

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Herzuma 150 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
Herzuma 420 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Herzuma 150 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

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 ionvahetuskromatograafia, sealhulgas spetsiifiliste viiruste inaktiveerimise ja eemaldamise protseduuride teel.

Herzuma 420 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Üks vial sisaldab 420 mg trastuzumabi - inimesele omaseks muudetud IgG1 monoklonaalset antikeha, mis on toodetud imetaja (hiina hamstri munasari) rakususpensiooni kultuuri abil ning puhastatud afiinsus- ja ionvahetuskromatograafia, sealhulgas spetsiifiliste viiruste inaktiveerimise ja eemaldamise protseduuride teel.

Manustamiskõlblikuks muudetud Herzuma lahus 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

Herzuma on näidustatud HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähi raviks täiskasvanutele:

- monoterapiapatsientidele, kelle metastaatilist haigust on ravitud vähemalt kahe keemiaravi skeemiga. 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 paklitakseliga patsientidele, kes ei ole varem metastaatilise haiguse raviks kemoterapiat saanud ning kellele antratsükliin ei sobi.

- kombinatsioonis dotsetakseeliga patsientidele, kes ei ole varem metastaatilise haiguse raviks kemoterapiat saanud.
- kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga menopausi järgses eas hormoonretseptor-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidele, kellele ei ole varem trastuzumabi manustatud.

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk

Herzuma on näidustatud HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähi raviks täiskasvanutel:

- pärast operatiivset ravi, kemoterapiat (neoadjuvantne või adjuvantne) ja kiiritusravi (kui on kohaldatav) (vt lõik 5.1);
- pärast adjuvantset kemoterapiat doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga kombinatsioonis paklitakseeli või dotsetakseeliga;
- kombinatsioonis adjuvantse kemoterapiaga, mis sisaldab dotsetakseeli ja karboplatiini;
- kombinatsioonis neoadjuvantse kemoterapiaga, millele järgneb adjuvantravi Herzumaga lokaalselt kaugelearenenud (sh põletikulise) haiguse või > 2 cm läbimõõduga kasvajate korral (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Herzumat tuleb kasutada ainult metastaatilise või varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel, kelle kasvajal esineb HER2 üleekspressioon või HER2 geeni amplifikatsioon, mis on kindlaks tehtud täpse ja valideeritud analüüsiga (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Metastaatiline maovähk

Herzuma 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.

Herzumat tuleb kasutada ainult metastaatilise maovähiga 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 analüüsimeetodeid (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). Herzuma--ravi võib alustada ainult tsütotoksilise kemoterapia läbiviimise kogemustega arst (vt lõik 4.4) ja seda tohib manustada ainult tervishoiutöötaja.

Ravimi kasutusvigade vältimiseks on tähtis kontrollida viaali etiketti ja veenduda, et valmistatav ja manustatav ravimpreparaat on Herzuma (trastuzumab), mitte Kadcylya (trastuzumabemtansiin).

Annustamine

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Kolmenädalaste intervallidega raviskeem

Soovitav algne küllastusannus on 8 mg/kg. Soovitav kolmenädalaste intervallidega manustatav säilitusannus on 6 mg/kg, alustades kolm nädalat pärast küllastusannuse manustamist.

Iganädalane raviskeem

Herzuma soovitatav algne küllastusannus on 4 mg/kg. Herzuma soovitatav iganädalane säilitusannus on 2 mg/kg, alustades nädal pärast küllastusannuse manustamist.

Manustamine kombinatsioonis paklitakseeli või dotsetakseeliga

Kesksetes uuringutes (H0648g, M77001) manustati paklitakseeli või dotsetakseeli trastuzumabi esimesele annusele järgneval päeval (paklitakseeli või dotsetakseeli annuse kohta vt vastavast ravimi omaduste kokkuvõttest) ja vahetult pärast trastuzumabi järgnevaid annuseid, kui patsient talus hästi eelmist trastuzumabi annust.

Manustamine kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga

Kesksetes uuringutes (BO16216) manustati trastuzumabi ja anastrosooli esimesest päevast alates. Puudusid piirangud trastuzumabi 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 Herzuma soovitatav algne küllastusannus 8 mg/kg. Herzuma soovitatav kolmenädalaste intervallidega manustatav säilitusannus on 6 mg/kg, alustades kolm nädalat pärast küllastusannuse manustamist.

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

Kemoteraapiaga kombineeritud annustamine vt lõik 5.1.

Metastaatiline maovähk

Kolmenädalaste intervallidega raviskeem

Soovitatav algne küllastusannus on 8 mg/kg. Soovitatav kolmenädalaste intervallidega manustatav säilitusannus on 6 mg/kg, alustades kolm nädalat pärast küllastusannuse manustamist.

Rinnanäärmevähk ja maovähk

Ravi kestus

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

Annuse vähendamine

Kliiniliste uuringute käigus ei vähendatud kordagi Herzuma annuseid. Patsiendid võivad ravi jätkata mööduvate, kemoteraapiast põhjustatud müelosupressiooni perioodide ajal, kuid neid peab sel ajal hoolikalt jälgima neutroopenia komplikatsioonide suhtes. Paklitakseeli, dotsetakseeli või aromataasi inhibiitori annuse vähendamise või edasilükkamise kohta vt vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kui vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) protsent langeb ≥ 10 punkti 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 südame paispuudulikkus, tuleb tõsiselt kaaluda Herzuma-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 Herzuma 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. Kui patsiendile annuse manustamine hilines, siis mitte oodata järgmise plaanilise tsüklini. Järgnevad säilitusannused tuleb manustada 7 päeva või 21 päeva pärast vastavalt iganädalase või kolmenädalaste intervallidega raviskeemi puhul.

Kui Herzuma annuse manustamine hilineb üle ühe nädala, tuleb manustada Herzuma uus küllastusannus ligikaudu 90 minuti jooksul (iganädalane raviskeem: 4 mg/kg; kolmenädalaste intervallidega raviskeem: 8 mg/kg) niipea kui võimalik. Herzuma 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 jaotumist.

Lapsed

Puudub Herzuma asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

Herzuma küllastusannus manustatakse 90-minutilise intravenoosse infusioonina. Mitte manustada intravenoosse boolusena. Herzuma 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.

Herzuma intravenoosse ravimvormi manustamiskõhlikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus trastuzumabi, hiirevalgu või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Tugev rahuoleku düspnoe, mis on tingitud kaugelearenenud pahaloomulise haiguse tüsistustest 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 Herzuma adjuvantravina saanud patsientidel.

Kardiaalne düsfunktsioon

Üldised kaalutlused

Herzumaga ravitud patsientidel on suurem risk südame paispuudulikkuse (*New York Heart Association* [NYHA] II kuni IV klass) või asümptomaatilise kardiaalse düsfunktsiooni tekkeks. Neid on täheldatud patsientidel, kes on saanud trastuzumabi monoterapiana või kombinatsioonis paklitakseeli või dotsetakseeliga, eriti pärast antratsükliini (doksorubitsiin või epirubitsiin) sisaldanud kemoterapiat. Need võivad olla mõõdukad kuni rasked ning lõppeda surmaga (vt lõik 4.8). Lisaks peab olema ettevaatlik suurenenud kardiaalse riskiga (nt hüpertensioon, dokumenteeritud südame isheemiatõbi, südame paispuudulikkus, LVEF < 55%, kõrgem vanus) patsientide ravimisel.

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

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

Tavaline kardioloogiline läbivaatus tuleb 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 funktsiooni langus püsib, kuid jääb asümptomaatiliseks, peaks arst kaaluma Herzuma-ravi lõpetamist juhul, kui see ei ole andnud patsiendi kliinilise seisundi paranemist.

Patsientidel, kellel tekib kardiaalset düsfunktsiooni, ei ole Herzuma-ravi jätkamise või taasalustamise ohutust prospektiivselt uuritud. Kui LVEFi protsent langeb ≥ 10 punkti võrra algväärtusest JA allapoole 50%, tuleb ravi peatada ja korrata LVEF mõõtmist umbes 3 nädala jooksul. Kui LVEF ei ole paranenud või on veel langenud või on tekkinud sümptomaatiline südame paispuudulikkus, tuleb tõsiselt kaaluda Herzuma-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 Herzuma-ravi ajal tekib sümptomaatiline südamepuudulikkus, tuleb seda ravida südame paispuudulikkuse standardravimitega. Enamus patsiente, kellel kesksetes uuringutes tekkis südame paispuudulikkus või asümptomaatiline kardiaalset düsfunktsiooni, paranes südame paispuudulikkuse standardraviga, mis sisaldas angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorit või angiotensiini retseptorite blokaatorit (ARB) ja beetablokaatorit. Enamus kardiaalsete sümptomitega patsiente, kellel trastuzumabravi kliiniliselt toimus, jätkasid ravi ilma lisanduvate kardiaalsete kõrvaltoimeteta.

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Metastaatilise rinnanäärmevähi korral ei tohi Herzuma ja antratsükliine samaaegselt manustada.

Metastaatilise rinnanäärmevähiga patsiendid, kes on eelnevalt saanud antratsükliine, on Herzuma-ravi ajal samuti ohustatud kardiaalse düsfunktsiooni tekkest, kuigi risk on väiksem kui Herzuma 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 Herzuma viimasest manustamisest. Antratsükliini sisaldavat kemoterapiat saavate patsientide puhul on soovitatav edasine kontroll, mis peaks toimuma kord aastas kuni 5 aastat pärast Herzuma viimast manustamist või kauem, kui täheldatakse vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni jätkuvat vähenemist.

Varajases staadiumis rinnanäärmevähi adjuvant- ja neoadjuvantravi kesketes uuringutes, kus kasutati trastuzumabi, ei saanud osaleda patsiendid, kes olid põdenud müokardiinfarkti, kellel oli medikamentooset ravi vajav stenokardia, varasem või olemasolev südame paispuudulikkus (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 Herzumat kasutada samaaegselt kombinatsioonis antratsükliinidega.

Varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel täheldati trastuzumabi manustamisel pärast antratsükliini sisaldavat kemoterapiat sümptomaatiliste ja asümptomaatiliste südamehäirete esinemissageduse suurenemist võrreldes antratsükliiniga, dotsetakseeli ja karboplatiini sisaldava raviskeemi kasutamisega. See oli enam väljendunud juhul, kui trastuzumabi manustati samal ajal taksaanidega võrreldes manustamisega taksaanidega järjestikku. Olenemata kasutatud raviskeemist tekkis enamik sümptomaatilisi südamehäireid esimese 18 kuu jooksul. Kolmest keskest uuringust ühes (BCIRG006), mille järelkontrolli kestuse mediaan oli 5,5 aastat, täheldati sümptomaatiliste südame- või vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni häirete kumulatiivse esinemissageduse pidevat suurenemist kuni 2,37% patsientidel, kellele manustati trastuzumabi samal ajal taksaaniga pärast antratsükliinravi, võrreldes ligikaudu 1%-ga kahes võrdlusrühmas (antratsükliin pluss tsüklofosfamiid, millele järgnes taksaan, ning taksaan, karboplatiin ja trastuzumab).

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 ravimpreparaatide eelnev või samaaegne kasutamine. Patsientidel, kes said trastuzumabi pärast adjuvantse kemoterapia lõppemist, seostati kardiaalse düsfunktsiooni tekkeriski enne trastuzumabravi 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 Herzumat koos antratsükliinidega kasutada ainult patsientidel, kes ei ole varem kemoterapiat saanud, ning ainult väikeses annuses antratsükliini sisaldavate raviskeemidega (st maksimaalsed kumulatiivsed annused on doksorubitsiinil 180 mg/m² või epirubitsiinil 360 mg/m²).

Kui patsient on saanud neoadjuvantravina samaaegselt väikeses annuses antratsükliinide ja Herzuma täieliku ravikuuri, ei tohi pärast operatsiooni manustada täiendavat tsütotoksilist kemoteeraapiat. Teistes olukordades tehakse otsus täiendava tsütotoksilise kemoteeraapia vajaduse kohta individuaalsete tegurite alusel.

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

Kesktes uuringus MO16432 manustati trastuzumabi koos neoadjuvantse kemoteeraapiaga, mis sisaldas kolme doksorubiitsiini tsükliit (kumulatiivne annus 180 mg/m²).

Trastuzumabi rühmas oli sümptomaatiliste südamefunktsiooni häirete esinemissagedus 1,7%.

Otsustava tähtsusega uuringus BO22227 manustati trastuzumabi koos neoadjuvantse kemoteeraapiaga, mis sisaldas nelja tsükliit epirubiitsiini (kumulatiivne annus 300 mg/m²); keskmiselt enam kui 70 kuud kestnud järelkontrolli järgselt oli südamepuudulikkus/kongesttiivse südamepuudulikkuse esinemissagedus trastuzumabi intravenoosse ravi rühmas 0,3%.

Kliiniline kogemus üle 65-aastastel patsientidel on piiratud.

Infusiooniga seotud reaktsioonid ja ülitundlikkus

Kirjeldatud on tõsiseid Herzuma 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 järgnevat trastuzumabi infusioone. Tõsiseid reaktsioone on edukalt ravitud 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 Herzumaga 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 tundidega ja kuni ühe nädala jooksul pärast infusiooni. Väga harvadel juhtudel on infusiooniga seotud sümptomid ja pulmonaalsed reaktsioonid tekkinud rohkem kui kuus tundi pärast trastuzumabi infusiooni algust. Patsiente tuleb teavitada nende reaktsioonide nii hilise tekke võimalusest ning juhendada, et nende sümptomite tekkimisel tuleb ühendust võtta oma arstiga.

Pulmonaalsed reaktsioonid

Trastuzumabi turuletulekujärgsel kasutamisel on kirjeldatud raskeid pulmonaalseid reaktsioone (vt lõik 4.8). Need reaktsioonid on mõnikord lõppenud surmaga. Lisaks on teatatud üksikutest interstitsiaalse kopsuhaiguse, sh kopsuinfiltreatide, 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 Herzumaga 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 Herzuma 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 -hüdroksüülpaklitakseeli [POH] ja doksorubitsinooli [DOL]) ekspositsioon ei muutunud trastuzumabi toimel (8 mg/kg või 4 mg/kg intravenoosne küllastusannus, millele järgneb vastavalt 6 mg/kg intravenoosne manustamine 3-nädalaste intervallide järel või 2 mg/kg iganädalane intravenoosne manustamine.). Samas võib trastuzumabi toimel suurenda ühe doksorubitsiini metaboliidi (7-deoksü-13-dihüdro-doksorubitsinooli, D7D) üldine ekspositsioon. D7D bioaktiivsus ja selle metaboliidi sisalduse tõusu kliiniline mõju oli ebaselge.

Andmed trastuzumabi (4 mg/kg intravenoosne küllastusannus ja 2 mg/kg intravenoosselt nädalas) ja dotsetakseeli (60 mg/m² intravenoosselt) ühe rühmaga uuringust JP16003, mis viidi läbi HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga Jaapani naistel, näitasid, et trastuzumabi samaaegsel manustamisel puudus toime dotsetakseeli ühekordse annuse farmakokineetikale. Uuring JP19959 oli BO18255 (ToGA) lisauuring, kus osalesid kaugelarenenud maovähiga Jaapani mees- ja naissoost patsiendid ning hinnati kapetsitabiini ja tsisplatiini farmakokineetikat nende kasutamisel koos trastuzumabiga või ilma. Selle lisauuringu tulemused näitasid, et kapetsitabiini bioaktiivsete metaboliitide (nt 5-FU) ekspositsiooni ei mõjutanud tsisplatiini või tsisplatiini pluss trastuzumabi samaaegne kasutamine. Kuid koos trastuzumabiga manustamisel täheldati kapetsitabiini enda kõrgemaid plasmakontsentratsioone ja pikemat poolväärtusaega. Andmed näitasid ka seda, et tsisplatiini farmakokineetikat ei mõjutanud kapetsitabiini või kapetsitabiini pluss trastuzumabi 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 trastuzumabi monoterapiat (4 mg/kg küllastusannus / 2 mg/kg iganädalaselt intravenoosselt) 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 trastuzumabi ja paklitakseeliga, ning kahest II faasi uuringust, kus trastuzumabi 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 trastuzumabi, paklitakseeli ja doksorubitsiiniga, saadud trastuzumabi farmakokineetiliste andmete võrdlemisel trastuzumabi farmakokineetiliste andmetega uuringutest, kus trastuzumabi manustati monoterapiana (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 Herzumaga ja 7 kuud pärast ravi lõppu (vt lõik 5.2).

Rasedus

Reproduktsooniuringuid on tehtud jaava makaakidega, kellele manustati kuni 25 korda suuremaid annuseid kui inimestel kasutatavad iganädalased trastuzumabi 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 trastuzumab võib mõjutada reproduktiivsust. Reproduktsooniuringute andmed ei ole alati ülekantavad loomadelt inimestele. Seega tuleb hoiduda trastuzumabi kasutamisest raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui ravist oodatav kasu emale ületab võimaliku riski lootele.

Turuletulekujärgselt on trastuzumabi saavatel rasedatel 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 Herzumaga või kui patsient rasestub Herzuma saamise ajal või 7 kuu jooksul pärast Herzuma viimase annuse manustamist, on soovitatav tema igakülgne jälgimine erinevate erialaspetsialistide poolt.

Imetamine

Uuring, mis tehti imetavate jaava makaakidega, kellele manustati kuni 25 korda suuremaid annuseid kui inimestel kasutatavad iganädalased trastuzumabi intravenoosse ravimvormi säilitusannused 2 mg/kg näitas, et trastuzumab eritub rinnapiima. Kuigi trastuzumab oli määratav järglaste seerumist, ei põhjastanud see sünnist kuni ühe kuu vanuseni mingeid kasvu ja arengut mõjutavaid kõrvaltoimeid. Ei ole teada, kas trastuzumab eritub inimeste rinnapiima. Kuna inimese IgG1 eritub inimese rinnapiima ja riski suurus vastsündinule ei ole teada, ei tohiks naised Herzuma-ravi ajal ja kuni 7 kuud pärast viimast manustamiskorda last rinnaga toita.

Fertiilsus

Puuduvad andmed fertiilsuse kohta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Herzuma'il võib olla nõrk toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele (vt lõik 4.8). Infusiooniga seotud sümptomitega (vt lõik 4.4) patsientidel tuleb soovitada hoiduda autojuhtimisest ja masinate käsitsemisest seni, kuni nähud on möödunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Trastuzumabi kasutamisel seni kirjeldatud kõige tõsisemateks ja/või sagedasemateks kõrvaltoimeteks on kardiaalne düsfunktsioon, infusiooniga seotud reaktsioonid, hematotoksilisus (eriti neutropeenia), 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 ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabelis 1 on loetletud kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud seoses intravenoosse trastuzumabi kasutamisega monoterapiiana või kombinatsioonis keemiaraviga keskses kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt.

Kõik toodud kõrvaltoimed põhinevad keskses kliinilistes uuringutes täheldatud suurimal esinemissagedusel.

Tabel 1. Keskses kliinilistes uuringutes (N = 8386) ja turuletulekujärgselt intravenoosse trastuzumabi monoterapiiana või kombinatsioonis kemoterapiiaga kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon	Väga sage
	Nasofarüingiit	Väga sage
	Neutropeeniline sepsis	Sage
	Tsüstiit	Sage
	<i>Herpes zoster</i>	Sage
	Gripp	Sage
	Sinusiit	Sage
	Nahainfektsioon	Sage
	Riniit	Sage
	Ülemiste hingamisteede infektsioon	Sage
	Kuseteede infektsioon	Sage
	Erüsiipel	Sage
	Tselluliit	Sage
	Farüingiit	Sage
	Sepsis	Aeg-ajalt
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	Teadmata
	+Anafülaktiline šokk	Teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired	Kehakaalu vähenemine/kaalulangus	Väga sage
	Anoreksia	Väga sage
	Hüperkaleemia	Teadmata
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Väga sage
	Ärevus	Sage
	Depressioon	Sage
	Mõtlemishäired	Sage
Närvisüsteemi häired	¹ Treemor	Väga sage

	Pearinglus	Väga sage
	Peavalu	Väga sage
	Paresteesia	Väga sage
	Maitsehäire	Väga sage
	Perifeerne neuropaatia	Sage
	Hüpertoonია	Sage
	Somnolentsus	Sage
	Ataksia	Sage
	Parees	Harv
	Ajuturse	Teadmata
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 Südamepekslemine	Väga sage
	¹ Laperdus	Väga sage
	Väljutusfraktsiooni langus*	Väga sage
	⁺ Südame (pais)puudulikkus	Sage
	⁺¹ Supraventrikulaarne tahhüarütmia	Sage
	Kardiomiopaatia	Sage
	Perikardi efusioon	Aeg-ajalt
	Kardiogeenne šokk	Teadmata
	Perikardiit	Teadmata
	Bradükardia	Teadmata
	Galopprütmi esinemine	Teadmata
Vaskulaarsed häired	Kuumahood	Väga sage
	⁺¹ Hüpotensioon	Sage
	Vasodilatsioon	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	⁺¹ Vilisev hingamine	Väga sage
	⁺ Hingeldus	Väga sage
	Köha	Väga sage
	Ninaverejooks	Väga sage
	Rinorröa	Väga sage
	⁺ Pneumoonia	Sage
	Astma	Sage
	Kopsukahjustus	Sage
	⁺ Pleuraefusioon	Sage
	Pneumoniit	Harv
	⁺ Kopsufibroos	Teadmata
	⁺ Respiratoorne distress	Teadmata
	⁺ Hingamispuudulikkus	Teadmata
	⁺ Kopsuinfiltraadid	Teadmata
	⁺ Ä ge kopsuturse	Teadmata
	⁺ Ä ge 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
	Oksendamise	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
	Maksapuudulikkus	Teadmata
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
	Dermatiit	Sage
	Urtikaaria	Aeg-ajalt
Angioödeem	Teadmata	
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	Liigesvalu	Väga sage
	¹ Lihaspinge	Väga sage
	Lihavalu	Väga sage
	Liigesepõletik	Sage
	Seljavalu	Sage
	Luuvalu	Sage
	Lihasspasimid	Sage
	Kaelavalu	Sage
	Valu jäsemetes	Sage
Neerude ja kuseteede häired	Neerukahjustus	Sage
	Membranoosne glomerulonefriit	Teadmata
	Glomerulonefroopia	Teadmata
	Neerupuudulikkus	Teadmata
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid	Oligohüdrarnion	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

⁺ 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 Herzuma kasutamisega seotud sage kõrvaltoime, mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4). Trastuzumabiga 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 trastuzumabi adjuvantravi kasutati kombinatsioonis kemoterapiaga, oli 3./4. astme südame funktsioonihäirete (eriti sümptomaatilise südame paispuudulikkuse) esinemissagedus sarnane patsientidel, kes said ainult kemoterapiat (st ei saanud trastuzumabi), ning patsientidel, kellele manustati trastuzumabi järjestikku pärast taksaani (0,3...0,4%). Esinemissagedus oli suurim patsientidel, kellele manustati trastuzumabi taksaaniga samal ajal (2,0%). Neoadjuvantravi puhul on trastuzumabi ja väikeseannuselise antratsükliini raviskeemi samaaegse kasutamise kogemus piiratud (vt lõik 4.4).

Kui trastuzumabi 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 trastuzumabravi 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 trastuzumabiga ravitud patsientidest. Kerge sümptomaatilise ja asümptomaatilise vasaku vatsakese düsfunktsiooni pöördumist näidati 79,5%-l patsientidest. Umbes 17% kardialse düsfunktsiooniga seotud juhtumitest ilmnisid pärast trastuzumabravi lõppu.

Intravenoosse trastuzumabi 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 trastuzumabi koos antratsükliini/tsüklofosfamidiiga (27%), ning see oli märkimisväärselt suurem kui ainult antratsükliini/tsüklofosfamidi puhul (7...10%). Järgnevas südamefunktsiooni prospektiivse jälgimise uuringus oli sümptomaatilise südame paispuudulikkuse esinemissagedus trastuzumabi 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 infusiooniga seotud mingit tüüpi reaktsioon hinnanguliselt ligikaudu 40%-l trastuzumabiga 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 kemoterapiaga või monoterapiana.

Tavaliselt esimese või teise trastuzumabi infusiooni ajal on tekkinud rasked 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 ei ole teada. Kui trastuzumabi manustatakse koos dotsetakseeliga pärast antratsükliinravi, võib vähesel määral suurenda neutropeenia riski.

Pulmonaalsed kõrvaltoimed

Trastuzumabi kasutamisega seoses tekivad rasked 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 ELi riskijuhtimiskavaga, on toodud lõigus 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“.

Immunogeensus

Varajases staadiumis rinnanäärmevähi neoadjuvant-adjuvant uuringus (BO22227), mille jälgimisperiod oli enam kui 70 kuud tekkisid trastuzumabi vastased antikehad 10,1 %-l (30/296) trastuzumabi intravenooset ravimvormi saanud patsientidest. Trastuzumabi vastased neutraliseerivad antikehad tuvastati pärast ravi algust võetud proovides kahel trastuzumabi intravenooset ravimvormi saanud patsiendil 24-st.

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

Trastuzumabi kasutamise kohta maovähi ravis immunogeensusiga seotud andmed puuduvad.

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 isas](#), kaudu.

4.9 Ü leannustamine

Kliinilistes uuringutes ei ole üleannustamisest teatatud. Herzuma monoteraapia 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

Herzuma on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Trastuzumab on inimese epidermaalse kasvufaktori retseptori 2 (HER2) vastane rekombinantne inimesele omaseks muudetud IgG1-tüüpi monoklonaalne antikeha. HER2 üleekspressioon on täheldatav 20...30% primaarse rinnanäärmevähi juhtudel. HER2-positiivsuse sageduse uuringud maovähi korral, mis kasutasid immunohistokeemilist meetodit (IHC) ja fluorestsents *in situ* hübriidisatsiooni (FISH) või kromogeenset *in situ* hübriidisatsiooni (CISH), on näidanud HER2-positiivsuse varieeruvust IHC puhul vahemikus 6,8...34,0% 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 domeeniga külgnev membraani regioon. Trastuzumabi seondumine HER2-ga inhibeerib ligandist sõltumatuid HER2 signaaliradasid ja takistab selle ekstratsellulaarse domeeni proteolüütilist lõhustamist, mis on HER2 aktivatsioonimehhanism. Selle tulemusena inhibeeris trastuzumab nii *in vitro* uuringutes kui ka loomkatsetes HER2 üleekspressiooniga inimese kasvajarakkude proliferatsiooni. Lisaks on trastuzumab tugev antikeha-sõltuva rakulise tsütotoksilisuse mediaator. *In vitro* katsetega tõestati, et trastuzumabi poolt vahendatud antikeha-sõltuv rakuline tsütotoksilisus toimib eelistatult HER2 üleekspressiooniga kasvajarakkudes võrreldes kasvajarakkudega, kus HER2 üleekspressioon puudub.

HER2 üleekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni määramine

HER2 üleekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni määramine rinnanäärmevähi korral

Herzumat tuleb 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* hübriidisatsiooni (FISH) või kromogeense *in situ* hübriidisatsiooni (CISH) meetodil. Herzuma-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, milles on tagatud valideeritud määramisprotseduurid.

Soovitav punktisüsteem IHC vastuse hindamiseks on toodud tabelis 2:

Tabel 2. Soovitatav punktisüsteem IHC vastuse hindamiseks rinnavähi korral

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

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

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

Põhjalikud juhised analüüsi läbiviimise ja tõlgendamise kohta leiate valideeritud FISH ja CISH analüüside pakendi infolehtedest. Kehtida võivad ka HER2 määramise ametlikud soovitusel.

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* hübriidisatsiooni (*silver-enhanced in situ hybridization*, SISH) või FISH meetodit. Kasvaja histoloogia ja morfoloogia paralleelseks hindamiseks on siiski soovitatav kasutada SISH meetodit. Et tagada määramismeetodite valideerimine 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 analüüsides ka kaasas olevas kasutusjuhendis.

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

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

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

Soovitatav 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 \geq 10% kasvajarakkudest; rakkude membraan on ainult osaliselt 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 \geq 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 \geq 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 17. kromosoomi koopiate arvu suhe on \geq 2.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Trastuzumabi 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 trastuzumab).

Trastuzumabi on kasutatud ka kombinatsioonis paklitakseeli või dotsetakseeliga nende patsientide raviks, kelle metastaatilist haigust ei ole kemoteerapiaga ravitud. Eelnevalt antratsükliinil põhinevat adjuvantset kemoteerapiat saanud patsientidele manustati raviks paklitakseeli (175 mg/m² infusiooni teel 3 tunni jooksul) koos trastuzumabiga või ilma. Keskses uuringus, kus dotsetakseeli (100 mg/m² infusiooni teel 1 tunni jooksul) manustati koos trastuzumabiga või ilma, oli 60% patsientidest eelnevalt saanud antratsükliinil põhinevat adjuvantset kemoteerapiat. Patsiente raviti trastuzumabiga kuni haiguse progresseerumiseni.

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

Patsientide sobivust suurematesse trastuzumabi monoteerapia ja trastuzumabi + 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 trastuzumabiga või ilma, oli põhiline meetod HER2 positiivsuse määramiseks immuunhistokeemia. Vähestel patsientidel kasutati fluorestsents *in situ* hübriidsatsiooni (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 monoterapia ja kombinatsioonravi efektiivsuse tulemused:

Tabel 4. Monoterapia ja kombinatsioonravi uuringute efektiivsuse tulemused

Näitaja	Monoterapia	Kombinatsioonravi			
	Trastuzumab ¹	Trastuzuma b + paklitakseel ²	Paklitakseel ²	Trastuzuma b + dotsetakseel ³	Dotsetakseel ³
	N = 172	N = 68	N = 77	N = 92	N = 94
Ravivastuse määr (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 (ravikavatsuslik) analüüsirühm, 24 kuu tulemused

Kombinatsioonravi trastuzumabi ja anastroooliga

Trastuzumabi on uuritud kombinatsioonis anastroooliga HER2 üleekspressiooniga, hormoonretseptor (st östrogeen-retseptor ja/või progesteron-retseptor) positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga menopausi järgses eas patsientidel esmavaliku ravis. Progressioonivaba elulemus kahekordistus trastuzumabi 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 progressioonini (4,8 kuud *versus* 2,4 kuud). Ravivastuse saabumise aja ja kestuse osas uuringurühmade vahel erinevusi ei täheldatud. Kombinatsioonravi saanud patsientidel pikenes üldise elulemuse mediaan 4,6 kuud. Erinevus ei olnud statistiliselt oluline, kuid siiski läksid enam kui pooled anastroooli monoterapiana saanud patsientidest peale haiguse progresseerumist üle trastuzumabi sisaldavale raviskeemile.

Annustamine kolmenädalaste intervallidega metastaatilise rinnanäärmevähi puhul

Mittevõrdlevate monoterapia ja kombinatsioonravi uuringute efektiivsuse tulemuste kokkuvõte on esitatud tabelis 5:

Tabel 5. Mittevõrdlevate monoterapia ja kombinatsioonravi uuringute efektiivsuse tulemused

Näitaja	Monoterapia		Kombinatsioonravi	
	Trastuzumab ¹ N = 105	Trastuzumab ² N = 72	Trastuzumab + paklitakseel ³ N = 32	Trastuzumab + dotsetakseel ⁴ N = 110
Ravivastuse määr (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 trastuzumabi ja paklitakseeli kombinatsiooni, võrreldes ainult paklitakseeliga (21,8% versus 45,7%; $p = 0,004$). Trastuzumabi 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 metastaasideta primaarsed invasiivset rinnanäärme kartsinoomi. Trastuzumabi kasutamist adjuvantravina uuriti neljas suures mitmekeskuselises randomiseeritud uuringus:

- Uuringu BO16348 eesmärk oli võrrelda ühe ja kahe aasta jooksul iga kolme nädala järel manustatud trastuzumabravi vaatlusega HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel pärast operatsiooni, kemoterapiat ja kiiritusravi (kui on kohaldatav). Lisaks tehti kahe aasta pikkuse trastuzumabravi ja ühe aasta pikkuse trastuzumabravi võrdlus. Trastuzumabirühma 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 AC kemoterapiale järgneva trastuzumabi ja paklitakseeli kombinatsioonravi kliinilist kasulikkust; peale selle hinnati NCCTG N9831 uuringus ka trastuzumabi lisamist järjestikku AC→P kemoterapiale HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel pärast operatsiooni.
- Uuringu BCIRG 006 eesmärk oli uurida trastuzumabravi 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 haaratusega 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 haaratusega (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	Trastuzumab 1 aasta N = 1693	Vaatlus N = 1697***	Trastuzumab 1 aasta N = 1702***
Haigusvaba elulemus				
- juhuga patsientide arv	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- juhuta patsientide arv	1474 (87,1%)	1566 (92,5%)	1127 (66,4%)	1231 (72,3%)
P-väärtus <i>versus</i> vaatlus	< 0,0001		< 0,0001	
Riskitiheduste suhe <i>versus</i> vaatlus	0,54		0,76	
Retsidiivivaba elulemus				
- juhuga patsientide arv	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
- juhuta patsientide arv	1485 (87,7%)	1580 (93,3%)	1191 (70,2%)	1303 (76,6%)
P-väärtus <i>versus</i> vaatlus	< 0,0001		< 0,0001	
Riskitiheduste suhe <i>versus</i> vaatlus	0,51		0,73	
Pikaajaline haigusvaba elulemus				
- juhuga patsientide arv	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
- juhuta patsientide arv	1508 (89,1%)	1594 (94,6%)	1209 (71,2%)	1303 (76,6%)
P-väärtus <i>versus</i> vaatlus	< 0,0001		< 0,0001	
Riskitiheduste suhe <i>versus</i> vaatlus	0,50		0,76	
Üldine elulemus (surm)				
- juhuga patsientide arv	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- juhuta patsientide arv	1653 (97,6%)	1662 (98,2%)	1347 (79,4%)	1424 (83,7%)
P-väärtus <i>versus</i> vaatlus	0,24		0,0005	
Riskitiheduste suhe <i>versus</i> vaatlus	0,75		0,76	

* 1-aastane *versus* vaatlus haigusvaba elulemuse kaastulemusnäitaja vastas ettemääratud statistilisele piirmäärale.

** Lõppanalüüs (sh 52% vaatlusrühma patsientide üleminek trastuzumabi rühma).

*** Valimi üldsuurus on näha erinevusi pärast lõpptähtaega 12-kuuliseks mediaaneks järelkontrolliks randomiseeritud patsientide väikese arvu tõttu.

Efektiivsuse vaheanalüüsis ületasid efektiivsuse tulemused 1-aastase trastuzumabravi ja vaatluse vahelises võrdluses protokollis ettemääratud statistilise piiri. 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%) trastuzumabirühma kasuks.

Lõplik analüüs tehti pärast mediaanset 8-aastast järelkontrolli, milles näidati, et 1-aastane trastuzumabravi 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 elulemuse puhul tähendab 6,4-protsendilist erinevust 1-aastase trastuzumabravi kasuks.

Selles lõppanalüüsis ei näidanud trastuzumabravi pikendamine 2 aastani lisakasu võrreldes 1-aastase raviga [haigusvaba elulemuse 2 aastat *versus* 1 aasta riskitiheduste suhe (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 trastuzumabi kombinatsioonis paklitakseeliga pärast AC kemoteeraapiat.

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 trastuzumabiga 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 N9831 kombineeritud analüüsi efektiivsuse tulemustest haigusvaba elulemuse lõpliku analüüsi* ajal. Järelkontrolli kestuse mediaan oli 1,8 aastat AC→P rühma patsientidel ja 2,0 aastat AC→PH rühma 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)	Riskitiheduste suhe 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 rühma patsientidel 1,8 aastat ja AC→PH rühma patsientidel 2,0 aastat

** Üldise elulemuse p-väärtus võrdluses AC→PH vs. AC→P ettemääratud statistilist piiri ei ületanud

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

Ohutusandmete uuendamise ajal pärast mediaanselt 3,5...3,8 aastat kestnud järelkontrolli kinnitab haigusvaba elulemuse analüüs uuesti haigusvaba elulemuse lõplikus analüüsis näidatud kasu suurust. Hoolimata kontrollrühma üleminekust trastuzumabile, vähendas trastuzumabi lisamine paklitakseeli kemoterapiale haiguse retsidiveerumise riski 52%. Trastuzumabi lisamine paklitakseeli kemoterapiale vähendas ka surma riski 37%.

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 rühmas). AC→PH ravi tulemusena paranes üldine elulemus statistiliselt olulisel määral AC→P raviga võrreldes (stratifitseeritud riskitiheduste suhtarv [HR] = 0,64; 95% CI [0,55, 0,74]; logaritmiline astaktesti p-väärtus < 0,0001). 8 aasta möödudes oli elulemuse määr AC→PH rühmas hinnanguliselt 86,9% ja AC→P rühmas 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	Riskitiheduste suhtarv <i>versus</i> AC→P (95% CI)
Surm (üldise elulemuse juht): Patsientide arv (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

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

Haigusvaba elulemust analüüsiti ka uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 kombineeritud analüüsi üldise elulemuse lõppanalüüsis. 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 trastuzumabile. 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 trastuzumabi kas kombinatsioonis dotsetakseeliga pärast AC kemoterapiat (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.

Trastuzumabi manustati iga nädal koos kemoterapiaga ja seejärel kolmenädalaste intervallide järel kokku 52 nädala jooksul.

Tabelites 9 ja 10 on toodud kokkuvõtte uuringu BCIRG 006 efektiivsuse tulemustest. Järelekontrolli mediaanne kestus oli 2,9 aastat AC→D rühmas ning 3,0 aastat AC→DH ja DCarbH rühmades.

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

Näitaja	AC→D (n = 1073)	AC→DH (n = 1074)	Riskitiheduste suhe vs. AC→D (95% CI) p-väärtus
Haigusvaba elulemus Juhuga patsientide arv	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001
Kaugmetastaasid Juhuga patsientide arv	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p < 0,0001
Surm (üldise elulemuse juht) Juhuga 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 efektiivsusanalüüsist AC→D versus DCarbH

Parameeter	AC→D (n = 1073)	DCarbH (n = 1074)	Riskitiheduste suhe vs AC→D (95% CI)
Haigusvaba elulemus Juhuga patsientide arv	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Kaugmetastaasid Juhuga patsientide arv	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p = 0,0008
Surm (üldise elulemuse juhtum) Juhuga 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 elulemus) puhul on riskitiheduste suhe tõlgendatav absoluutseks kasuks, mis 3-aastase haigusvaba elulemuse puhul tähendab 5,8-punktilist erinevust (86,7% versus 80,9%) AC→DH (trastuzumabi) rühma kasuks ja 4,6%-list erinevust (85,5% versus 80,9%) DCarbH (trastuzumabi) 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 (riskitiheduste suhe = 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 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

Näitaja	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 riskitiheduste suhted (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 riskitiheduste suhted (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** Riskitiheduste suhted (95% CI)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

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

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

** Pikaajalise järelkontrolli kestuse mediaan kliiniliste uuringute kombineeritud analüüsis 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 mediaan 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 trastuzumabi efektiivsust võrdlevad tulemused ravimi manustamisel koos kemoteeraapiaga adjuvantravina ja neoadjuvant-/adjuvantravina.

Neoadjuvant-adjuvantravi mitmekesuselise randomiseeritud uuringu MO16432 eesmärk oli hinnata samaaegselt manustatud trastuzumabi ja neoadjuvantse kemoteeraapia, mis sisaldas nii antratsükliini kui taksaani ning millele järgnes adjuvantravina trastuzumab (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-adjuvantse trastuzumabiga või ainult neoadjuvantset kemoteeraapiat.

Uuringus MO16432 manustati trastuzumabi (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 tsüklid adjuvantse trastuzumabiga (et ravi kestaks ühe aasta).

Tabelis 12 on toodud kokkuvõtte uuringust MO16432 saadud efektiivsuse tulemustest. Keskmise järelkontrolli kestus trastuzumabirühmas oli 3,8 aastat.

Tabel 12. Uuringu MO16432 efektiivsuse tulemused

Näitaja	Kemoterapia + trastuzumab (n = 115)	Ainult kemoterapia (n = 116)	
Juhtudeta elulemus			Riskitiheduste suhe (95% CI)
Juhuga patsientide arv	46	59	0,65 (0,44; 0,96) p = 0,0275
Täielik patoloogiline ravivastus kokku* (95% CI)	40% (31,0; 49,6)	20,7% (13,7; 29,2)	p = 0,0014
Üldine elulemus			Riskitiheduste suhe (95% CI)
Juhuga 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 trastuzumabirühma kasuks – arvutati 3-aastase tüsistuste vaba elulemuse põhjal (65% versus 52%).

Metastaatiline maovähk

Trastuzumabi 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 ööpäevas 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/ööpäevas 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 + trastuzumab

FP: fluoropürimidiin/tsisplatiin

a: šansside suhe

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%) kontrollrühmas ja 167 patsienti (56,8%) ravirühmas. Enamus surmajuhtusid oli tingitud vähiga seotud tüsistustest.

Post-hoc alarühma analüüsid näitavad, et positiivne ravitoime piirdub suurema HER2 valgu ekspressiooniga kasvajatega (IHC 2+/FISH+ või IHC 3+). Suure HER2 ekspressiooniga rühmas 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+ rühmas ja HR oli 0,58 (95% CI 0,41...0,81) IHC 3+/FISH+ rühmas.

Uurivas alarühma analüüsis, mis viidi läbi uuringu ToGA (BO18255) raames, puudus ilmne kasu üldisele elulemusele, kui trastuzumab 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 Ravimiamet ei kohusta esitama trastuzumabiga läbi viidud uuringute tulemusi rinnanäärme- ja maovähiga laste kohta (teave lastel kasutamise kohta: 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 kasvaja vormidega patsiendid ning terved vabatahtlikud, kes said 18-s I, II ja III faasi uuringus intravenoosselt manustatavat trastuzumabi. Trastuzumabi kontsentratsiooni-aja profiili kirjeldas kahekambriine mudel paralleelse lineaarse ja mittelineaarse eliminatsiooniga tsentraalsest kambrist. Mittelineaarse eliminatsiooni tõttu suurenes kogukliirens kontsentratsiooni vähenemisel. Seetõttu ei saa tuletada trastuzumabi poolväärtusaja konstantset väärtust. $t_{1/2}$ väheneb kontsentratsiooni vähenemisel manustamisintervalli jooksul (vt Tabel 16). Metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi 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/ööpäevas metastaatilise rinnanäärmevähi, 0,112 l/ööpäevas varajases staadiumis rinnanäärmevähi ja 0,176 l/ööpäevas kaugelearenenud maovähi puhul. Mittelineaarse eliminatsiooni parameeterväärtused olid 8,81 mg/ööpäevas 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 metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi patsientidel oli 2,62 l ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel 3,63 l. 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. kuni 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. kuni 95. protsentiiliga) trastuzumabi intravenoosete raviskeemide puhul metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel

Raviskeem	Primaarse 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. kuni 95. protsentiliga) trastuzumabi intravenoosete raviskeemide puhul metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel

Raviskeem	Primaarse 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 plasma- kontsentratsiooni 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 trastuzumabi intravenoosete raviskeemide puhul metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel

Raviskeem	Primaarse kasvaja tüüp	N	Kogukliirensi vahemik $C_{max,ss}$ kuni $C_{min,ss}$ (l/ööpäevas)	$t_{1/2}$ 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 $\mu\text{g/ml}$ (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/ASAT taseme vahel; eraldunud antigeeni mõju kliirensile võib osaliselt seletada SGOT/ASAT 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. Herzuma ei ole genotoksiline. Uuringus trehaloosiga ei avaldanud see peamine abiaine mingit toksilist toimet.

Herzuma kartsinogeensusust ega mõju isaslooma fertiilsusele ei ole pikaajalistes loomkatsetes uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
histidiin
trehaloosdihüdraat
polüsorbaat 20

6.2 Sobimatus

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

Seda ravimpreparaati ei tohi lahjendada glükoosi sisaldavate lahustega, kuna need põhjustavad proteiini agregatsiooni.

6.3 Kõlblikkusaeg

150 mg Avamata viaal

5 aastat.

420 mg Avamata viaal

5 aastat.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist steriilses süstevees on lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 7 päeva jooksul temperatuuril 2...8°C. Kasutamata manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb hävitada.

Pärast lahjendamist

Herzuma infusioonilahuste keemilis-füüsikaline stabiilsus naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust

sisaldavates polüvinüülkloriid-, polüetüleen- või polüpropüleenkottides tõestatud 24 tunni jooksul (temperatuuril alla 30°C).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahus ja Herzuma infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Pärast ravimi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist ei tohi seda säilitada, välja arvatud juhul, kui lahjendamine/manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C - 8°C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõigud 6.3 ja 6.6.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Herzuma 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

I tüüpi läbipaistvast klaasist 20 ml viaal FluroTec-kattega butüülkummist punnkorgiga, sisaldab 150 mg trastuzumabi.

Karbis on 1 viaal.

Herzuma 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

I tüüpi läbipaistvast klaasist 50 ml viaal butüülkummist punnkorgiga, sisaldab 420 mg trastuzumabi.

Karbis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Herzumat tuleb manustamiskõlblikuks muutmise ajal käsitseda ettevaatlikult. Liigne vahutegitamine manustamiskõlblikuks muutmisel või manustamiskõlblikuks muudetud lahuse raputamine võib raskendada vajaliku koguse Herzuma võtmist viaalist.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei tohi hoida sügavkülmas.

Herzuma 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Protseduuri peab läbi viima vajalikke aseptikanõudeid järgides. Herzuma viaali sisu muudetakse manustamiskõlblikuks 7,2 ml steriilse süsteveega (ei ole pakendile lisatud). Teisi lahusteid ei tohi kasutada. 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.

Herzuma 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Protseduuri peab läbi viima vajalikke aseptikanõudeid järgides. Herzuma viaali sisu muudetakse manustamiskõlblikuks 20 ml steriilse süsteveega (ei ole pakendile lisatud). Valmis lahus sisaldab ligikaudu 21 mg / ml trastuzumabi ja sisaldab 20 ml (420 mg trastuzumabi) lahust ühekordseks manustamiseks, mille pH on ligikaudu 6,0. 4%-line lahuse liig viaalis kindlustab, et igast viaalist saab 420 mg annuse.

Manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised:

- 1) Steriilset süstla abil süstida aeglaselt vajalik kogus (nagu eespool märgitud) steriilset süstevett

lüofiliseeritud Herzumat sisaldavasse viaali, suunates jao lüofilisaadile.

2) Lahustumise soodustamiseks pöörata viaali ettevaatlikult. MITTE LOKSUTADA!

Vähese vahu teke manustamiskõlblikuks muutmisel on tavaline. Pärast lahustamist peab viaalil laskma seista umbes 5 minutit. Herzuma manustamiskõlblikuks muudetud lahus on värvitu kuni kahvatukollane läbipaistev vedelik, mis ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi.

Arvutage vajalik lahuse kogus:

- küllastusannuseks (4 mg trastuzumabi/kg) või järgnevas 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, manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kontsentratsioon)

- küllastusannuseks (8 mg trastuzumabi/kg) või järgnevas 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, manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kontsentratsioon)

Vajalik kogus lahust tõmmatakse viaalist välja 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. Valmistatud lahus tuleb manustada koheselt. Aseptilistes tingimustes valmistatuna võib lahust säilitada 24 tundi (temperatuuril alla 30°C).

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

Herzuma on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks, sest preparaat ei sisalda säilitusaineid. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Herzuma sobimatust polüvinüülkloriid-, polüetüleen- või polüpropüleenkottidega ei ole täheldatud.

7. MÜ Ü GILOA HOIDJA

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungari

8. MÜ Ü GILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1257/001
EU/1/17/1257/002

9. ESMASE MÜ Ü GILOA VÄ LJASTAMISE/MÜ Ü GILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 9. veebruar 2018
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄ BIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

CELLTRION INC.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
KOREA VABARIIK

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Biotec Services International Limited
Biotec House, Central Park, Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend
CF31 3RT
Ü HENDKUNINGRIIK

Units 2100, 2110, 2120 and 2130
Phase 18, Central Park
Bridgend Industrial Estate,
Bridgend, CF31 3TY,
Ü HENDKUNINGRIIK

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
IIRIMAA

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕ I PIIRANGUD

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

C. MÜ Ü GILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕ UDED

- **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 taotluse 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 MÄ RGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄ LISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄ RGMISED ANDMED**VÄ LISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Herzuma 150 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
trastuzumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Viaal sisaldab 150 mg trastuzumabi. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml kontsentradi 21 mg trastuzumabi.

3. ABIAINED

Abiained: histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, histidiin, polüsorbaat 20, trehaloosdihüdraat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult intravenoosseks manustamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist 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. ERINÕ UDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄNEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungari

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/17/1257/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Herzuma 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, 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)

Herzuma 150 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
trastuzumab
Ainult intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄ LISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄ RGMISED ANDMED

VÄ LISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Herzuma 420 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
trastuzumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Viaal sisaldab 420 mg trastuzumabi. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml kontsentradi 21 mg trastuzumabi.

3. ABIAINED

Abiained: histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, histidiin, polüsorbaat 20, trehaloosdihüdraat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult intravenosseks manustamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist 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. ERINÕ UDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄNEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungari

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/17/1257/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Herzuma 420 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, 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)

Herzuma 420 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
trastuzumab
Ainult intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Herzuma 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber trastuzumab

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

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 Herzuma ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Herzuma kasutamist
3. Kuidas Herzumat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Herzumat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Herzuma ja milleks seda kasutatakse

Herzuma 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. Herzuma seondumisel HER2-ga nende rakkude kasv peatub ning rakud surevad.

Arst võib määrata Herzumat 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. Herzumat võidakse määrata kombinatsioonis keemiaravi preparaatide paklitakseeli või dotsetakseeliga metastaatilise rinnavähi esmavaliku ravina või ainsa ravimina, 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 Herzuma kasutamist

Ärge kasutage Herzumat, 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 jälgib teie ravi väga hoolikalt.

Südamekontroll

Ravi ainult Herzumaga 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 Herzumaga (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 Herzumaga ravi lõpetamine.

Enne Herzuma kasutamist 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 tekkeriski trastuzumabravi ajal;
- teil esineb hingeldust, eriti kui te kasutate praegu taksaani. Trastuzumab võib põhjustada hingamisraskust, eriti ravi alguses. See võib olla tõsisem, kui teil juba esineb hingeldust. Trastuzumabi 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 Herzumat 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

Herzumat ei soovitata kasutada ühelgi alla 18-aastaselt isikul.

Muud ravimid ja Herzuma

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

Herzuma täielikuks eritumiseks organismist võib kuluda kuni 7 kuud. Seetõttu peate ükskõik millise uue ravimi kasutuselevõtmisel kuni 7 kuu jooksul peale ravi lõpetamist teavitama eelnevast Herzumaga 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.
- Herzuma-ravi ajal ja vähemalt 7 kuu jooksul pärast ravi lõppu peate kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Arst teavitab teid Herzuma raseduse ajal kasutamise kaasnevatest ohtudest ja oodatavast kasust. Herzumat saavatel rasedatel on väga harvadel juhtudel täheldatud lootevee (ümbritseb arenevat last emakas) hulga vähenemist. See seisund võib olla emakas olevale lapsele ohtlik

ning seda on seostatud loote surmaga lõppeva kopsude ebaküpsusega.

Imetamine

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

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Herzuma võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui teil tekivad ravi ajal sümptomid nagu külmavärinad või palavik, peate hoiduma autojuhtimisest või masinate käsitlemisest seni, kuni need sümptomid on kadunud.

3. Kuidas Herzumat kasutada

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

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

Ravivigade vältimiseks on tähtis kontrollida viaali etiketti ja veenduda, et valmistatav ja manustatav ravim on Herzuma (trastuzumab), mitte trastuzumab emtansiin.

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

Kui te lõpetate Herzuma 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.

Herzuma täielikuks eritumiseks teie organismist võib kuluda kuni 7 kuud. Seetõttu võib arst otsustada, et jätkab teie südamegevuse kontrollimist, isegi pärast ravi lõppu.

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

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.

Herzuma 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, vilistav hingamine, kõrge või madal vererõhk, südame rütmihäired

(südamepekslemine, kodade laperdus või ebaregulaarne südametegevus), näo ja huulte turse, nahalööve ja väsimus. Mõned nendest sümptomitest võivad olla tõsised; esinenud on ka surmajuhumeid (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. Tervishoiutöötaja jälgib teid infusiooni ajal ja vähemalt kuus tundi pärast esimese infusiooni algust ning kaks tundi pärast ülejäänud infusioonide alguste. Reaktsiooni tekkimisel aeglustatakse või peatatakse infusioon ning võidakse ravida teie kõrvaltoimeid. Pärast sümptomite taandumist võidakse infusiooni jätkata.

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

Mis tahes ajal Herzumaga ravi jooksul võivad tekkida ka muud kõrvaltoimed, mis ei ole vahetult seotud infusiooniga. 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 (turse, punetus, kuumatunne ja valu) ja südame rütmihäired. Selle tagajärjel võivad ilmnedagi sellised sümptomid nagu:

- õhupuudus (ka öösel),
- köha,
- käte või jalgade turse (vedelikupeetus),
- südamepekslemine (kodade laperdus või ebaregulaarne südametegevus).

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

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

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida enam kui ühel inimesel kümnest):

- infektsioonid
- kõhulahtisus
- kõhukinnisus
- kõrvetised (düspepsia)
- nõrkus
- nahalööbed
- valu rindkeres
- 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

Sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel kümnest):

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

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel sajast):

- kurtus
- ümbritsevast nahapinnast kõrgem lööve
- veremürgistus

Harvaesinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel tuhandest):

- nõrkus
- kollasus
- kopsupõletik või kopsukoe armistumine

Muud Herzuma kasutamise ajal kirjeldatud kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- vere hüübimishäired
- anafülaktilised reaktsioonid
- kõrge kaaliumitase
- ajuturse
- silmapõhja turse või verejooks
- šokk
- südame sisekesta turse

- aeglane südame löögisagedus
- südame rütmihäired
- respiratoorne distress
- hingamispuudulikkus
- äge kopsuturse (vedeliku kogunemine kopsudes)
- äge hingamisteede ahenemine
- ebanormaalselt madal hapnikusisaldus veres
- raskendatud hingamine lamavas asendis
- maksakahjustus/-puudulikkus
- 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 Herzumat 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 isas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Herzumat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ä rge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendil ja viaali etiketil pärast „Kõlblik kuni: / EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Infusioonilahused tuleb ära kasutada kohe pärast lahjendamist. Ä rge kasutage Herzumat, kui märkate enne manustamist lahuses võõrosakesi või lahuse värvuse muutust.

Ravimeid ei tohi ära visata 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 Herzuma sisaldab

- Toimeaine on trastuzumab. Ü ks viaal sisaldab 150 mg trastuzumabi, mis tuleb lahustada 7,2 ml süstevees. Saadud lahus sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi.
- Teised koostisosad on histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, histidiin, trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 20.

Kuidas Herzuma välja näeb ja pakendi sisu

Herzuma infusioonilahuse kontsentradi pulber on pakendatud kummist punnkorgiga klaasviaali, mis sisaldab 150 mg trastuzumabi. Pulber koosneb valgetest kuni kahvatukollastest ravimiterakestest. Iga karp sisaldab 1 viaali pulbriga.

Müügiloo hoidja

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungari

Tootja

Biotec Services International Ltd.
Biotec House
Central Park
Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT
Ühendkuningriik

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Iirimaa

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

België/Belgique/Belgien

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

България

EGIS Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 2 987 6040

Česká republika

EGIS Praha, spol. s r.o.
Tel: + 420 227 129 111

Danmark

Orion Pharma A/S
Tlf: + 45 86 14 00 00

Deutschland

Mundipharma GmbH
Tel: +49 (0) 69 506029 000

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

España

Kern Pharma, S.L.

Lietuva

EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė
Tel.: +370 5 231 4658

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

Magyarország

Egis Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: + 36 1 803 5555

Malta

Medical Logistics Ltd.
Tel: +356 2755 9990

Nederland

Mundipharma Pharmaceuticals B.V
Tel: + 31 33 450 8270

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich

Astro-Pharma GmbH

Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.

Τηλ: +30 210 8009111 - 120

France

Laboratoires Biogaran

Tél.: +33 (0) 800 970 109

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.

Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited

Tel: +353 1 2063800

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals Srl

Tel: +39 02 31 82 88 1

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741741

Latvija

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība Latvijā

Tālr.: +371 67613859

Tel: +43 1 97 99 860

Polska

EGIS Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 417 9200

Portugal

PharmaKERN Portugal - Produtos Farmacêuticos,

Sociedade Unipessoal, Lda.

Tel: +351 214 200 290

România

Egis Pharmaceuticals PLC Romania

Tel: + 40 21 412 0017

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.

Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o

Tel: +421 2 3240 9422

Suomi/Finland

Orion Pharma

Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB

Tel: + 46 8 623 64 40

United Kingdom

NAPP Pharmaceuticals Ltd.

Tel: +44 (0) 1223 424444

Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA

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.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele

Ravimit tuleb alati hoida kinnises originaalpakendis ja külmkapis (temperatuuril 2°C...8°C). Süstevees (ei ole lisatud pakendile) manustamiskõlblikuks muudetud Herzuma pulber on temperatuuril 2°C...8°C stabiilne kuni 7 päeva. Lahust ei tohi külmuda.

Protseduuri peab läbi viima vajalikke aseptikanõudeid järgides. Iga Herzuma viali sisu lahustatakse 7,2 ml süstevees (ei ole pakendile lisatud). Teisi manustamiskõlblikuks muutmise lahusteid ei tohi kasutada. Lahustamisel saadakse 7,4 ml lahust ühekordseks kasutamiseks, mis sisaldab umbes 21 mg/ml trastuzumabi. 4%-line lahuse liig vialis kindlustab, et igast vialist saab 150 mg annuse.

Herzumat tuleb lahustamise ajal käsitseda ettevaatlikult. Liigne vahu tekitamine manustamiskõlblikuks muutmisel või Herzuma manustamiskõlblikuks muudetud lahuse loksutamine võib raskendada vajaliku koguse Herzuma võtmist vialist.

Manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised:

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

Vähese vahu teke manustamiskõlblikuks muutmisel on tavaline. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb vialil lasta rahulikult seista umbes 5 minutit. Herzuma manustamiskõlblikuks muudetud lahus on värvitu kuni kahvatukollane läbipaistev vedelik, mis ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi.

Arvutage vajalik lahuse kogus:

- küllastusannuseks (4 mg trastuzumabi/kg) või järgnevas 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 järgnevas iga 3 nädala järel manustatavaks annuseks (6 mg trastuzumabi/kg) järgnevalt:

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

Vajalik kogus lahust tõmmatakse vialist välja 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. Valmistatud infusioonilahus tuleb manustada kohe. Aseptilistes tingimustes lahjendatuna võib lahust säilitada 24 tundi (temperatuuril alla 30°C).

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Herzuma 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber trastuzumab

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

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 Herzuma ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Herzuma kasutamist
3. Kuidas Herzumat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Herzumat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Herzuma ja milleks seda kasutatakse

Herzuma 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. Herzuma seondumisel HER2-ga nende rakkude kasv peatub ning rakud surevad.

Arst võib määrata Herzumat 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. Herzumat võidakse määrata kombinatsioonis keemiaravi preparaatide paklitakseeli või dotsetakseeliga metastaatilise rinnavähi esmavaliku ravina või ainsa ravimina, 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 Herzuma kasutamist

Ärge kasutage Herzumat, 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 jälgib teie ravi väga hoolikalt.

Südamekontroll

Ravi ainult Herzumaga 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 Herzumaga (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 Herzumaga ravi lõpetamine.

Enne Herzuma kasutamist 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 tekkeriski trastuzumabiga ravi ajal;
- teil esineb hingeldust, eriti kui te kasutate praegu taksaani. Trastuzumab võib põhjustada hingamisraskust, eriti ravi alguses. See võib olla tõsisem, kui teil juba esineb hingeldust. Trastuzumabi 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 Herzumat 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

Herzumat ei soovitata kasutada ühelgi alla 18-aastaselt isikul.

Muud ravimid ja Herzuma

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

Herzuma täielikuks eritumiseks organismist võib kuluda kuni 7 kuud. Seetõttu peate ükskõik millise uue ravimi kasutuselevõtmisel kuni 7 kuu jooksul peale ravi lõpetamist teavitama eelnevast Herzumaga 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.
- Herzuma-ravi ajal ja vähemalt 7 kuu jooksul pärast ravi lõppu peate kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Arst teavitab teid Herzuma raseduse ajal kasutamise kaasnevatest ohtudest ja oodatavast kasust. Herzumat saavatel rasedatel on väga harvadel juhtudel täheldatud lootevee (ümbritseb arenevat last emakas) hulga vähenemist. See seisund võib olla emakas olevale lapsele ohtlik

ning seda on seostatud loote surmaga lõppeva kopsude ebaküpsusega.

Imetamine

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

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Herzuma võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui teil tekivad ravi ajal sümptomid nagu külmavärinad või palavik, peate hoiduma autojuhtimisest või masinate käsitlemisest seni, kuni need sümptomid on kadunud.

3. Kuidas Herzumat kasutada

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

Herzumat manustatakse infusiooni teel („tilguti“ abil) otse veeni. Esimene raviannus manustatakse 90 minuti jooksul ning meditsiinitöötaja jälgib teid ravimi manustamise ajal võimalike 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 (ravivastusest). Arst arutab seda teiega.

Ravivigade vältimiseks on tähtis kontrollida viaali etiketti ja veenduda, et valmistatav ja manustatav ravim on Herzuma (trastuzumab), mitte trastuzumab emtansiin.

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

Kui te lõpetate Herzuma 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.

Herzuma täielikuks eritumiseks teie organismist võib kuluda kuni 7 kuud. Seetõttu võib arst otsustada, et jätkab teie südamegevuse kontrollimist, isegi pärast ravi lõppu.

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

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.

Herzuma 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, vilistav hingamine, kõrge või madal vererõhk, südame rütmihäired

(südamepekslemine, kodade laperdus või ebaregulaarne südametegevus), näo ja huulte turse, nahalööve ja väsimus. Mõned nendest sümptomitest võivad olla tõsised; esinenud on ka surmajuhumeid (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. Tervishoiutöötaja jälgib teid infusiooni ajal ja vähemalt kuus tundi pärast esimese infusiooni algust ning kaks tundi pärast ülejäänud infusioonide alguste. Reaktsiooni tekkimisel aeglustatakse või peatatakse infusioon ning võidakse ravida teie kõrvaltoimeid. Pärast sümptomite taandumist võidakse infusiooni jätkata.

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

Mis tahes ajal Herzumaga ravi jooksul võivad tekkida ka muud kõrvaltoimed, mis ei ole vahetult seotud infusiooniga. 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 (turse, punetus, kuumatunne ja valu) ja südame rütmihäired. Selle tagajärjel võivad ilmnedagi sellised sümptomid nagu:

- õhupuudus (ka öösel),
- köha,
- käte või jalgade turse (vedelikupeetus),
- südamepekslemine (kodade laperdus või ebaregulaarne südametegevus).

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

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

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida enam kui ühel inimesel kümnest):

- infektsioonid
- kõhulahtisus
- kõhukinnisus
- kõrvetised (düspepsia)
- nõrkus
- nahalööbed
- valu rindkeres
- 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
- peeringlus
- 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

Sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel kümnest):

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

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel sajast):

- kurtus
- ümbritsevast nahapinnast kõrgem lööve
- veremürgistus

Harvaesinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel tuhandest):

- nõrkus
- kollasus
- kopsupõletik või kopsukoe armistumine

Muud Herzuma kasutamise ajal kirjeldatud kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- vere hüübimishäired
- anafülaktilised reaktsioonid
- kõrge kaaliumitase
- ajuturse
- silmapõhja turse või verejooks
- šokk
- südamete sisekesta turse

- aeglane südame löögisagedus
- südame rütmihäired
- respiratoorne distress
- hingamispuudulikkus
- äge kopsuturse (vedeliku kogunemine kopsudes)
- äge hingamisteede ahenemine
- ebanormaalselt madal hapnikusisaldus veres
- raskendatud hingamine lamavas asendis
- maksakahjustus/-puudulikkus
- 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 Herzumat 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 isas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Herzumat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ä rge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendil ja viaali etiketil pärast „Kõlblik kuni: / EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Infusioonilahused tuleb ära kasutada kohe pärast lahjendamist. Ä rge kasutage Herzumat, kui märkate enne manustamist lahuses võõrosakesi või lahuse värvuse muutust.

Ravimeid ei tohi ära visata 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 Herzuma sisaldab

- Toimeaine on trastuzumab. Ü ks viaal sisaldab 420 mg trastuzumabi, mis tuleb lahustada 20 ml süstevees. Saadud lahus sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi.
- Teised koostisosad on histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, histidiin, trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 20.

Kuidas Herzuma välja näeb ja pakendi sisu

Herzuma infusioonilahuse kontsentradi pulber on pakendatud kummist punnkorgiga klaasviaali, mis sisaldab 420 mg trastuzumabi. Pulber koosneb valgetest kuni kahvatukollastest ravimiterakestest. Iga karp sisaldab 1 viaali pulbriga.

Müügiloa hoidja

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungari

Tootja

Biotec Services International Ltd.
Biotec House
Central Park
Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT
Ühendkuningriik

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Iirimaa

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

België/Belgique/Belgien

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

България

EGIS Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 2 987 6040

Česká republika

EGIS Praha, spol. s r.o.
Tel: + 420 227 129 111

Danmark

Orion Pharma A/S
Tlf: + 45 86 14 00 00

Deutschland

Mundipharma GmbH
Tel: +49 (0) 69 506029 000

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

España

Kern Pharma, S.L.

Lietuva

EGIS PHARMACEUTICALS PLC atstovybė
Tel.: +370 5 231 4658

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

Magyarország

Egis Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: + 36 1 803 5555

Malta

Medical Logistics Ltd.
Tel: +356 2755 9990

Nederland

Mundipharma Pharmaceuticals B.V
Tel: + 31 33 450 8270

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich

Astro-Pharma GmbH

Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.

Τηλ: +30 210 8009111 - 120

France

Laboratoires Biogaran

Tél.: +33 (0) 800 970 109

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.

Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited

Tel: +353 1 2063800

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals Srl

Tel: +39 02 31 82 88 1

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741741

Latvija

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecība Latvijā

Tālr.: +371 67613859

Tel: +43 1 97 99 860

Polska

EGIS Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 417 9200

Portugal

PharmaKERN Portugal - Produtos Farmacêuticos,

Sociedade Unipessoal, Lda.

Tel: +351 214 200 290

România

Egis Pharmaceuticals PLC Romania

Tel: + 40 21 412 0017

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.

Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o

Tel: +421 2 3240 9422

Suomi/Finland

Orion Pharma

Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB

Tel: + 46 8 623 64 40

United Kingdom

NAPP Pharmaceuticals Ltd.

Tel: +44 (0) 1223 424444

Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA

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.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele

Ravimit tuleb alati hoida kinnises originaalpakendis ja külmkapis (temperatuuril 2°C...8°C). Süstevees (ei ole lisatud pakendile) manustamiskõlblikuks muudetud Herzuma pulber on temperatuuril 2°C...8°C stabiilne kuni 7 päeva. Lahust ei tohi lasta külmuda.

Protseduuri peab läbi viima vajalikke aseptikanõudeid järgides. Iga Herzuma viaali sisu lahustatakse 20 ml süstevees (ei ole pakendile lisatud). Lahustatud lahus sisaldab ligikaudu 21 mg / ml trastuzumabi ja sisaldab 20 ml (420 mg trastuzumabi) lahust ühekordseks manustamiseks. 4%-line lahuse liig viaalis kindlustab, et igast viaalist saab 420 mg annuse.

Herzumat tuleb lahustamise ajal käsitseda ettevaatlikult. Liigne vahu tekitamine manustamiskõlblikuks muutmisel või Herzuma manustamiskõlblikuks muudetud lahuse loksutamine võib raskendada vajaliku koguse Herzuma võtmist viaalist.

Manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised:

- 1) Kasutades steriilset süstalt, süstida aeglaselt 20 ml süstevett lüofiliseeritud Herzumat sisaldavasse viaali, suunates joa lüofilisaadile.
- 2) Lahustumise soodustamiseks pöörata viaali ettevaatlikult. MITTE LOKSUTADA!

Vähese vahu teke manustamiskõlblikuks muutmisel on tavaline. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb viaalil lasta rahulikult seista umbes 5 minutit. Herzuma manustamiskõlblikuks muudetud lahus on värvitu kuni kahvatukollane läbipaistev vedelik, mis ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi.

Arvutage vajalik lahuse kogus:

- küllastusannuseks (4 mg trastuzumabi/kg) või järgnevas igapäevaseks annuseks (2 mg trastuzumabi/kg) järgnevalt:

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

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

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

Vajalik kogus lahust tõmmatakse viaalist välja 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. Valmistatud infusioonilahus tuleb manustada kohe. Aseptilistes tingimustes lahjendatuna võib lahust säilitada 24 tundi (temperatuuril alla 30°C).