi.

Herceptin'i infusiooni ajal võivad tekkida külmavärinad, palavik ja muud gripitaolised nähud. Neid esineb väga sageli (võivad tekkida enam kui ühel inimesel kümnest). Teised võimalikud infusiooniga seotud nähud on järgmised: iiveldus, oksendamine, valu, suurenenud lihaspinge ja värisemine, peavalu, pearinglus, hingamisraskused, kõrge või madal vererõhk, südame rütmihäired (südamepekslemine või ebaregulaarne südametegevus), näo ja huulte turse, nahalööve ja väsimus. Mõned nendest sümptomitest võivad olla tõsised; esinenud on ka surmajuhtumeid (vt lõik 2. „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Need kõrvaltoimed tekivad peamiselt esimese intravenoosse infusiooni (veeni „tilgutamise“) ajal ja mõne tunni jooksul pärast infusiooni alustamist. Need on tavaliselt mööduvad. Te olete infusiooni ajal ja vähemalt kuus tundi pärast esimese infusiooni algust ning kaks tundi pärast ülejäänud infusioonide algust arsti järelevalve all. Reaktsiooni tekkimisel aeglustatakse või peatatakse infusioon ning te võite saada ravi kõrvaltoimete vastu. Pärast sümptomite taandumist võidakse infusiooni jätkata.

Vahetevahel võivad sümptomid ilmned hiljem kui kuus tundi pärast infusiooni alustamist. Sellisel juhul võtke kohe ühendust oma arstiga. Mõnikord võivad sümptomid taanduda ja seejärel uuesti süveneda.

Tõsised kõrvaltoimed

Mistahes ajal Herceptin-ravi jooksul võivad tekkida ka muud kõrvaltoimed, mis ei ole vahetult seotud infusiooniga. **Teavitage arsti või meditsiiniõde otsekohe sellest, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:**

- Mõnikord võivad ravi ajal ja aeg-ajalt pärast ravi lõppu tekkida südameprobleemid, mis võivad olla tõsised. Nendeks on südamelihase nõrkus, mis võib viia südamepuudulikkuse tekkeni, südamepauna põletik ja südame rütmihäired. Selle tagajärjel võivad ilmneda sellised sümptomid, nagu õhupuudus (ka öösel), kõha, käte või jalgade turse (vedelikupeetus), südamepekslemine (ebaregulaarne südamegevus) (vt lõik 2 „Südamekontroll“).

Arst jälgib ravi ajal ja pärast ravi regulaarselt teie südamealust, kuid te peate teda kohe teavitama sellest, kui teil tekib mõni ülalootletud sümptomitest.

- Tuumorilahustussündroom (rühm metaboolseid tüsistusi, mis esinevad pärast vähiravi ja mida iseloomustavad vere kõrge kaaliumi- ja fosfaaditase ning vere madal kaltsiumitase). Sümptomiteks võivad olla neeruprobleemid (nõrkus, hingeldus, väsimus ja segasus), südameprobleemid (südame puperdamine või südamegevuse kiirenemine või aeglustumine), krambid, oksendamine või kõhulahtisus ning suu, käte või jalgade surisemine.

Kui teil tekib mõni ülalootletud sümptomitest pärast Herceptin-ravi lõppu, pöörduge oma arsti poole ja öelge talle, et olete enne saanud ravi Herceptin'iga.

Herceptin'i väga sagedased kõrvaltoimed: võivad tekkida enam kui ühel inimesel kümnest:

- infektsioonid
- kõhulahtisus
- kõhukinnisus
- kõrvetised (düspepsia)
- väsimus
- nahalööbed
- valu rinnkeres
- kõhuvalu,
- liigesvalu
- väike punaste ja valgete vereliblede (need aitavad võidelda nakkusega) arv, millega kaasneb mõnikord palavik
- lihasvalu
- konjunktiviit
- vesised silmad
- ninaverejooksud
- nohu
- juuste väljalangemine
- värisemine (treemor)
- kuumahood
- pearinglus
- küünte muutused

- kehakaalu langus
- isutus
- unetus
- maitsetundlikkuse muutused
- madal vereliistakute arv
- verevalumid
- sõrmede ja varvaste tuimus või surisemine
- suu ja/või kurgu punetus, turse või haavandid
- käte ja/või jalgade valu, turse, punetus või surisemine
- hingeldus
- peavalu
- köha
- oksendamine
- iiveldus

Herceptin'i sagedased kõrvaltoimed: võivad tekkida kuni ühel inimesel kümnest:

- | | |
|---|--------------------------|
| • allergilised reaktsioonid | • naha- ja suukuivus |
| • neeluinfektsioonid | • kuivad silmad |
| • põie- ja nahainfektsioonid | • higistamine |
| • rinnapõletik | • halb enesetunne/nõrkus |
| • maksapõletik | • ärevus |
| • neerutalitluse häired | • depressioon |
| • suurenenud lihastoonus või lihaspinge (hüpertoonia) | • astma |
| • valu kätes ja/või jalgades | • kopsupõletik |
| • sügelev lööve | • kopsuhäired |
| • unisus (somniaolentsus) | • seljavalu |
| • hemorroidid | • kaelavalu |
| • nahasügelus | • luuvalu |
| | • akne |
| | • jalakrambid |

Herceptin'i aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed: võivad tekkida kuni ühel inimesel sajast:

- kurtus
- ümbritsevast nahapinnast kõrgem lööve
- vilistav hingamine
- kopsupõletik või kopsukoe armistumine

Herceptin'i harvaesinevad kõrvaltoimed: võivad tekkida kuni ühel inimesel tuhandest:

- kollasus
- anafülaktilised reaktsioonid

Muud Herceptin'i kasutamise ajal kirjeldatud kõrvaltoimed: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel:

- vere hüübimishäired
- kõrge kaaliumitase
- silmapõhja turse või verejooks
- šokk
- südame rütmihäired
- respiratoorne distress

- hingamispuudulikkus
- äge kopsuturse (vedeliku kogunemine kopsudes)
- äge hingamisteede ahenemine
- ebanormalselt madal hapnikusisaldus veres
- raskendatud hingamine lamavas asendis
- maksakahjustus
- näo, huulte ja kõri turse
- neerupuudulikkus
- liiga vähe vedelikku, mis ümbritseb last emakas
- emakasisene loote kopsude arengupeatetus
- emakasisene loote neerude arenguhäire

Mõned teil ilmnevatest kõrvaltoimetest võivad olla tingitud vähist. Kui te saate Herceptin'i kombinatsioonis keemiaraviga, võivad mõned kõrvaltoimed olla tingitud ka keemiaravist.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Herceptin'i säilitada

Herceptin'i säilitavad tervishoiuspetsialistid haiglas või kliinikus.

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendil ja viaali etiketil pärast „kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Avamata viaal hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
- Valmistatud lahusel mitte lasta külmuda.
- Infusioonilahused tuleb ära kasutada kohe pärast lahjendamist. Kui lahust ei kasutata koheselt, vastutab kasutamise eelsete säilitamistingimuste ja -aja eest kasutaja ning see ei tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C.
- Ärge kasutage Herceptin'i, kui märkate enne manustamist lahuses võõrosakesi või lahuse värvuse muutust.
- Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Herceptin sisaldab

- Toimeaine on trastuzumab. Iga viaal sisaldab 150 mg trastuzumabi, mis tuleb lahustada 7,2 ml süstevees. Saadud lahus sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi.

- Abiained on L–histidiinveinikkloriidmonohüdraat, L–histidiin, α , α –trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 20.

Kuidas Herceptin välja näeb ja pakendi sisu

Herceptin on pulber infusioonilahuse kontsentradi valmistamiseks, mis on kummikorgiga klaasviaalis, mis sisaldab 150 mg trastuzumabi. Pulber on valged kuni kahvatukollased ravimkuulikesed. Iga karp sisaldab 1 viaali pulbriga.

Müügiloa hoidja

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

Tootja

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Infoleht on viimati uuendatud:

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele

Herceptin IV on saadaval steriilsetes, säilitusainevabades ja mittepürogeensetes ühekordseks kasutamiseks mõeldud viaalides.

Ravimit tuleb alati hoida suletud originaalpakendis ja külmkapis (temperatuuril 2 °C...8 °C).

Manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise protseduuri peab läbi viima vajalikke aseptika nõudeid järgides. Hoolikalt tuleb jälgida, et tagataks valmistatud lahuste steriilsus. Kuna ravim ei sisalda antimikroobseid säilitusaineid ega bakteriostaatilisi aineid, tuleb järgida aseptika nõudeid.

Süstevees (ei ole lisatud pakendile) aseptiliselt manustamiskõlblikuks muudetud Herceptin'i pulber on temperatuuril 2 °C...8 °C keemilis-füüsikalise stabiilsusega kuni 48 tundi, lahusel mitte lasta külmuda.

Pärast aseptilist lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust sisaldavates polüvinüülkloriid-, polüetüleen- või polüpropüleenkottides, on Herceptin'i keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud kuni 30 päeva jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ja 24 tunni jooksul temperatuuril alla 30 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb Herceptin'i infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja ning ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine/manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Aseptiline ettevalmistus, käsitsemine ja säilitamine:

Infusiooni ettevalmistamisel tuleb tagada aseptiline käitsemine. Ettevalmistus:

- viiakse läbi väljaõppinud töötaja poolt aseptilistes tingimustes vastavalt hea tava eeskirjadele, eriti parenteraalsete ravimite aseptilisel ettevalmistamisel
- valmistatakse laminaarse õhuvooluga tõmbekapis või bioohutuskapis, kasutades standardseid ettevaatusabinõusid veenisisesse aine ohutul käitlemisel
- järgneb ettevalmistatud lahuse nõuetekohane säilitamine veenisisesse infusiooni jaoks, et tagada aseptiliste tingimuste säilimine

Iga Herceptin'i viaali sisu lahustatakse 7,2 ml süstevees (ei ole pakendile lisatud). Teiste lahustite kasutamist tuleb vältida. Lahustamisel saadakse 7,4 ml lahust ühekordseks kasutamiseks, mis sisaldab umbes 21 mg/ml trastuzumabi. 4%-line lahuse liig viaalis kindlustab, et igast viaalist saab 150 mg annuse.

Herceptin'i tuleb lahustamise ajal käsitseda ettevaatlikult. Liigne vahu tekitamine lahustamisel või Herceptin'i valmislahuse loksutamine võib raskendada vajaliku koguse väljatõmbamist viaalist.

Aseptilise lahustamise juhised:

- 1) Kasutades steriilset süstalt, süstida aeglaselt 7,2 ml süstevett lüofiliseeritud Herceptin'i sisaldavasse viaali, suunates joa lüofilisaadile.
- 2) Lahustumise soodustamiseks pöörata viaali ettevaatlikult. MITTE LOKSUTADA!

Vähese vahu teke lahustamisel on tavaline. Pärast lahustamist peab viaalil laskma seista umbes 5 minutit. Herceptin'i valmislahus on värvitu kuni kahvatukollane läbipaistev vedelik, mis ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi.

Valmistatud lahuse aseptilise lahjendamise juhised

Arvutage vajalik lahuse kogus:

- küllastusannuseks (4 mg trastuzumabi/kg) või järgnevals iganädalaseks annuseks (2 mg trastuzumabi/kg) järgnevalt:

$$\text{Kogus (ml)} = \frac{\text{kehakaal (kg)} \times \text{annus (küllastusannuseks 4 mg/kg või säilitusannuseks 2 mg/kg)}}{21 \text{ (mg/ml, valmislahuse kontsentratsioon)}}$$

- küllastusannuseks (8 mg trastuzumabi/kg) või järgnevals iga 3 nädala järel manustatavaks annuseks (6 mg trastuzumabi/kg) järgnevalt:

$$\text{Kogus (ml)} = \frac{\text{kehakaal (kg)} \times \text{annus (küllastusannuseks 8 mg/kg või säilitusannuseks 6 mg/kg)}}{21 \text{ (mg/ml, valmislahuse kontsentratsioon)}}$$

Steriilse nõela ja süstla abil tõmmatakse viaalist välja vajalik kogus lahust ja lisatakse polüvinüülkloriidist, polüetüleenist või polüpropüleenist infusioonikotti, mis sisaldab 250 ml 0,9% naatriumkloriidilahust. Glükoosi sisaldavaid lahuseid ei tohi kasutada. Lahuste segunemiseks tuleb kotti pöörata ettevaatlikult, et ei tekiks vahtu. Parenteraalseid lahuseid tuleb enne kasutamist osakeste ja värvimuutuse suhtes visuaalselt kontrollida.

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Herceptin 600 mg süstelahus viaalis Trastuzumab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Herceptin ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Herceptin'i manustamist
3. Kuidas Herceptin'i manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Herceptin'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Herceptin ja milleks seda kasutatakse

Herceptin sisaldab toimeainena trastuzumabi, mis on monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad kinnituvad kindlate valkude ehk antigeenide külge. Trastuzumab on loodud seonduma valikuliselt antigeeniga, mille nimetus on inimese epidermaalse kasvufaktori 2. tüüpi retseptor (HER2). HER2 leidub suurtes kogustes teatud vähirakkude pinnal, kus see stimuleerib nende kasvu. Herceptin'i seondumisel HER2-ga nende rakkude kasv peatub ning rakud surevad.

Arst võib määrata Herceptin'i rinnavähi raviks juhul, kui:

- teil on varajases staadiumis rinnavähk kõrge HER2-ks nimetatud valgu tasemega.
- teil on metastaatiline rinnavähk (rinnavähk, mis on levinud algkoldest kaugemale) kõrge HER2 tasemega. Herceptin'i võidakse määrata kombinatsioonis keemiaravi preparaatide paklitakseeli või dotsetakseeliga metastaatiline rinnavähi esmavaliku ravina või üksinda, kui teised raviskeemid ei ole olnud edukad. Samuti kasutatakse seda kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriteks nimetatud ravimitega patsientidel, kellel on kõrge HER2 tase ja hormoonretseptor-positiivne metastaatiline rinnavähk (vähk, mis on tundlik naissuguhormoonide suhtes).

2. Mida on vaja teada enne Herceptin'i manustamist

Ärge kasutage Herceptin'i, kui:

- olete trastuzumabi (Herceptin'i toimeaine), hiirevalgu või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- teil esineb rahuolekus kasvajast tingitud raskeid hingamishäireid või kui te vajate hapnikravi.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Arst kontrollib teid ravi ajal väga hoolikalt.

Südamekontroll

Ravi Herceptin'iga üksinda või koos taksaaniga võib kahjustada südant, eriti kui olete kunagi kasutanud antratsükliini (taksaanid ja antratsükliinid on kaks teist tüüpi vähiravimit). Kahjustus võib olla mõõdukas kuni raske ning lõppeda surmaga. Seetõttu kontrollitakse teie südametegevust enne ravi, Herceptin-ravi ajal (iga kolme kuu järel) ja pärast ravi (kahe kuni viie aasta vältel). Kui teil tekivad südamepuudulikkuse nähud (st süda ei ole võimeline piisavalt verd pumpama), kontrollitakse

teie südametegevust sagedamini (iga kuue kuni kaheksa nädala järel), te võite saada südamepuudulikkuse ravi või osutub vajalikuks Herceptin-ravi lõpetamine.

Enne Herceptin'i manustamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui:

- teil on esinenud südamepuudulikkust, südame isheemiatõbe, südameklappide haigust (südamekahinad), kõrget vererõhku või kui te olete kasutanud või kasutate praegu mõnda vererõhku langetavat ravimit.
- te olete kunagi saanud või kasutate praegu ravimit nimetusega doksorubitsiin või epirubitsiin (vähiravimid). Need ravimid (või ükskõik millised teised antratsükliinid) võivad kahjustada südamelihast ja suurendada südameprobleemide tekke riski Herceptin-ravi ajal.
- teil esineb hingeldust, eriti kui te kasutate praegu taksaani. Herceptin võib põhjustada hingamisraskust, eriti ravi alguses. See võib olla tõsisem, kui teil juba esineb hingeldust. Herceptin'i manustamisega seoses on väga harva esinenud surmajuhtumeid patsientide seas, kellel esines tõsiseid hingamishäireid enne ravi alustamist.
- te olete kunagi saanud mõnda muud vähiravi.

Kui te saate Herceptin'i koos mõne teise vähiravimiga, nagu paklitakseel, dotsetakseel, aromataasi inhibiitor, karboplatiin või tsisplatiin, peate lugema ka nende ravimite pakendi infolehti.

Lapsed ja noorukid

Herceptin'i ei soovitata kasutada ühelgi alla 18-aastaselt isikul.

Muud ravimid ja Herceptin

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Herceptin'i täielikuks eritumiseks organismist võib kuluda kuni seitse kuud. Seetõttu peate ükskõik millise uue ravimi kasutuselevõtmisel kuni 7 kuu jooksul ravijärgselt teavitama eelnevast Herceptin-ravist oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde.

Rasedus

- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Te peate Herceptin-ravi ajal ja vähemalt 7 kuu jooksul pärast ravi lõppu kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Arst teavitab teid Herceptin'i rasedusaegse kasutamise kaasnevatest ohtudest ja oodatavast kasust. Herceptin'i saavatel rasedatel on väga harvadel juhtudel täheldatud lootevee hulga vähenemist, mis ümbritseb arenevat last emakas. See seisund võib olla emakas olevale lapsele ohtlik ning seda on seostatud loote surmaga lõppeva kopsude arenguhäirega.

Imetamine

Ravi ajal Herceptin'iga ja kuni 7 kuud pärast viimast annust ei tohi last rinnaga toita, sest Herceptin võib rinnapiima kaudu jõuda lapseni.

Enne ükskõik millise ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Herceptin võib mõjutada autojuhtimise ja masinate töötamise võimet. Kui teil tekivad ravi ajal sümptomid, nagu pearinglus, unisus, külmavärinad või palavik, peate hoiduma autojuhtimisest või masinatega töötamisest seni, kuni need nähud on kadunud.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Herceptin'i manustatakse

Enne ravi alustamist määrab arst kindlaks HER2 hulga teie kasvajas. Herceptin'iga ravitakse ainult patsiente, kellel on kõrge HER2 tase. Herceptin'i manustab ainult arst või meditsiiniõde.

Herceptin'il on kaks erinevat preparaati (ravimvormi):

- ühte manustatakse veeniinfusiooni teel (intravenoosne ravimvorm)
- teist süstitakse naha alla (subkutaanne ravimvorm).

Tähtis on kontrollida pakendi märgistust veendumaks, et patsiendile manustatakse talle määratud õiget ravimvormi. Herceptin'i subkutaanne fikseeritud annust sisaldav ravimvorm ei ole ette nähtud veenisiseseks manustamiseks ning seda tohib manustada ainult nahaaluse süstena.

Arst võib kaaluda teie üleviimist intravenoosselt Herceptin'iga ravilt subkutaansele Herceptin'iga ravile (ja vastupidi), kui ta seda teie puhul sobivaks peab.

Ravimi kasutusvigade vältimiseks on tähtis kontrollida viaali etiketilt ja veenduda, et valmistatav ja manustatav ravim on Herceptin (trastuzumab), mitte trastuzumabemtansiin.

Soovitav annus on 600 mg. Herceptin'i manustatakse subkutaanse ehk nahaaluse süstena 2...5 minuti jooksul iga kolme nädala tagant.

Ravimit tuleb süstida vahelduvalt vasakusse ja paremasse reide. Iga järgmine süst tuleb teha vähemalt 2,5 cm kaugusele eelmisest süstekohast. Ravimit ei tohi süstida piirkonda, mille nahk on punetav, verevalumiga, valulik või kõva.

Kui Herceptin'i ravikuuri ajal manustatakse teisi naha alla süstitavaid ravimeid, tuleb kasutada erinevat süste kohta.

Herceptin'i ei tohi segada ega lahjendada teiste preparaatidega.

Kui te lõpetate Herceptin'i kasutamise

Ärge lõpetage selle ravimi kasutamist ilma kõigepealt arstiga nõu pidamata. Kõik annused tuleb manustada õigel ajal iga kolme nädala tagant. See aitab ravimil võimalikult tõhusalt toimida.

Herceptin'i täielikuks eritumiseks teie organismist võib kuluda kuni 7 kuud. Seetõttu võib arst otsustada, et jätkab teie südametegevuse kontrollimist, isegi pärast ravi lõppu.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõned kõrvaltoimetest võivad olla tõsised ja vajada haiglaravi.

Herceptin-ravi ajal võivad tekkida külmavärinad, palavik ja muud gripitaolised nähud. Neid esineb väga sageli (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel kümnest). Muud sümptomid on järgmised: iiveldus, oksendamine, valu, suurenenud lihaspinge ja värisemine, peavalu, pearinglus, hingamisraskused, kõrge või madal vererõhk, südame rütmihäired (südamepekslemine või ebaregulaarne südametegevus), näo ja huulte turse, nahalööve ja väsimus. Mõned nendest sümptomitest võivad olla tõsised; esinenud on ka surmajuhtumeid (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Te olete ravimi manustamise ajal ja vähemalt kuus tundi pärast esimese manustamise algust ning kaks tundi pärast ülejäänud manustamiskordade algust arsti järelevalve all.

Tõsised kõrvaltoimed

Mis tahes ajal Herceptin-ravi jooksul võivad tekkida ka muud kõrvaltoimed. **Teavitage arsti või meditsiiniõde otsekohe sellest, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:**

- Mõnikord võivad ravi ajal ja aeg-ajalt pärast ravi lõppu tekkida südameprobleemid, mis võivad olla tõsised. Nendeks on südamelihase nõrkus, mis võib viia südamepuudulikkuse tekkeni, südamepauna põletik ja südame rütmihäired. Selle tagajärjel võivad ilmneda sellised sümptomid, nagu õhupuudus (ka öösel), köha, käte või jalgade turse (vedelikupeetus), südamepekslemine (ebaregulaarne südamestegevus) (vt lõik 2 „Südamekontroll“).

Arst jälgib ravi ajal ja pärast ravi regulaarselt teie südamentalitlust, kuid te peate teda kohe teavitama sellest, kui teil tekib mõni ülalloetletud sümptomitest.

- Tuumorilahustussündroom (rühm metaboolseid tüsistusi, mis esinevad pärast vähiravi ja mida iseloomustavad vere kõrge kaaliumi- ja fosfaaditase ning vere madal kaltsiumitase). Sümptomiteks võivad olla neeruprobleemid (nõrkus, hingeldus, väsimus ja segasus), südameprobleemid (südame puperdamine või südamestegevuse kiirenemine või aeglustumine), krampid, oksendamine või kõhulahtisus ning suu, käte või jalgade surisemine.

Kui teil tekib mõni ülalloetletud sümptomitest pärast Herceptin-ravi lõppu, pöörduge oma arsti poole ja öelge talle, et olete enne saanud ravi Herceptin'iga.

Herceptin'il on kaks erinevat preparaati (ravimvormi):

- ühte manustatakse infusiooni teel veeni 30...90 minuti jooksul
- teist manustatakse nahaaluse süstena 2...5 minuti jooksul.

Kahe ravimvormi võrdlemisel olid kõrvaltoimete sagedus (kui tihti kõrvaltoimeid esines) ja raskus (kui tõsised olid kõrvaltoimed) sarnased, kuid subkutaanse ravimvormi puhul esines sagedamini infektsioone ja haiglaravi vajavaid südame häireid.

Herceptin'i väga sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel kümnest

- infektsioonid
- kõhulahtisus
- kõhukinnisus
- kõrvetised (düspepsia)
- väsimus
- nahalööbed
- valu rinnkeres
- kõhuvalu
- liigesvalu
- punaste vereliblede ja valgete vereliblede (mis aitavad võidelda infektsioonide vastu) madal arv, mõnikord koos palavikuga
- lihasvalu
- konjunktiviit
- vesised silmad
- ninaverejooksud
- nohu
- juuste väljalangemine
- värisemine (treemor)
- kuumahood
- pearinglus
- küünte muutused
- kehakaalu langus
- isutus
- unetus

- maitsetundlikkuse muutused
- madal vereliistakute arv
- verevalumid
- sõrmede ja varvaste tuimus või surisemine
- suu ja/või kurgu punetus, turse või haavandid
- käte ja/või jalgade valu, turse, punetus või surisemine
- hingeldus
- peavalu
- köha
- oksendamine
- iiveldus

Herceptin'i sageli esinevad kõrvaltoimed: võivad tekkida kuni ühel inimesel kümnest

- | | |
|---|--------------------------|
| • allergilised reaktsioonid | • naha- ja suukuivus |
| • neeluinfektsioonid | • kuivad silmad |
| • põie- ja nahainfektsioonid | • higistamine |
| • rinnapõletik | • halb enesetunne/nõrkus |
| • maksapõletik | • ärevus |
| • neerutalitluse häired | • depressioon |
| • suurenenud lihastoonus või lihaspinge (hüpertoonia) | • astma |
| • valu kätes ja/või jalgades | • kopsupõletik |
| • sügelev lööve | • kopsuhäired |
| • unisus (somniaolentsus) | • seljavalu |
| • hemorroidid | • kaelavalu |
| • nahasügelus | • luuvalu |
| | • akne |
| | • jalakrambid |

Herceptin'i aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed: võivad tekkida kuni ühel inimesel sajast

- kurtus
- ümbritsevast nahapinnast kõrgem lööve
- vilistav hingamine
- kopsupõletik või kopsukoe armistumine

Herceptin'i harvaesinevad kõrvaltoimed: võivad tekkida kuni ühel inimesel tuhandest

- kollasus
- anafülaktilised reaktsioonid

Muud Herceptin'i kasutamise ajal kirjeldatud kõrvaltoimed: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- vere hüübimishäired
- kõrge kaaliumitase
- silmapõhja turse või verejooks
- šokk
- südame rütmihäired
- respiratoorne distress
- hingamispuudulikkus
- äge kopsuturse (vedeliku kogunemine kopsudes)
- äge hingamisteede ahenemine
- ebanormaalselt madal hapnikusisaldus veres
- raskendatud hingamine lamavas asendis
- maksakahjustus
- näo, huulte ja kõri turse
- neerupuudulikkus

- liiga vähe vedelikku, mis ümbritseb last emakas
- emakasisene loote kopsude arengupeatetus
- emakasisene loote neerude arenguhäire

Mõned teil ilmnevatest kõrvaltoimetest võivad olla tingitud rinnavähist. Kui te saate Herceptin'i kombinatsioonis keemiaraviga, võivad mõned kõrvaltoimed olla tingitud ka keemiaravist.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Herceptin'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil pärast „kõlblik kuni“ (EXP). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Mitte lasta külmuda.

Pärast viaali avamist tuleb lahus ära kasutada kohe.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate enne manustamist võõrosakesi või värvuse muutust.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Herceptin sisaldab

- Toimeaine on trastuzumab. Üks 5 ml viaal sisaldab 600 mg trastuzumabi.
- Teised koostisosad on rekombinantne inimese hüaluronidaas (rHuPH20), L-histidiin, L-histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, α, α -trehaloosdihüdraat, L-metioniin, polüsorbaat 20, süstevesi.

Kuidas Herceptin välja näeb ja pakendi sisu

Herceptin on süstelahus butüülkummist korgiga klaasviaalis, mis sisaldab 5 ml (600 mg) trastuzumabi. Lahus on selge või opalestseeruv ning värvitu või kollakas.

Igas karbis on üks viaal.

Müügiloa hoidja

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

Tootja

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 67 039831

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.