

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ontruzant 150 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Ontruzant 420 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ontruzant 150 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Üks vial sisaldab 150 mg trastuzumabi, mis on imetajate (hiina hamstri munasarjade) rakususpensiooni söötmest valmistatud humaniseeritud IgG1 monoklonaalne antikeha, mida on puhastatud mitme kromatograafia astmega, sealhulgas spetsiaalsete viiruste inaktiveerimise ja eemaldamise protseduuridega.

Ontruzant 420 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Üks vial sisaldab 420 mg trastuzumabi, mis on imetajate (hiina hamstri munasarjade) rakususpensiooni söötmest valmistatud humaniseeritud IgG1 monoklonaalne antikeha, mida on puhastatud mitme kromatograafia astmega, sealhulgas spetsiaalsete viiruste inaktiveerimise ja eemaldamise protseduuridega.

Valmistatud Ontruzant'i lahus sisaldab 21 mg/ml trastuzumabi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

Valge kuni helekollane lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rinnavähk

Metastaatiline rinnavähk

Ontruzant on näidustatud HER2-positiivse metastaatilise rinnavähi raviks täiskasvanutel:

- ainsa ravimina patsientil, kellel metastaatilist haigust on ravitud vähemalt kahe keemiaravi skeemiga. Eelmised keemiaravid peavad olema sisaldanud vähemalt ühte antratsükliini ja ühte taksaani, välja arvatud juhud, kui patsiendile ei olnud need raviviisid sobivad. Hormoonretseptor-positiivsetel patsientidel peab olema ka hormoonravi ebaõnnestunud, välja arvatud juhud, kui patsiendile ei olnud need raviviisid sobivad;
- kombinatsioonis paklitakseeeliga patsientidel, kellel metastaatilist haigust ei ole keemiaraviga ravitud ja kellele ei ole antratsükliin sobiv;

- kombinatsioonis dotsetakseeliga patsientidel, kellel metastaatilist haigust ei ole keemiaraviga ravitud;
- kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga menopausijärgses eas patsientidel, kellel hormoonretseptor-positiivset metastaatilist rinnavähki ei ole trastuzumabiga varem ravitud.

Varases staadiumis rinnavähk

Ontruzant on näidustatud HER2-positiivse varases staadiumis rinnavähiga täiskasvanud patsientide raviks:

- pärast operatsiooni, keemiaravi (neoadjuvantne või adjuvantne) ja kiiritusravi (kui on kohaldatav) (vt lõik 5.1);
- pärast adjuvantset keemiaravi doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga, kombinatsioonis paklitakseeli või dotsetakseeliga;
- kombinatsioonis dotsetakseelist ja karboplatiinist koosneva adjuvantse keemiaraviga;
- kombinatsioonis neoadjuvantse keemiaraviga, millele järgneb adjuvantravi Ontruzant'iga, paikset levinud (sh põletikulise) haiguse korral või kasvaja korral diameetriga > 2 cm (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Ontruzant'i võib kasutada ainult metastaatilise või varases staadiumis rinnavähiga patsientidel, kelle kasvajatel on täpse ja valideeritud analüüsi tulemusena kindlaks määratud kas HER2 üleekspressioon või HER2-geeni amplifikatsioon (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Metastaatiline maovähk

Ontruzant 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.

Ontruzant'i võib kasutada ainult metastaatilise maovähiga patsientidel, kelle kasvajal esineb HER2 üleekspressioon, mida määratletakse immunohistokeemilise meetodi tulemuse IHC2+ põhjal ja mida on kinnitatud SISH-analüüsi (hõbedaga rikastatud *in situ* hübriidisatsioon) või FISH-analüüsi (fluorestsents *in situ* hübriidisatsioon) tulemusega või tulemusega IHC3+. Kasutada tuleb täpseid ja valideeritud analüüsimeetodeid (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Enne ravi algust on kohustuslik HER2 määramine (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Ravi Ontruzant'iga võib alustada ainult tsütotoksilise keemiaravi manustamises kogenud arst (vt lõik 4.4) ja seda võib manustada ainult tervishoiutöötaja.

Ontruzant'i intravenoosne ravimvorm ei ole ette nähtud subkutaanseks manustamiseks ning seda võib manustada ainult intravenoosse infusiooni teel.

Ravivigade vältimiseks on tähtis kontrollida viaalide etikette ja veenduda, et ettevalmistatav ja manustatav ravim on kindlasti Ontruzant (trastuzumab) ja mitte trastuzumabemtansiin.

Annustamine

Metastaatiline rinnavähk

Kolmenädalaste intervallidega raviskeem

Soovitatav algne küllastusannus on 8 mg/kg kehamassi kohta. Soovitatav kolmenädalaste intervallidega manustatav säilitusannus on 6 mg/kg kehamassi kohta alates kolme nädala möödumisest küllastusannusest.

Ühenädalaste intervallidega raviskeem

Ontruzant'i soovitatav algne küllastusannus on 4 mg/kg kehamassi kohta. Soovitatav ühenädalaste intervallidega manustatav Ontruzant'i säilitusannus on 2 mg/kg kehamassi kohta alates ühe nädala möödumisest küllastusannusest.

Manustamine kombinatsioonis paklitakseeli või dotsetakseeliga

Kesktes uuringutes (H0648g, M77001) manustati paklitakseeli või dotsetakseeli järgmisel päeval pärast trastuzumabi esimese annuse manustamist (annust vt paklitakseeli või dotsetakseeli ravimi omaduste kokkuvõttest) ja kohe pärast trastuzumabi järgmisi annuseid, kui trastuzumabi eelmist annust taluti hästi.

Manustamine kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga

Kesktes uuringus (BO16216) manustati trastuzumabi ja anastrosooli alates 1. päevast. Trastuzumabi ja anastrosooli manustamise suhtelise ajastamise suhtes piiranguid ei olnud (annust vt anastrosooli või teiste aromataasi inhibiitorite ravimi omaduste kokkuvõttest).

Varases staadiumis rinnavähk

Kolme- ja ühenädalaste intervallidega raviskeem

Kolmenädalaste intervallidega raviskeemi puhul on Ontruzant'i soovitatav algne küllastusannus 8 mg/kg kehamassi kohta. Ontruzant'i soovitatav kolmenädalaste intervallidega manustatav säilitusannus on 6 mg/kg kehamassi kohta alates kolme nädala möödumisest küllastusannusest.

Ühenädalaste intervallidega raviskeemi puhul (algne küllastusannus 4 mg/kg, millele järgneb 2 mg/kg üks kord nädalas) samaaegselt paklitakseeliga pärast keemiaravi doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga.

Keemiaravi kombineeritud annustamist vt lõik 5.1.

Metastaatiline maovähk

Kolmenädalaste intervallidega raviskeem

Soovitatav algne küllastusannus on 8 mg kehamassi 1 kg kohta. Soovitatav kolmenädalaste intervallidega manustatav säilitusannus on 6 mg kehamassi 1 kg kohta alates kolme nädala möödumisest küllastusannusest.

Rinnavähk ja maovähk

Ravi kestus

Rinnavähi ja maovähiga patsiente tuleb ravida Ontruzant'iga kuni haiguse progresseerumiseni. Varases staadiumis rinnavähiga patsiente tuleb ravida Ontruzant'iga 1 aasta jooksul või kuni haiguse retsidiveerumiseni, kui see toimub varem; varases staadiumis rinnavähi ravi pikendamine üle ühe aasta ei ole soovitatav (vt lõik 5.1).

Annuse vähendamine

Kliinilistes uuringutes trastuzumabi annust ei vähendatud. Patsiendid võivad pöörduda, keemiaravist põhjustatud müelosupressiooni korral ravi jätkata, kuid neid tuleb sel ajal hoolikalt jälgida

neutropeenia tüsistuste suhtes. Teavet annuse vähendamise või edasilükkamise kohta vt paklitakseeli, dotsetakseeli või aromataasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kui vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) protsent langeb ≥ 10 punkti ravieelsest tasemest JA alla 50%, tuleb ravi peatada ja ligikaudu 3 nädala jooksul LVEF-i hindamist korrata. Kui LVEF ei ole paranenud või on veelgi halvenenud või kui tekib sümptomaatiline südame paispuudulikkus, on tungivalt soovitatav Ontruzant'i kasutamisest loobuda, välja arvatud, kui leitakse, et selle individuaalne kasulikkus patsiendile ületab sellega seotud riske. Kõik sellised patsiendid tuleb suunata hindamiseks kardioloogi juurde ja jätta järelkontrollile.

Vahele jäänud annused

Kui patsiendi Ontruzant'i annus on hilineanud kuni ühe nädala võrra, tuleb tavapärane säilitusannus (ühenädalaste intervallidega raviskeem: 2 mg/kg; kolmenädalaste intervallidega raviskeem: 6 mg/kg) manustada niipea kui võimalik. Mitte oodata järgmise ettenähtud tsüklini. Edasised säilitusannused tuleb manustada vastavalt 7 või 21 päeva pärast olenevalt sellest, kas kasutatakse ühe- või kolmenädalaste intervallidega raviskeemi.

Kui patsiendi Ontruzant'i annus on hilineanud rohkem kui ühe nädala võrra, tuleb manustada niipea kui võimalik uus Ontruzant'i küllastusannus ligikaudu 90 minuti jooksul (ühenädalaste intervallidega raviskeem: 4 mg/kg; kolmenädalaste intervallidega raviskeem: 8 mg/kg). Edasised Ontruzant'i säilitusannused (ühenädalaste intervallidega raviskeemi puhul: 2 mg/kg; kolmenädalaste intervallidega raviskeemi puhul vastavalt 6 mg/kg) tuleb manustada vastavalt 7 päeva või 21 päeva pärast olenevalt sellest, kas kasutatakse ühe- või kolmenädalaste intervallidega raviskeemi.

Eriühmad

Eakatega ning neeru- või maksakahjustusega patsientidega ei ole spetsiaalseid farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis vanus ja neerukahjustus trastuzumabi jaotumist ei mõjutanud.

Lapsed

Puudub Ontruzant'i asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

Ontruzant on ette nähtud intravenoosseks manustamiseks. Küllastusannus tuleb manustada 90-minutilise intravenoosse infusioonina. Manustamine intravenoosse tõukena või boolusannusena ei ole lubatud. Ontruzant'i intravenoosse infusiooni peab manustama tervishoiutöötaja, kes on saanud anafülaksia raviks vajaliku ettevalmistuse, samuti peavad käepärast olema vajalikud esmaabivahendid. Patsiente tuleb vähemalt kuus tundi pärast esimese infusiooni algust ja kaks tundi pärast edasiste infusioonide algust jälgida sümptomite suhtes, nagu palavik ja külmavärinad või muud infusiooniga seotud sümptomid (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Nende sümptomite tekkimisel võib abi olla infusiooni katkestamisest või infusioonikiiruse alandamisest. Sümptomite kadumisel võib infusiooni jätkata.

Kui algset küllastusannust taluti hästi, võib edasised annused manustada 30-minutilise infusioonina.

Juhiseid Ontruzant'i intravenoosse ravimvormi manustamiskõlblikuks muutmiseks vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus trastuzumabi, hiire valkude või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.
- Tugev puhkeoleku düspnoe, mis on tingitud kaugelearenenud pahaloomulise haiguse tüsistustest või vajab täiendavat hapnikravi.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

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

Käesolevalt puuduvad kliiniliste uuringute andmed ravimi taaskasutamisest varem trastuzumabi adjuvantravina saanud patsientidel.

Südame funktsioonihäired

Üldised kaalutlused

Trastuzumabiga ravitavatel patsientidel on suurenenud südame paispuudulikkuse (*New York Heart Association* [NYHA] II...IV klass) või asümptomaatiliste südame funktsioonihäirete tekkimise risk. Neid nähte on täheldatud patsientidel, kes kasutasid trastuzumabi ainsa ravimina või koos paklitakseeli või dotsetakseeliga, eelkõige pärast antratsükliini (doksorubitsiin või epirubitsiin) sisaldava keemiaravi saamist. Need võivad olla raskusastmelt mõõdukad kuni rasked ja neid on seostatud ka surmajuhtumitega (vt lõik 4.8). Peale selle tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on südamega seotud riskitegureid, nt hüpertensioon, dokumenteeritud südame isheemiatõbi, südame paispuudlikkus, LVEF < 55%, kõrgem vanus.

Kõikidel patsientidel, keda kavatakse ravida trastuzumabiga, eelkõige, kui nad on varem kasutanud antratsükliini ja tsüklofosfamidi (AC), tuleb teha ravieelne südame hindamine, sealhulgas registreerida varasemad haigused ja teha arstlik läbivaatus, elektrokardiogramm (EKG), ehkardiogramm ja/või MUGA-uuring (mitmeväraviline radionukliidangiograafiline skaneerimine) või magnetresonantsuuring. Jälgimine võib aidata patsientidel avastada südame funktsioonihäireid. Ravieelseid südame hindamisi tuleb korrata ravi ajal iga 3 kuu järel ning pärast ravi lõpetamist iga 6 kuu järel kuni 24 kuu möödumiseni trastuzumabi viimasest manustamisest. Enne otsuse tegemist alustada ravi trastuzumabiga tuleb hoolikalt hinnata kasu ja riski suhet.

Kõikide kättesaadavate andmete populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal võib trastuzumab püsida vereringes kuni 7 kuu jooksul pärast trastuzumabravi lõpetamist (vt lõik 5.2). Patsientidel, kellele manustatakse pärast trastuzumabravi lõpetamist antratsükliini, võib suurened südame funktsioonihäirete tekkimise risk. Arst peab võimaluse korral vältima antratsükliinipõhise ravi alustamist kuni 7 kuu jooksul pärast trastuzumabravi lõpetamist. Antratsükliinide kasutamisel tuleb patsiendi südamefunktsiooni hoolikalt jälgida.

Patsientidele, kellel esineb pärast ravieelset sõeluuringut südame-veresoonkonna häireid, tuleb teha vormikohane kardioloogiline hindamine. Kõikidel patsientidel tuleb jälgida ravi ajal südamefunktsiooni (nt iga 12 nädala järel). Jälgimine võib aidata patsientidel avastada südame funktsioonihäireid. Patsiente, kellel tekib asümptomaatiline südame funktsioonihäire, võib olla kasulik sagedamini jälgida (nt iga 6...8 nädala järel). Kui patsiendil püsib vasaku vatsakese funktsiooni langus, kuid ta jääb asümptomaatiliseks, peab arst kaaluma ravi lõpetamist, kui trastuzumabravi kliinilist kasu ei täheldata.

Trastuzumabravi jätkamise või uuesti alustamise ohutust patsientidel, kellel on tekkinud südame funktsioonihäire, ei ole prospektiivselt uuritud. Kui vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) protsent langeb ≥ 10 punkti ravieelsest tasemest JA alla 50%, tuleb ravi peatada ja ligikaudu 3 nädala jooksul LVEF-i hindamist korrata. Kui LVEF ei ole paranenud või on veelgi halvenenud või kui tekib sümptomaatiline südame paispuudulikkus, on tungivalt soovitatav Ontruzant'i kasutamisest loobuda, välja arvatud, kui leitakse, et selle individuaalne kasulikkus patsiendile ületab sellega seotud riske. Kõik sellised patsiendid tuleb suunata hindamiseks kardioloogi juurde ja jätta järelkontrollile.

Kui trastuzumabravi ajal tekib sümptomaatiline südamepuudulikkus, tuleb seda ravida südame paispuudulikkuse tavaravimitega. Enamik patsiente, kellel tekkis keskses uuringutes südame paispuudulikkus või asümptomaatiline südame funktsioonihäire, paranes südame paispuudulikkuse tavaraviga, mis koosnes angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorist või angiotensiini retseptori blokaatorist (ARB) ja beetablokaatorist. Enamikul patsientidest, kellel oli südamega seotud sümptomeid ja tõendeid trastuzumabravi kliinilisest kasust, jätkati ravi täiendavate südamega seotud kliiniliste nähtudeta.

Metastaatiline rinnavähk

Metastaatilise rinnavähi korral ei tohi trastuzumabi kasutada samaaegselt kombinatsioonis antratsükliinidega.

Trastuzumabravi ajal südame funktsioonihäirete tekkimise risk on ka metastaatilise rinnavähiga patsientidel, kes on varem kasutanud antratsükliini, kuigi see risk on väiksem kui trastuzumabi samaaegsel kasutamisel antratsükliinidega.

Varases staadiumis rinnavähk

Varases staadiumis rinnavähiga patsientidel tuleb ravieelseid südame hindamisi korrata ravi ajal iga 3 kuu järel ning pärast ravi lõpetamist iga 6 kuu järel kuni 24 kuu möödumiseni trastuzumabi viimasest manustamisest. Antratsükliini sisaldavat keemiaravi saavaid patsiente on soovitatav täiendavalt jälgida üks kord aastas kuni 5 aasta möödumiseni trastuzumabi viimasest manustamisest või kauem, kui täheldatakse LVEF-i püsivat langust.

Varases staadiumis rinnavähi trastuzumabiga adjuvant- ja neoadjuvantravi kesketest uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel oli esinenud müokardiinfarkt, ravi vajav stenokardia, varasem või olemasolev südame paispuudulikkus (NYHA järgi II...IV klass), LVEF < 55%, muu kardiomiopaatia, ravi vajavad südame rütmihäired, kliiniliselt oluline südameklapi haigus, halvasti ravile alluv hüpertensioon (tavaravile alluv hüpertensioon vastas tingimustele) ja hemodünaamiliselt oluline perikardiefusioon, ning seetõttu ei saa ravi neile patsientidele soovitada.

Adjuvantravi

Adjuvantravina ei tohi trastuzumabi kasutada samaaegselt kombinatsioonis antratsükliinidega.

Varases staadiumis rinnavähiga patsientidel täheldati trastuzumabi manustamisel pärast antratsükliini sisaldavat keemiaravi sümptomaatiliste ja asümptomaatiliste südamega seotud nähtude sagenemist võrreldes antratsükliinita, dotsetakseeli ja karboplatiini sisaldava raviskeemi kasutamisega, ning see oli märgatavam trastuzumabi manustamisel samaaegselt taksaanidega võrreldes manustamisega taksaanidega järjestikku. Olenemata kasutatud raviskeemist tekkis enamik sümptomaatilisi südamega seotud nähte esimese 18 kuu jooksul. Ühes 3 keskest uuringust, mis viidi läbi mediaanse järelkontrolli kestusega 5,5 aastat (BCIRG006), täheldati patsientidel, kellele manustati trastuzumabi samaaegselt taksaaniga pärast antratsükliinravi, sümptomaatiliste südame või LVEF-iga seotud nähtude kumulatiivset esinemissageduse jätkuvat tõusu kuni 2,37% võrreldes ligikaudu 1%-ga kahes võrdlusravi rühmas (antratsükliin pluss tsüklofosfamiid, millele järgnes taksaan, ning taksaan, karboplatiin ja trastuzumab).

Neljas suures adjuvantravi uuringus kindlaksmääratud südamenähtude riskitegurid olid kõrgem vanus (> 50 aastat), LVEF-i langus (< 55%, ravieelne või enne või pärast paklitakseelravi alustamist), LVEF-i langus 10–15 punkti ja hüpertensiooniravimite varasem või samaaegne kasutamine. Trastuzumabi pärast adjuvant-keemiaravi saanud patsientidel seostati südame funktsioonihäirete tekkimise riski antratsükliini suurema kumulatiivse annuse saamisega enne trastuzumabravi alustamist ja kehamassiindeksiga (KMI) > 25 kg/m².

Neoadjuvant-adjuvantravi

Varases staadiumis rinnavähiga patsientidel, kes vastavad neoadjuvant-adjuvantravi saamise tingimustele, võib trastuzumabi kasutada samaaegselt antratsükliinidega ainult varem keemiaravi mittesaanud patsientidel ning ainult väikeses annuses antratsükliini sisaldavate raviskeemide puhul, s.t maksimaalse kumulatiivse annusena doksorubitsiini 180 mg/m² või epirubitsiini 360 mg/m².

Kui patsiendid on saanud neoadjuvantravina samaaegselt väikeses annuses antratsükliinide ja trastuzumabi täieliku ravikuuri, ei tohi pärast operatsiooni täiendavat tsütotoksilist keemiaravi kasutada. Muul juhul tuleb täiendava tsütotoksilise keemiaravi vajadus otsustada individuaalsete tegurite põhjal.

Kogemused trastuzumabi samaaegse manustamise kohta väikeses annuses antratsükliini raviskeemidega piirduvad praegu uuringuga MO16432.

Keskse uuringus MO16432 manustati trastuzumabi samaaegselt neoadjuvantse keemiaraviga, mis sisaldas kolme doksorubitsiini tsükliit (kumulatiivne annus 180 mg/m²).

Trastuzumabi ravirühmas oli sümptomaatiliste südame funktsioonihäirete esinemissagedus 1,7%.

Kliinilised kogemused piirduvad patsientidega vanuses üle 65 aasta.

Infusiooniga seotud reaktsioonid ja ülitundlikkus

Trastuzumabi infusioonide suhtes on esinenud tõsiseid infusiooniga seotud reaktsioone, nagu düspnoe, hüpotensioon, vilistav hingamine, hüpertensioon, bronhospasm, supraventrikulaarne tahhüarütmia, vere hapnikusaturatsiooni langus, anafülaksia, respiratoorne distress, nõgestõbi ja angioödeem (vt lõik 4.8). Nende nähtude tekkimise riski vähendamiseks võib kasutada eelravi. Enamik neist reaktsioonidest tekkis esimese infusiooni ajal või 2,5 tunni jooksul pärast esimese infusiooni alustamist. Infusiooniga seotud reaktsiooni tekkimisel tuleb infusioon katkestada või infusiooni aeglustada ning jälgida patsienti kuni kõikide täheldatud sümptomite kadumiseni (vt lõik 4.2). Neid sümptomeid võib ravida valuvaigistiga/palavikuravimiga, nagu meperidiin või paratsetamool, või antihistamiinse ravimiga, nagu difeenhüdramiin. Enamikul patsientidest sümptomid kadusid ja neile manustati edasisi trastuzumabi infusioone. Tõsiseid reaktsioone on edukalt ravitud toetava raviga, nagu hapnik, beetaagonistid ja kortikosteroidid. Harvadel juhtudel on nende reaktsioonide kliiniline kulg surmaga lõppenud. Surmaga lõppeva infusiooniga seotud reaktsiooni risk võib olla suurem patsientide puhul, kellel esineb düspnoe puhkeolekus kaugelearenenud pahaloomalise haiguse tüsistuste ja kaasnevate haiguste tõttu. Seetõttu ei tohi neid patsiente trastuzumabiga ravida (vt lõik 4.3).

On esinenud ka algset seisundi paranemist, millele järgnes kliinilise seisundi halvenemine, ja hilisreaktsioone koos kliinilise seisundi kiire halvenemisega. Surmajuhtumid on tekkinud tundidega ja kuni ühe nädala möödumisel infusioonist. Väga harvadel juhtudel on patsientidel tekkinud infusiooniga seotud sümptomid ja kopsudega seotud sümptomid rohkem kui kuue tunni möödumisel trastuzumabi infusiooni algusest. Patsiente tuleb hoiatada nii hilise tekkimise võimalikkusest ning anda neile juhised nende sümptomite tekkimisel oma arstiga ühendust võtta.

Kopsudega seotud nähud

Trastuzumabi turuletulekujärgsel kasutamisel on teatatud rasketest kopsudega seotud nähtudest (vt lõik 4.8). Need nähud on vahel surmaga lõppenud. Peale selle on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtudest, sealhulgas kopsu infiltraatide, ägeda respiratoorse distressi sündroomi, kopsupõletiku, pneumoniidi, pleuraefusiooni, respiratoorse distressi, ägeda kopsuturse ja hingamispuudulikkuse esinemisest. Interstitsiaalse kopsuhaigusega seotud riskitegurid on varasem või samaaegne ravi teiste kasvaja raviviisidega, mida teadaolevalt sellega seostatakse, nagu taksaanid, gemtsitabiin, vinorelbiin ja kiiritusravi. Need nähud võivad tekkida infusiooniga seotud reaktsioonina või hilisreaktsioonina. Kopsudega seotud nähtude tekkimise risk võib olla suurem

patsientide puhul, kellel esineb düspnoe puhkeolekus kaugelarenenud pahaloomulise haiguse tüsistuste ja kaasnevate haiguste tõttu. Seetõttu ei tohi neid patsiente trastuzumabiga ravida (vt lõik 4.3). Pneumoniidi korral tuleb olla ettevaatlik, eelkõige patsientide puhul, kes saavad samaaegset ravi taksaanidega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole formaalselt uuritud. Trastuzumabil ei ole täheldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid teiste kliinilistes uuringutes samaaegselt kasutatavate ravimitega.

Trastuzumabi toime teiste kasvajavastaste ravimite farmakokineetikale

HER2-positiivse metastaatilise rinnavähiga naistel läbi viidud uuringutest BO15935 ja M77004 saadud farmakokineetilised andmed näitasid, et paklitakseeli ja doksorubitsiini (ning nende põhiliste metaboliitide 6-alfa-hüdroksüülpaklitakseeli [POH] ja doksorubitsinooli [DOL]) ekspositsioon trastuzumabi toimel ei muutunud (8 mg/kg või 4 mg/kg küllastusannus intravenoosse infusioonina, millele järgnes vastavalt 6 mg/kg i.v. manustamine 3-nädalaste intervallide järel või 2 mg/kg iganädalane infusioon).

Kuid trastuzumabi toimel võib suurenedu ühe doksorubitsiini metaboliidi (7-deoksü-13-dihüdro-doksorubitsinon, D7D) üldine ekspositsioon. D7D bioaktiivsus ja selle metaboliidi sisalduse tõusu kliiniline mõju oli ebaselge.

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

Metastaatilise või paikselts levinud mitteopereeritava HER2-positiivse vähiga patsientide uuringust H4613g/GO01305 saadud farmakokineetilised andmed näitasid, et trastuzumab karboplatiini farmakokineetikat ei mõjutanud.

Kasvajavastaste ainete mõju trastuzumabi farmakokineetikale

Võrreldes trastuzumabi simuleeritud kontsentratsioone seerumis pärast trastuzumabi monoravi (4 mg/kg küllastusannus / 2 mg/kg üks kord nädalas intravenoosse infusioonina) ja HER2-positiivse metastaatilise rinnavähiga Jaapani naistel täheldatud kontsentratsioone seerumis (uuring JP16003), leiti, et dotsetakseeli samaaegne manustamine trastuzumabi farmakokineetikat ei mõjutanud.

Kahest II faasi uuringust (BO15935 ja M77004) ning ühest III faasi uuringust (H0648g), milles patsiendid said samaaegset ravi trastuzumabi ja paklitakseeliga, ning kahest II faasi uuringust, milles trastuzumabi manustati monoravina (W016229 ja MO16982), HER2-positiivse metastaatilise rinnavähiga naiste kohta saadud farmakokineetiliste andmete võrdlus näitas, et trastuzumabi individuaalsed ja keskmised minimaalsed kontsentratsioonid seerumis varieerusid uuringute siseselt ja vaheliselt, kuid paklitakseeli samaaegsel manustamisel puudus selge toime trastuzumabi farmakokineetikale. Uuringust M77004, milles HER2-positiivse metastaatilise rinnavähiga naised said samaaegset ravi trastuzumabi, paklitakseeli ja doksorubitsiiniga, saadud trastuzumabi farmakokineetiliste andmete võrdlemisel trastuzumabi farmakokineetiliste andmetega uuringutest, milles trastuzumabi manustati monoravina (H0649g) või kombinatsioonis antratsükliini pluss

tsüklofosfamiidi või paklitakseeliga (uuring H0648g), doksorubiitsiini ja paklitakseeli toimet trastuzumabi farmakokineetikale ei esinenud.

Uuringu H4613g/GO01305 farmakokineetiliste andmete kohaselt karboplatiin trastuzumabi farmakokineetikat ei mõjutanud.

Anastrosooli samaaegne manustamine trastuzumabi farmakokineetikat ei mõjutanud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

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

Rasedus

Cynomolgus-makaakidega tehtud reproduktsiooniuuringud annustes, mis ületasid 25-kordselt inimesel üks kord nädalas kasutatavat trastuzumabi intravenoosse ravimvormi säilitusannust 2 mg/kg, ei näidanud fertiilsust kahjustavat ega loodet kahjustavat toimet. Täheldati trastuzumabi edasikandumist läbi platsentaarbarjääri loote arengu varasel (20.–50. raseduspäev) ja hilisel (120.–150. raseduspäev) perioodil. Ei ole teada, kas trastuzumab võib reproduktsioonivõimet mõjutada. Kuna loomade reproduktsiooniuuringud ei võimalda alati inimesel tekkivaid reaktsioone prognoosida, tuleb trastuzumabi kasutamist raseduse ajal vältida, välja arvatud, kui potentsiaalne kasu emale ületab potentsiaalset riski lootele.

Turuletulekujärgselt on trastuzumabi kasutataval rasedatel teatatud oligohüdramnioniga seotud loote neerude kasvu- ja/või funktsioonihäirete juhtudest, millest mõningaid on seostatud surmaga lõppenud loote kopsude hüpoplaasiaga. Rasestuvaid naisi tuleb teavitada võimalikust kahjulikust mõjust lootele. Raseda ravimisel trastuzumabiga või patsiendi rasestumisel trastuzumabi saamise ajal või 7 kuu jooksul pärast trastuzumabi viimase annuse manustamist on soovitatav tema hoolikas jälgimine erinevate erialaspetsialistide poolt.

Imetamine

Lakteerivate *Cynomolgus*-makaakidega läbiviidud uuring annustes, mis ületasid 25-kordselt inimesel kord nädalas kasutatavat trastuzumabi intravenoosse ravimvormi säilitusannust 2 mg/kg, näitas trastuzumabi eritumist piima. Kuigi trastuzumab oli määratav makaakide järglaste seerumist, ei põhjastanud see sünnist kuni ühe kuu vanuseni nende kasvu ja arengut mõjutavaid kõrvaltoimeid. Ei ole teada, kas trastuzumab eritub rinnapiima. Kuna inimese IgG1 eritub rinnapiima ja potentsiaalne kahjustav toime imikule ei ole teada, ei tohi naised trastuzumabravi ajal ja kuni 7 kuud pärast viimast annust last rinnaga toita.

Fertiilsus

Fertiilsuse kohta andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ontruzant'i kasutamisel esinenud kõige tõsisemad ja/või sagedamad kõrvaltoimed on südame funktsioonihäire, infusiooniga seotud reaktsioonid, hematotoksilisus (eriti neutropeenia), infektsioonid ja kopsudega seotud kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimete tabel

Selles lõigus on kasutatud järgmisi esinemissageduse kateegooriaid: 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 grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabelis 1 esitatud kõrvaltoimeid on esinenud seoses intravenoosse trastuzumabi kasutamisega ainsa ravimina või kombinatsioonis keemiaraviga keskses kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt.

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

Tabel 1. Keskses kliinilistes uuringutes (N = 8386) ja turustamisjärgselt intravenoosse trastuzumabi kasutamisel monoravina või kombinatsioonis keemiaraviga esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon	Väga sage
	Nasofarüngiit	Väga sage
	Neutropeeniline sepsis	Sage
	Tsüstiit	Sage
	<i>Herpes zoster</i>	Sage
	Gripp	Sage
	Sinusiit	Sage
	Naha infektsioon	Sage
	Riniit	Sage
	Ülemiste hingamisteede infektsioon	Sage
	Kuseteede infektsioon	Sage
	Erüsiipel	Sage
	Tselluliit	Sage
	Farüngiit	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
	Vere valgeliblede arvu vähenemine / leukopeenia	Väga sage
	Trombotsütopeenia	Väga sage
	Hüpoprotrombineemia	Teadmata
	Immuuntrombotsütopeenia	Teadmata
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Sage
	+ Anafülaktiline reaktsioon	Teadmata
	+ Anafülaktiline šokk	Teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired	Kehakaalu vähenemine / kehakaalu langus	Väga sage
	Anoreksia	Väga sage
	Tuumori lüüsi sündroom	Teadmata
	Hüperkaleemia	Teadmata
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Väga sage
	Ärevus	Sage
	Depressioon	Sage
	Mõtlemishäired	Sage
Närvisüsteemi häired	¹ Treemor	Väga sage

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
	Pearinglus	Väga sage
	Peavalu	Väga sage
	Paresteesia	Väga sage
	Düsgeusia	Väga sage
	Perifeerne neuropaatia	Sage
	Hüpertoonia	Sage
	Unisus	Sage
	Ataksia	Sage
	Parees	Harv
	Ajuturse	Teadmata
Silma kahjustused	Konjunktiviit	Väga sage
	Suurenendud pisaravool	Väga sage
	Silmakuivus	Sage
	Papillödeem	Teadmata
	Võrkkesta veritsemine	Teadmata
Kõrva ja labürindi kahjustused	Kurtus	Aeg-ajalt
Südame häired	¹ Vererõhu langus	Väga sage
	¹ Vererõhu tõus	Väga sage
	¹ Südame rütmihäired	Väga sage
	¹ Südamepekslemine	Väga sage
	¹ Südame kodade laperdus	Väga sage
	Väljutusfraktsiooni langus*	Väga sage
	⁺ Südame (pais)puudulikkus	Sage
	⁺¹ Supraventrikulaarne tahhüarütmia	Sage
	Kardiomiopaatia	Sage
	Perikardiefusioon	Aeg-ajalt
	Kardiogeenne šokk	Teadmata
	Perikardiit	Teadmata
	Bradükardia	Teadmata
	Galopprütmia esinemine	Teadmata
Vaskulaarsed häired	Kuumahood	Väga sage
	⁺¹ Hüpotensioon	Sage
	Vasodilatatsioon	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	⁺¹ Vilistav hingamine	Väga sage
	⁺ Düspnoe	Väga sage
	Köha	Väga sage
	Ninaverejooks	Väga sage
	Rinorröa	Väga sage
	⁺ Kopsupõletik	Sage
	Astma	Sage
	Kopsude häire	Sage
	⁺ Pleuraefusioon	Sage
	Pneumoniit	Harv
	⁺ Kopsufibroos	Teadmata
	⁺ Respiratoorne distress	Teadmata
	⁺ Hingamispuudulikkus	Teadmata
	⁺ Kopsude infiltratsioon	Teadmata
	⁺ Äge kopsuturse	Teadmata
	⁺ Ägeda respiratoorse distressi sündroom	Teadmata
	⁺ Bronhospasm	Teadmata
	⁺ Hüpköha	Teadmata
	⁺ Hapnikusaturatsiooni langus	Teadmata
	Kõriturse	Teadmata

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
	Ortopnoe	Teadmata
	Kopsuturse	Teadmata
	Interstitsiaalne kopsuhaigus	Teadmata
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage
	Oksendamine	Väga sage
	Iiveldus	Väga sage
	¹ Huuleturse	Väga sage
	Kõhuvalu	Väga sage
	Düspepsia	Väga sage
	Kõhukinnisus	Väga sage
	Stomatiit	Väga sage
	Hemorroidid	Sage
	Suukuivus	Sage
Maksa ja sapiteede häired	Maksarakkude kahjustus	Sage
	Hepatiit	Sage
	Maksa hellus	Sage
	Kollatõbi	Harv
	Maksapuudulikkus	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Erüteem	Väga sage
	Lööve	Väga sage
	¹ Näoturse	Väga sage
	Alopeetsia	Väga sage
	Küünte kahjustus	Väga sage
	Palmaar-plantaarse erütrodüsesteesia sündroom	Väga sage
	Akne	Sage
	Nahakuivus	Sage
	Ekhümoos	Sage
	Hüperhidroos	Sage
	Makulopapulaarne lööve	Sage
	Sügelus	Sage
	Küünte murdumine	Sage
	Dermatiit	Sage
	Nögestõbi	Aeg-ajalt
	Angioödeem	Teadmata
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Artralgia	Väga sage
	¹ Lihaspinge	Väga sage
	Müalgia	Väga sage
	Artriit	Sage
	Seljavalu	Sage
	Luuvalu	Sage
	Lihasspasmid	Sage
	Kaelavalu	Sage
	Jäsemevalu	Sage
Neerude ja kuseteede häired	Neeruhäire	Sage
	Membranoosne glomerulonefriit	Teadmata
	Glomerulonefroopia	Teadmata
	Neerupuudulikkus	Teadmata
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid	Oligohüdratsioon	Teadmata
	Neerude hüpoplaasia	Teadmata
	Kopsude hüpoplaasia	Teadmata
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Rinnapõletik/mastiit	Sage
Üldised häired ja	Asteenid	Väga sage

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
manustamiskoha reaktsioonid	Rindkerevalu	Väga sage
	Külmavärinad	Väga sage
	Väsimus	Väga sage
	Gripilaadsed sümptomid	Väga sage
	Infusiooniga seotud reaktsioon	Väga sage
	Valu	Väga sage
	Palavik	Väga sage
	Limaskestapõletik	Väga sage
	Perifeerne turse	Väga sage
	Halb enesetunne	Sage
	Turse	Sage
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Põrutus	Sage

⁺ Tähistab kõrvaltoimeid, mis on surmaga lõppenud.

¹ Tähistab kõrvaltoimeid, mida on suures osas esinenud seoses infusiooniga seotud reaktsioonidega. Nende konkreetsed osakaalud ei ole kättesaadavad.

* Täheldatud kombinatsioonravi korral pärast antratsükliinide kasutamist ja kombinatsioonis taksaanidega.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Südame funktsioonihäired

Südame paispuudulikkus (NYHA II...IV klass) on trastuzumabi kasutamise seotud sage kõrvaltoime, mis on ka surmaga lõppenud (vt lõik 4.4). Trastuzumabiga ravitud patsientidel on täheldatud südame funktsioonihäirete tunnuseid ja sümptomeid, nagu hingeldus, ortopnoe, kõha süvenemine, kopsuturse, S3-galopp või vatsakese väljutusfraktsiooni langus (vt lõik 4.4).

Kolmes keskses kliinilises uuringus, milles adjuvantravi trastuzumabiga kasutati kombinatsioonis keemiaraviga, oli 3./4. astme südame funktsioonihäirete (eriti sümptomaatilise südame paispuudulikkuse) esinemissagedus sarnane patsientidel, kes said ainult keemiaravi (s.t 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 kogemused piiratud (vt lõik 4.4).

Trastuzumabi manustamisel pärast adjuvant-keemiaravi lõppu täheldati üheaastases ravirühmas 0,6%-l patsientidest mediaanse 12-kuulise järelkontrolliperioodi järel NYHA III...IV klassi südamepuudulikkust. Uuringus BO16348 oli 8-aastase mediaanse järelkontrolliperioodi järel raske südame paispuudulikkuse (NYHA III ja IV klass) esinemissagedus 1-aastase trastuzumabravi rühmas 0,8% ning kerge sümptomaatilise ja asümptomaatilise vasaku vatsakese funktsioonihäire esinemissagedus 4,6%.

Raske südame paispuudulikkuse pöörduvust (määratletud vähemalt kahe järjestikuse LVEF-i väärtusena $\geq 50\%$ pärast nähu tekkimist) täheldati 71,4%-l trastuzumabiga ravitud patsientidest. Kerge sümptomaatilise ja asümptomaatilise vasaku vatsakese funktsioonihäire pöörduvust esines 79,5%-l patsientidest. Ligikaudu 17% südame funktsioonihäirega seotud juhtudest tekkis pärast trastuzumabravi lõppu.

Intravenoosse trastuzumabi kesksetes metastaatilise haiguse uuringutes oli südame funktsioonihäirete esinemissagedus kasutamisel kombinatsioonis paklitakseeliga 9% kuni 12% võrreldes 1...4%-ga ainult paklitakseeli kasutamisel. Monoravi puhul oli esinemissagedus 6–9%. Südame funktsioonihäirete suurimat esinemissagedust täheldati patsientidel, kes said trastuzumabi samaaegselt antratsükliini/tsüklofosfamidiiga (27%), ning see oli oluliselt suurem kui ainult antratsükliini/tsüklofosfamidi kasutamisel (7...10%). Järgnevas südamefunktsiooni prospektiivse jälgimise uuringus oli sümptomaatilise südame paispuudulikkuse esinemissagedus trastuzumabi ja dotsetakseeli saanud patsientidel 2,2% võrreldes 0%-ga ainult dotsetakseeli kasutamisel. Enamikul

patsientidest (79%), kellel tekkis nendes uuringutes südame funktsioonihäire, paranes see pärast südame paispuudulikkuse tavaravi saamist.

Infusiooniga seotud reaktsioonid, allergilist laadi reaktsioonid ja ülitundlikkus

Mingit tüüpi infusiooniga seotud reaktsioon tekib hinnanguliselt ligikaudu 40%-l trastuzumabiga ravitud patsientidest. Kuid enamik infusiooniga seotud reaktsioone on kerge kuni keskmise raskusastmega (NCI-CTC hindamissüsteem) ning tekib üldjuhul ravi alguses, s.t 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 infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus oli uuringutes erinev sõltuvalt näidustusest, andmete kogumise meetodikast ja sellest, kas trastuzumabi manustati samaaegselt keemiaraviga või monoravina.

Rasked anafülaktilised reaktsioonid, mis vajavad kohest täiendavat sekkumist, võivad tekkida tavaliselt trastuzumabi esimese või teise infusiooni ajal (vt lõik 4.4) ja neid on seostatud ka surmaga lõppenud juhtudega.

Üksikjuhtudel on täheldatud anafülaksialaadseid reaktsioone.

Hematotoksilisus

Febriilset neutropeeniat, leukopeeniat, aneemiat, trombotsütopeeniat ja neutropeeniat esines väga sageli. Hüpoprotrombineemia esinemissagedus ei ole teada. Trastuzumabi manustamisel koos dotsetakseeliga pärast antratsükliinravi neutropeenia tekkimise risk veidi suureneb.

Kopsudega seotud nähud

Seoses trastuzumabi kasutamisega esineb raskeid kopsudega seotud kõrvaltoimeid, mida on seostatud surmaga lõppenud juhtudega. Need on muu hulgas kopsude infiltraadid, ägeda respiratoorse distressi sündroom, kopsupõletik, pneumoniit, pleuraefusioon, respiratoorne distress, äge kopsuturse ja hingamispuudulikkus (vt lõik 4.4).

ELi riskijuhtimiskavaga kooskõlas olevaid riski minimeerimise meetmeid on üksikasjalikult kirjeldatud lõigus 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel”.

Immunogeensus

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

Nende antikehade kliiniline tähtsus on teadmata. Trastuzumabi vastaste antikehade esinemine ei mõjutanud intravenoosse trastuzumabi 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 immunogeensususega seotud andmed puuduvad.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi vt [V lisa](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kohta inimeste kliinilistes uuringutes kogemused puuduvad. Trastuzumabi monoravi 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. Kuni selle tasemeni taluti annuseid hästi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Ontruzant 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 humaniseeritud IgG1-tüüpi monoklonaalne antikeha. HER2 üleekspressioon on täheldatav 20...30% esmase rinnavähi juhtudel. HER2-positiivsuse esinemissageduse uuringud maovähi korral, milles kasutati immunohistokeemilist meetodit (IHC) ja fluorestsents *in situ* hübridisatsiooni (FISH) või kromogeenset *in situ* hübridisatsiooni (CISH), on näidanud HER2-positiivsuse suurt varieeruvust IHC puhul vahemikus 6,8–34,0% ja FISH-i puhul 7,1–42,6%. Uuringute kohaselt on rinnavähiga patsientidel, kelle kasvaja esineb HER2 üleekspressioon, lühem haigusevaba elulemus võrreldes patsientidega, kellel kasvaja HER2 üleekspressiooni ei esine. Retseptori rakuväline domeen (ECD, p105) võib erituda vereringesse ja on seerumiproovides mõõdetav.

Toimemehhanism

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

HER2 üleekspressiooni või HER2-geeni amplifikatsiooni määramine

HER2 üleekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni määramine rinnavähi korral

Trastuzumabi võib kasutada ainult patsientidel, kelle kasvaja on täpse ja valideeritud analüüsi abil kindlaksmääratud HER2 üleekspressioon või HER2-geeni amplifikatsioon. HER2 üleekspressiooni tuleb määrata fikseeritud kasvajaõikudel immunohistokeemilisel (IHC) meetodil (vt lõik 4.4). HER2-geeni amplifikatsiooni tuleb määrata fikseeritud kasvajaõikudel fluorestsents *in situ* hübridisatsiooni (FISH) või kromogeense *in situ* hübridisatsiooni (CISH) meetodil. Trastuzumabravi on sobiv kasutada patsientidel, kellel esineb tugev HER2 üleekspressioon (IHC3+) või positiivne FISH- või CISH-analüüsi tulemus.

Täpsete ja reprodutseeritavate tulemuste saamiseks tuleb need määrata spetsiaalses laboris, milles on tagatud valideeritud määramisprotseduurid.

Soovitav punktisüsteem IHC värvimismeetodi vastuste hindamiseks on esitatud tabelis 2:

Tabel 2. Soovitatav punktisüsteem IHC värvimismeetodi vastuste hindamiseks rinnavähi korral

Punktide arv	Värvuse muutuse kirjeldus	HER2 üleekspressiooni hindamine
0	Värvus ei muutu või membraani värvuse muutus esineb < 10%-l kasvajakaradest	Negatiivne
1+	Nõrk / vaevalt märgatav membraani värvuse muutus > 10%-l kasvajakaradest. Rakkude membraan on ainult osaliselt värvust muutnud.	Negatiivne
2+	Nõrk kuni mõõdukas kogu membraani värvuse muutus > 10%-l kasvajakaradest.	Ebaselge
3+	Tugev kogu membraani värvuse muutus > 10%-l kasvajakaradest.	Positiivne

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

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

Täielikud juhised analüüsi ja tõlgendamise kohta leiab valideeritud FISH- ja CISH-analüüsi pakendi infolehtedest. HER2 määramisele võivad kohalduda ka ametlikud soovitused.

Muu meetodi puhul, mida võidakse HER2 valgu või geeniekspressiooni hindamiseks kasutada, võib analüüsid teha ainult laborites, mis tagavad valideeritud meetodite rakendamise piisavalt kõrge tehnoloogiatasemega. Need meetodid peavad kindlasti olema piisava mõõte- ja kordustäpsusega, et määrata kindlaks 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 võib kasutada ainult suure mõtetäpsusega ja valideeritud analüüsi. Esmane soovitatav määramismeetod on IHC ning 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. Määramismeetodite valideerituse ning täpsuse ja reprodutseeritavate tulemuste saamiseks tuleb HER2 määrata laboris, kus on vastava väljaõppe saanud personal. Täielikud juhised analüüsimiseks ja tulemuste tõlgendamiseks on esitatud kasutatavate HER2 analüüsidega kaasas olevas kasutusjuhendis.

Uuringus ToGA (BO18255) loeti HER2-positiivseteks ja kaasati uuringusse patsiendid, kelle kasvaja oli IHC3+ või FISH järgi positiivne. Kliinilise uuringu tulemuste põhjal piirdus kasulik toime patsientidega, kellel oli suurim HER2 valgu üleekspressioon, mida määratleti skoorina IHC3+ või IHC2+ ja positiivse FISH-tulemusena.

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

HER2 üleekspressiooni tuleb määrata fikseeritud kasvajakaradepõlde immunohistokeemilisel (IHC) meetodil; HER2-geeni amplifikatsiooni tuleb määrata *in situ* hübriidisatsiooni kasutades fikseeritud kasvajakaradepõlde SISH- või FISH-meetodil.

Soovitatav punktisüsteem IHC värvimismeetodi vastuste hindamiseks on esitatud tabelis 3:

Tabel 3. Soovitatav punktisüsteem IHC värvimismeetodi vastuste hindamiseks maovähi korral

Punktide arv	Operatsiooni käigus võetud proov – värvuse muutuse kirjeldus	Biopsiaproov – värvuse muutuse kirjeldus	HER2 üleekspressiooni hindamine
0	Värvus ei muutu või esineb membraani värvuse muutus < 10%-l rakkudest	Värvus ei muutu või puuduvad membraani värvuse muutused kasvajarakkudel	Negatiivne
1+	Nõrk / vaevalt märgatav membraani värvuse muutus \geq 10%-l kasvajarakkudest; rakkude membraan on ainult osaliselt värvust muutnud	Kasvajarakkude kogumis nõrk / vaevalt märgatav membraani värvuse muutus olenemata värvunud kasvajarakkude protsendist	Negatiivne
2+	Nõrk kuni mõõdukas basolateraalne, lateraalne või kogu membraani värvuse muutus \geq 10%-l kasvajarakkudest	Kasvajarakkude kogumis nõrk kuni mõõdukas basolateraalne, lateraalne või kogu membraani värvuse muutus olenemata värvunud kasvajarakkude protsendist	Ebaselge
3+	Tugev basolateraalne, lateraalne või kogu membraani värvuse muutus \geq 10%-l kasvajarakkudest	Kasvajarakkude kogumis tugev basolateraalne, lateraalne või kogu membraani värvuse muutus olenemata värvunud kasvajarakkude protsendist	Positiivne

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Metastaatiline rinnavähk

Trastuzumabi on kliinilistes uuringutes kasutatud monoravina metastaatilise rinnavähiga patsientide raviks, kelle kasvajal esineb HER2 üleekspressioon ja kelle metastaatilise haiguse üks või mitu keemiaraviskeemi ei ole andnud soovitud tulemust (ainult trastuzumab).

Trastuzumabi on kasutatud ka kombinatsioonis paklitakseeli või dotsetakseeliga patsientide raviks, kelle metastaatilist haigust ei ole keemiaraviga ravitud. Varem antratsükliinil põhinevat adjuvantset keemiaravi saanud patsientidele manustati raviks paklitakseeli (175 mg/m² infusiooni teel 3 tunni jooksul) koos trastuzumabiga või ilma. Kesktes uuringus, milles manustati dotsetakseeli (100 mg/m² infusiooni teel 1 tunni jooksul) koos trastuzumabiga või ilma, oli 60% patsientidest varem saanud antratsükliinil põhinevat adjuvantset keemiaravi. Patsiente raviti trastuzumabiga kuni haiguse progresseerumiseni.

Trastuzumabi efektiivsust selle kasutamisel koos paklitakseeliga patsientidel, kellele varem ei olnud adjuvantravina antratsükliin manustatud, ei ole uuritud. Kuid trastuzumabi ja dotsetakseeli kombinatsioon oli patsientidel efektiivne olenemata sellest, kas nad olid eelnevalt adjuvantset antratsükliinravi saanud või mitte.

Patsientide sobivust kaasamiseks kesketesse trastuzumabi monoravi ja trastuzumabi pluss paklitakseeli kliinilistesse uuringutesse hinnati nende HER2 üleekspressiooni järgi, kasutades fikseeritud rinnavähikoe immunohistokeemilist värvimist HER2 määramiseks, milleks kasutati hiire monoklonaalseid antikehi CB11 ja 4D5. Need koed fikseeriti formaliinis või Bouini fiksaatoriga. Kliinilise uuringu materjali hindamiseks kasutati kesklaboris skaalat 0 kuni 3+. Kaasati patsiendid, kellel oli kasvajarakkude värvumise aste 2+ või 3+, ning patsiente, kellel oli kasvajarakkude värvumise aste 0 või 1+, ei kaasatud. Rohkem kui 70%-l kaasatud patsientidest esines 3+ üleekspressioon. Andmete põhjal oli ravitulemus parem patsientidel, kellel HER2 üleekspressioon oli kõrgem (3+).

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

Iganädalane annustamine metastaatilise rinnavähi korral

Monoravi ja kombinatsioonravi uuringute efektiivsusealased tulemused on esitatud tabelis 4:

Tabel 4. Monoravi ja kombinatsioonravi uuringute efektiivsusealased tulemused

Parameeter	Monoravi	Kombinatsioonravi			
	Trastuzumab ¹ N = 172	Trastuzumab pluss paklitakseel ² N = 68	Paklitakseel ² N = 77	Trastuzumab pluss dotsetakseel ³ N = 92	Dotsetakseel ³ N = 94
Ravivastuse esinemissagedus (95% usaldusvahemik)	18% (13...25)	49% (36...61)	17% (9...27)	61% (50...71)	34% (25...45)
Ravivastuse kestuse mediaan (kuudes) (95% usaldusvahemik)	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)
Mediaanne aeg progresseerumiseni (kuudes) (95% usaldusvahemik)	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)
Mediaanne elulemus (kuudes) (95% usaldusvahemik)	16,4 (12,3...MH)	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 = progresseerumiseni kulunud aeg; MH tähistab mittehinnatavat või veel saavutamata väärtust.

1. Uuring H0649g: patsientide IHC3+ alarühm
2. Uuring H0648g: patsientide IHC3+ alarühm
3. Uuring M77001: täielik (ravikavatsuslik) analüüsikogum, 24 kuu tulemused

Kombinatsioonravi trastuzumabi ja anastrosooliga

Trastuzumabi kasutamist on uuritud kombinatsioonis anastrosooliga HER2 üleekspressiooniga, hormoonretseptor-positiivse (s.t östrogeenretseptor- ja/või progesteronretseptor-positiivse) metastaatilise rinnavähiga menopausijärgses eas patsientide esmavaliku ravis. Trastuzumabi pluss anastrosooli rühmas progresseerumisvaba elulemus kahekordistus võrreldes anastrosooli monoraviga (4,8 kuud *versus* 2,4 kuud). Teised parameetrid, mille osas kombinatsioonravi paremaid tulemusi andis, olid üldine ravivastus (16,5% *versus* 6,7%); kliinilise kasu esinemissagedus (42,7% *versus* 27,9%); aeg progresseerumiseni (4,8 kuud *versus* 2,4 kuud). Ravivastuse saavutamiseni kulunud aja ja ravivastuse kestuse osas uuringurühmade vahel erinevusi ei täheldatud. Kombinatsioonravi rühmas pikenes üldise elulemuse mediaan 4,6 kuu võrra. Erinevus ei olnud statistiliselt oluline, kuid enam kui pooled anastrosooli monoravina saanud patsientidest läksid siiski pärast haiguse progresseerumist üle trastuzumabi sisaldavale raviskeemile.

Annustamine iga kolme nädala järel metastaatilise rinnavähi korral

Monoravi ja kombinatsioonravi mittevõrdlevate uuringute efektiivsusealased tulemused on kokkuvõttes esitatud tabelis 5:

Tabel 5. Monoravi ja kombinatsioonravi mittevõrdlevate uuringute efektiivsusealased tulemused

Parameeter	Monoravi		Kombinatsioonravi	
	Trastuzumab ¹ N = 105	Trastuzumab ² N = 72	Trastuzumab pluss paklitakseel ³ N = 32	Trastuzumab pluss dotsetakseel ⁴ N = 110
Ravivastuse esinemissagedus (95% usaldusvahemik)	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)
Mediaanne aeg progresseerumiseni (kuudes) (95% usaldusvahemik)	3,4 (2,8...4,1)	7,7 (4,2...8,3)	12,2 (6,2...MH)	13,6 (11...16)
Mediaanne elulemus (kuudes) (95% usaldusvahemik)	MH	MH	MH	47,3 (32–MH)

AP = progresseerumiseni kulunud aeg; MH tähistab mittehinnatavat või veel saavutamata väärtust.

1. Uuring WO16229: küllastusannus 8 mg/kg, seejärel 6 mg/kg iga 3 nädala järel
2. Uuring MO16982: küllastusannus 6 mg/kg üks kord nädalas x 3; seejärel 6 mg/kg iga 3 nädala järel
3. Uuring BO15935
4. Uuring MO16419

Progresseerumise paikmed

Haiguse progresseerumist maksas esines oluliselt vähem 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 kasutamisega (12,6% *versus* 6,5%; $p = 0,377$).

Varases staadiumis rinnavähk (adjuvantravi)

Varases staadiumis rinnavähki määratletakse rinna metastaasideta esmase invasiivse kartsinoomina. 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 HER2-positiivse varajases staadiumis rinnavähiga patsientide vaatlusega pärast operatsiooni, tavapärasest keemiaravi ja kiiritusravi (kui on kohaldatav). Peale selle võrreldi kahe aasta pikkust trastuzumabravi ühe aasta pikkuse trastuzumabraviga. Trastuzumabi rühma määratud patsiendid said küllastusannusena 8 mg/kg, millele järgnes 6 mg/kg manustamine iga kolme nädala järel kas ühe või kahe aasta jooksul.
- Kombineeritud analüüsiga hõlmatud uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 eesmärk oli uurida antratsükliini ja tsüklofosfamiidiga (AC) tehtud keemiaravile järgneva trastuzumabi ja paklitakseeli kombinatsioonravi kliinilist kasulikkust, peale selle hinnati uuringus NCCTG N9831 ka trastuzumabi lisamist järjestikku AC→P keemiaravile HER2-positiivse varases staadiumis rinnavähiga patsientidel pärast operatsiooni.
- Uuringu BCIRG 006 eesmärk oli uurida trastuzumabravi kombineerimist dotsetakseeliga kas pärast keemiaravi antratsükliini ja tsüklofosfamiidiga või kombinatsioonis dotsetakseeli ja karboplatiiniga HER2-positiivse varases staadiumis rinnavähiga patsientidel pärast operatsiooni.

Uuringus HERA piirdus varases staadiumis rinnavähk opereeritava esmase invasiivse rinna adenokartsinoomiga, mille läbimõõt oli vähemalt 1 cm, ning kaenlaalused lümfisõlmed olid haaratud või mitte.

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

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

Uuringu BO16348 efektiivsuselaste tulemuste kokkuvõte pärast järelkontrolli mediaanse kestusega 12 kuud* ja 8 aastat** on esitatud tabelis 6:

Tabel 6. Uuringu BO16348 efektiivsusealased tulemused

Parameeter	Mediaanne järelkontroll 12 kuud*		Mediaanne järelkontroll 8 aastat**	
	Vaatlus N = 1693	Trastuzumab 1 aasta N = 1693	Vaatlus N = 1697***	Trastuzumab 1 aasta N = 1702***
Haigusvaba elulemus - juhtumiga patsientide arv - juhtumita patsientide arv P-väärtus vaatlusega võrreldes Riskitiheduste suhe vaatlusega võrreldes	219 (12,9%) 1474 (87,1%)	127 (7,5%) 1566 (92,5%)	570 (33,6%) 1127 (66,4%)	471 (27,7%) 1231 (72,3%)
		< 0,0001 0,54	< 0,0001 0,76	
Retsidiivivaba elulemus - juhtumiga patsientide arv - juhtumita patsientide arv P-väärtus vaatlusega võrreldes Riskitiheduste suhe vaatlusega võrreldes	208 (12,3%) 1485 (87,7%)	113 (6,7%) 1580 (93,3%)	506 (29,8%) 1191 (70,2%)	399 (23,4%) 1303 (76,6%)
		< 0,0001 0,51	< 0,0001 0,73	
Kaugretsidiivivaba elulemus - juhtumiga patsientide arv - juhtumita patsientide arv P-väärtus vaatlusega võrreldes Riskitiheduste suhe vaatlusega võrreldes	184 (10,9%) 1508 (89,1%)	99 (5,8%) 1594 (94,6%)	488 (28,8%) 1209 (71,2%)	399 (23,4%) 1303 (76,6%)
		< 0,0001 0,50	< 0,0001 0,76	
Üldine elulemus (surm) - juhtumiga patsientide arv - juhtumita patsientide arv P-väärtus vaatlusega võrreldes Riskitiheduste suhe vaatlusega võrreldes	40 (2,4%) 1653 (97,6%)	31 (1,8%) 1662 (98,2%)	350 (20,6%) 1347 (79,4%)	278 (16,3%) 1424 (83,7%)
		0,24 0,75	0,0005 0,76	

*Haigusvaba elulemuse teine esmane tulemusnäitaja haigusvaba elulemus 1 aasta jooksul vaatlusega võrreldes vastas eelnevalt määratletud statistilisele piirmäärale

**Lõppanalüüs (sealhulgas 52% patsientidest üleminekuga vaatlusrühmast trastuzumabi rühma)

*** Valimi üldsuurus on lahknevus väikese arvu patsientide tõttu, kes randomiseeriti pärast andmelõpu kuupäeva 12 kuu mediaanse järelkontrolli analüüsi

Efektiivsuse vaheanalüüsis ületasid efektiivsusealased tulemused 1-aastase trastuzumabravi ja vaatluse vahelises võrdluses uuringuplaanis ettemääratud statistilist piiri. Pärast mediaanset 12-kuulist järelkontrolli oli haigusvaba elulemuse riskisuhe 0,54 (95% usaldusvahemik 0,44,

0,67), mis tähendab absoluutset kasu, sest 2-aastane haigusvaba elulemus oli trastuzumabi rühmas 7,6 protsendipunkti (85,8% versus 78,2%) kõrgem.

Lõplik analüüs koostati pärast järelkontrolli mediaanse kestusega 8 aastat, mille kohaselt 1-aastase trastuzumabraviga kaasnes riski 24% vähenemine võrreldes ainult vaatluse kasutamisega (riskisuhe = 0,76, 95% usaldusvahemik 0,67, 0,86). See tähendab absoluutset kasu, kuna 8-aastane haigusvaba elulemus oli 1-aastase trastuzumabravi rühmas 6,4 protsendipunkti kõrgem.

Selle lõppanalüüsi kohaselt ei andnud trastuzumabravi pikendamine kahele aastale täiendavat kasu võrreldes 1-aastase raviga [haigusvaba elulemuse riskisuhe ravikavatsuslikus populatsioonis 2 aasta puhul võrreldes 1 aastaga = 0,99 (95% usaldusvahemik: 0,87, 1,13), p-väärtus = 0,90, ja üldise elulemuse riskisuhe = 0,98 (0,83, 1,15); p-väärtus = 0,78]. Asümptomaatilise südame funktsioonihäire esinemissagedus oli 2-aastase ravi rühmas suurem (8,1% versus 4,6% 1-aastase ravi rühmas). 2-aastase ravi rühmas oli rohkem patsiente, kellel tekkis vähemalt üks 3. või 4. astme kõrvaltoime (20,4%), võrreldes 1-aastase ravi rühmaga (16,3%).

Uuringutes NSABP B-31 ja NCCTG N9831 manustati trastuzumabi kombinatsioonis paklitakseeliga pärast keemiaravi antratsükliini ja tsüklofosfamidiiga.

Doksorubitsiini ja tsüklofosfamidi manustati samaaegselt järgmiselt:

- intravenoosse tõukega doksorubitsiin 60 mg/m² iga 3 nädala järel, 4 tsükliit;
- intravenoosne tsüklofosfaamid 600 mg/m² 30 minuti jooksul iga 3 nädala järel, 4 tsükliit.

Paklitakseeli kombinatsioonis trastuzumabiga manustati järgmiselt:

- intravenoosne paklitakseel – 80 mg/m² pideva intravenoosse infusioonina, üks kord nädalas 12 nädala jooksul
- või
- intravenoosne paklitakseel – 175 mg/m² pideva intravenoosse infusioonina iga 3 nädala järel, 4 tsükliit (iga tsükli 1. päeval).

Uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 kombineeritud analüüsi efektiivsusealased tulemused haigusvaba elulemuse lõplikus analüüsis* on esitatud kokkuvõtlikult tabelis 7. Rühmas AC→P oli järelkontrolli mediaanne kestus 1,8 aastat ja rühmas AC→PH 2,0 aastat.

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

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

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

* Rühmas AC→P järelkontrolli mediaanse kestusega 1,8 aastat ja rühmas AC→PH 2,0 aastat

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

Esmase tulemusnäitaja (haigusvaba elulemuse) osas saavutati trastuzumabi lisamisega keemiaravile paklitakseeliga haiguse retsidiiveerumise riski 52% vähenemine. Riskisuhe näitab absoluutset kasu,

kuna 3-aastase haigusvaba elulemuse hinnanguline esinemissagedus rühmas AC→PH (trastuzumab) oli 11,8 protsendipunkti kõrgem (87,2% versus 75,4%).

Ohutusandmete uuendamisel pärast mediaanset 3,5...3,8 aastat kestnud järelkontrolli kinnitab haigusvaba elulemuse analüüs uuesti haigusvaba elulemuse lõplikus analüüsis näidatud kasu suurust. Hoolimata üleminekust trastuzumabile kontrollrühmas saavutati trastuzumabi lisamisega keemiaravile paklitakseeliga haiguse retsidiiveerumise riski 52% vähenemine. Trastuzumabi lisamisel keemiaravile paklitakseeliga vähenes ka surmajuhtumite risk 37%.

Üldise elulemuse ettemääratud lõplik analüüs uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 kombineeritud analüüsi põhjal tehti pärast 707 surmajuhtumi täitumist (järelkontrolli kestuse mediaan rühmas AC→PH 8,3 aastat). Ravirühmas AC→PH saavutati üldise elulemuse statistiliselt oluline paranemine võrreldes rühmaga AC→P (stratifitseeritud riskisuhe = 0,64; 95% usaldusvahemik [0,55, 0,74]; logaritmilise astak testi p-väärtus < 0,0001). 8 aasta täitumisel oli hinnanguline elulemus rühmas AC→PH 86,9% ja rühmas AC→P 79,4%, seega absoluutne kasu oli 7,4% (95% usaldusvahemik 4,9%, 10,0%).

Uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 kombineeritud analüüsi lõplikud tulemused üldise elulemuse osas on kokkuvõtlikult esitatud allpool tabelis 8:

Tabel 8. Uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 kombineeritud analüüsi lõplikud tulemused üldise elulemuse osas

Parameeter	AC→P (N = 2032)	AC→PH (N = 2031)	p-väärtus versus AC→P	Riskisuhe versus AC→P (95% usaldusvahemik)
Surm (üldise elulemuse juhtum): juhtumiga patsientide arv (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

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

Uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 kombineeritud analüüsi üldise elulemuse lõppanalüüsis analüüsiti ka haigusvaba elulemust. Uuendatud haigusvaba elulemuse analüüsi tulemused (stratifitseeritud riskisuhe = 0,61; 95% usaldusvahemik [0,54, 0,69]) näitasid sarnast kasu ka haigusvaba elulemuse osas võrreldes lõpliku esmase haigusvaba elulemuse analüüsiga hoolimata sellest, et 24,8% AC→P rühma patsientidest läks üle trastuzumabi kasutamisele. 8 aasta täitumisel oli hinnanguline haigusvaba elulemus rühmas AC→PH 77,2% (95% usaldusvahemik: 75,4, 79,1), seega oli absoluutne kasu 11,8% võrreldes rühmaga AC→P.

Uuringus BCIRG 006 manustati trastuzumabi kas kombinatsioonis dotsetakseeliga pärast keemiaravi antratsükliini ja tsüklofosfamidiga (AC→DH) või kombinatsioonis dotsetakseeli ja karboplatiiniga (DCarbH).

Dotsetakseeli manustati järgmiselt:

- intravenoosne dotsetakseel – 100 mg/m² intravenoosse infusioonina 1 tunni jooksul iga 3 nädala järel, 4 tsükli (dotsetakseeli esimeses tsükli 2. päeval, igas järgmises tsükli 1. päeval)

või

- intravenoosne dotsetakseel – 75 mg/m² intravenoosse infusioonina 1 tunni jooksul iga 3 nädala järel, 6 tsükli (esimeses tsükli 2. päeval, igas järgmises tsükli 1. päeval)

millele järgnes:

- karboplatiin – sihttasemel AUC = 6 mg/ml/min, manustades intravenoosse infusioonina 30–60 minuti jooksul iga 3 nädala järel, kokku kuus tsükli

Trastuzumabi manustati üks kord nädalas koos keemiaraviga ja seejärel iga 3 nädala järel, kokku 52 nädalat.

BCIRG 006 efektiivsusealased tulemused on kokkuvõtlikult esitatud tabelites 9 ja 10. Järelkontrolli mediaanne kestus oli rühmas AC→D 2,9 aastat ja rühmades AC→DH ja DCarbH mõlemas 3,0 aastat.

Tabel 9. BCIRG 006 efektiivsusealaste analüüside AC→D versus AC→DH ülevaade

Parameeter	AC→D (n = 1073)	AC→DH (n = 1074)	Riskisuhte vs AC→D (95% usaldusvahemik) p-väärtus
Haigusvaba elulemus juhtumiga patsientide arv	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001
Kaugretsidiiv juhtumiga patsientide arv	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p < 0,0001
Surm (üldise elulemuse juhtum) juhtumiga patsientide arv	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p = 0,0024

AC→D = doksorubitsiin pluss tsüklofosfamid, seejärel dotsetakseel; AC→DH = doksorubitsiin pluss tsüklofosfamid, seejärel dotsetakseel pluss trastuzumab; CI = usaldusvahemik

Tabel 10. BCIRG 006 efektiivsusealaste analüüside AC→D versus DCarbH ülevaade

Parameeter	AC→D (n = 1073)	DCarbH (n = 1074)	Riskisuhte vs AC→D (95% usaldusvahemik)
Haigusvaba elulemus juhtumiga patsientide arv	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Kaugretsidiiv juhtumiga patsientide arv	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p = 0,0008
Surm (üldise elulemuse juhtum) juhtumiga patsientide arv	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p = 0,0182

AC→D = doksorubitsiin pluss tsüklofosfamid, seejärel dotsetakseel; DCarbH = dotsetakseel, karboplatiin ja trastuzumab; CI = usaldusvahemik

Uuringu BCIRG 006 esmase tulemusnäitaja haigusvaba elulemuse osas näitab riskisuhte absoluutset kasu, kuna 3-aastane hinnanguline haigusvaba elulemus on rühmas AC→DH (trastuzumab) 5,8 protsendipunkti (86,7% versus 80,9%) kõrgem ja rühmas DCarbH (trastuzumab) 4,6% protsendipunkti (85,5% versus 80,9%) kõrgem võrreldes rühmaga AC→D.

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

Lisaks tehti kliiniliste uuringute NSABP B-31/NCCTG N9831* ja BCIRG006 kombineeritud analüüsi andmekogumite uurimuslik järelanalüüs, milles kombineeriti haigusvaba elulemuse juhtumid ja sümptomaatilised südamehäired, mis on kokku võetud tabelis 11:

Tabel 11. Uuringute NSABP B-31/NCCTG N9831* ja BCIRG006 kombineeritud analüüsi uurimusliku järelanalüüsi tulemused, milles on kombineeritud haigusvaba elulemuse juhtumid ja sümptomaatilised südamehäired

	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 efektiivsuse analüüsi haigusvaba elulemuse riskisuhted (95% usaldusvahemik) 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 efektiivsuse analüüsi** haigusvaba elulemuse riskitiheduste suhted (95% usaldusvahemik) 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
Uurimuslik järelanalüüs haigusvaba elulemuse ja sümptomaatiliste südamehäirete kohta Pikaajalise järelkontrolli** Riskitiheduste suhted (95% usaldusvahemik)	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 rühmas AC→P 1,8 aastat ja rühmas AC→PH 2,0 aastat

** Kliiniliste uuringute kombineeritud analüüsi pikaajalise järelkontrolli kestuse mediaan oli rühmas AC→PH 8,3 aastat (vahemik: 0,1 kuni 12,1) ja rühmas AC→P 7,9 aastat (vahemik: 0,0 kuni 12,2); uuringus BCIRG 006 oli pikaajalise järelkontrolli kestuse mediaan rühmades AC→D (vahemik: 0,0 kuni 12,6) ja DCarbH (vahemik: 0,0 kuni 13,1) mõlemas 10,3 aastat ja rühmas AC→DH 10,4 aastat (vahemik: 0,0 kuni 12,7).

Varases staadiumis rinnavähk (neoadjuvant-adjuvantravi)

Trastuzumabi efektiivsuse võrdlemiseks selle manustamisel koos keemiaraviga adjuvantravina võrreldes manustamisega neoadjuvant-/adjuvantravina ei ole tulemused veel kättesaadavad.

Neoadjuvant-adjuvantravi mitmekesuselise randomiseeritud uuringu MO16432 eesmärk oli hinnata antratsükliini ja taksaani sisaldava neoadjuvantse keemiaraviga samaaegselt manustatud trastuzumabi ja sellele järgnenud trastuzumab-adjuvantravi kliinilist efektiivsust kokku kuni 1 aasta kestnud ravi jooksul. Uuringusse kaasati patsiente, kellel oli esmaselt diagnoositud paiksest kaugelearenenud (III astme) või põletikuline varases staadiumis rinnavähk. HER2+ kasvajatega patsiendid randomiseeriti saama kas neoadjuvantset keemiaravi koos neoadjuvantse-adjuvantravi trastuzumabiga või ainult neoadjuvantset keemiaravi.

Uuringus MO16432 manustati trastuzumabi (küllastusannus 8 mg/kg ja seejärel säilitusravina 6 mg/kg iga 3 nädala järel) samaaegselt 10 tsükli neoadjuvantse keemiaraviga

järgmiselt:

- doksorubitsiin 60 mg/m² ja paklitakseel 150 mg/m² iga 3 nädala järel, 3 tsükli, seejärel
 - paklitakseel 175 mg/m² iga 3 nädala järel, 4 tsükli,

millele järgnes:

- CMF (tsüklofosfamiid, metotreksaat ja fluoruratsiil) iga 4 nädala järel 1. ja 8. päeval, 3 tsükli,

millele järgnesid pärast operatsiooni

- trastuzumab-adjuvanravi täiendavad tsükliid (1-aastase ravi lõpuni)

Uuringu MO16432 efektiivsusealaste tulemuste kokkuvõte on esitatud tabelis 12. Trastuzumabi rühmas oli järelkontrolli kestuse mediaan 3,8 aastat.

Tabel 12. MO16432 efektiivsusealased tulemused

Parameeter	Keemiaravi + trastuzumab (n = 115)	Ainult keemiaravi (n = 116)	
Juhtumiteta elulemus juhtumiga patsientide arv	 46	 59	Riskisuhe (95% usaldusvahemik) 0,65 (0,44, 0,96) p = 0,0275
Patoloogiliste täielike ravivastuste osakaal kokku* (95% usaldusvahemik) Üldine elulemus juhtumiga patsientide arv	40% (31,0, 49,6) 22	20,7% (13,7, 29,2) 33	p = 0,0014 Riskisuhe (95% usaldusvahemik) 0,59 (0,35, 1,02) p = 0,0555

* määratletakse invasiivse vähi puudumisena nii rinnas kui ka kaenlaalustes lümfisõlmedes

3-aastane hinnanguline juhtumiteta elulemus näitas absoluutset kasu, kuna oli trastuzumabi rühmas 13 protsendipunkti võrra kõrgem (65% versus 52%).

Metastaatiline maovähk

Trastuzumabi kasutamist uuriti ühes randomiseeritud, avatud III faasi uuringus ToGA (BO18255) kombinatsioonis keemiaraviga võrreldes ainult keemiaravi kasutamisega.

Keemiaravi manustati järgmiselt:

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

Mõlemat manustati koos:

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

Uuringu BO18225 efektiivsusealaste tulemuste kokkuvõte on esitatud tabelis 13:

Tabel 13. BO18225 efektiivsusealased tulemused

Parameeter	FP N = 290	FP +H N = 294	Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	p-väärtus
Üldine elulemus, kuude arvu mediaan	11,1	13,8	0,74 (0,60...0,91)	0,0046
Progresseerumisvaba elulemus, kuude arvu mediaan	5,5	6,7	0,71 (0,59...0,85)	0,0002
Aeg haiguse progresseerumiseni, kuude arvu mediaan	5,6	7,1	0,70 (0,58...0,85)	0,0003
Üldise ravivastuse sagedus, %	34,5%	47,3%	1,70 ^a (1,22, 2,38)	0,0017
Ravivastuse kestus, kuude arvu mediaan	4,8	6,9	0,54 (0,40...0,73)	< 0,0001

FP + H: fluoropürimidiin/tsisplatiin + trastuzumab

FP: fluoropürimidiin/tsisplatiin

^a Riskitiheduste suhe

Uuringusse kaasati patsiendid, kelle mao või mao-söögitoru ühenduskoha HER2-positiivset mitteopereeritavat paikset levinud või retsidiiveerunud ja/või metastaatilist, tervistavale ravile allumatut adenokartsinoomi ei olnud varem ravitud. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus, mida määratleti ajana randomiseerimise päevast kuni surmani mis tahes põhjusel. Analüüsi ajaks oli surnud kokku 349 randomiseeritud patsienti: kontrollrühmas 182 patsienti (62,8%) ja ravirühmas 167 patsienti (56,8%). Enamik surmajuhtumitest oli põhjustatud olemasoleva vähiga seotud nähtudest.

Alarühmade järelanalüüside kohaselt piirduvad positiivsed ravitulemused kõrgemate HER2 valgu tasemetega kasvajatega (IHC2+ / FISH+ või IHC3+). Suure HER2 ekspressiooniga rühmas oli üldise elulemuse mediaan FP puhul 11,8 kuud võrreldes 16 kuuga FP + H puhul, riskisuhe 0,65 (95% usaldusvahemik 0,51–0,83) ja progresseerumisvaba elulemuse mediaan oli vastavalt 5,5 kuud võrreldes 7,6 kuuga, riskisuhe 0,64 (95% usaldusvahemik 0,51–0,79). Üldise elulemuse riskisuhe oli rühmas IHC2+ / FISH+ 0,75 (95% usaldusvahemik 0,51–1,11) ja rühmas IHC3+ / FISH+ oli riskisuhe 0,58 (95% usaldusvahemik 0,41–0,81).

Uuringus ToGA (BO18255) läbiviidud uurimusliku alarühmade analüüsi kohaselt puudus kasu üldisele elulemusele trastuzumabi lisamisel patsientide raviskeemi, kellel oli ravieelselt ECOG sooritusvõime 2 [riskitiheduste suhe 0,96 (95% usaldusvahemik 0,51...1,79), mittemõõdetav [riskitiheduste suhe 1,78 (95% usaldusvahemik 0,87...3,66) ja paikset levinud haigus [riskitiheduste suhe 1,20 (95% usaldusvahemik 0,29...4,97)].

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama trastuzumabiga läbi viidud uuringute tulemusi rinna- ja maovähiga laste kõikide alarühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Trastuzumabi farmakokineetikat hinnati populatsiooni farmakokineetilise mudeli analüüsi põhjal, milles kasutati 1582 uuringus osalejalt saadud koondandmeid, sealhulgas HER2-positiivse metastaatilise ja varases staadiumis rinnavähi, kaugelearenenud maovähi või muude kasvajakvormidega patsientidelt ning tervetelt vabatahtlikelt, kes said 18-s I, II ja III faasi uuringus intravenoosselt manustatavat trastuzumabi. Trastuzumabi kontsentratsiooni-aja profiili kirjeldati kahekambriilise mudeliga paralleelse lineaarse ja mittelineaarse eritumisega keskest kambri. Mittelineaarse eritumise tõttu kogukliirens kontsentratsiooni vähenemisel suurenes. Seetõttu ei saa trastuzumabi poolväärtusaja konstantset väärtust tuletada. $t_{1/2}$ väheneb kontsentratsiooni vähenemisel annustamisintervalli jooksul (vt tabel 16). Metastaatilise ja varases staadiumis rinnavähiga patsientidel olid sarnased farmakokineetilised parameetrid (nt kliirens [CL], keskne jaotusruumala [Vc]) ja populatsiooni prognoositud plasmakontsentratsiooni väärtused stabiilses olekus (C_{min} , C_{max} ja AUC). Lineaarne kliirens oli metastaatilise rinnavähi korral 0,136 l ööpäevas, varases staadiumis

rinnavähi korral 0,112 l ööpäevas ja kaugelearenenud maovähi korral 0,176 l ööpäevas. Mittelineaarse eritumise parameetrite väärtused olid metastaatilise ja varases staadiumis rinnavähi ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel maksimaalsel eritumiskiirusel (V_{max}) 8,81 mg ööpäevas ja Michaelis-Menteni konstandil (K_m) 8,92 µg/ml. Keskne jaotusruumala oli metastaatilise ja varases staadiumis rinnavähiga patsientidel 2,62 l ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel 3,63 l. Lõplikus populatsiooni farmakokineetilises mudelis tuvastati lisaks esmase kasvaja tüübile trastuzumabi plasmakontsentratsiooni mõjutavate statistiliselt oluliste kaasmuutujatena kehakaal, seerumi aspartaataminotransferaasi ja albumiini sisaldus. Kuid nende kaasmuutujate mõju suurus trastuzumabi kontsentratsioonile näitab, et nende kaasmuutujate mõju trastuzumabi kontsentratsioonidele ei ole tõenäoliselt kliiniliselt oluline.

Populatsiooni prognoositud farmakokineetilised plasmakontsentratsiooni väärtused (mediaan koos 5.–95. protsentiiliga) ja farmakokineetiliste parameetrite väärtused kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide puhul (C_{max} ja C_{min}) metastaatilise ja varases staadiumis rinnavähi ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel, kellel kasutati heakskiidetud igapäevast ja kolmenädalaste intervallidega raviskeemi, on esitatud tabelis 14 (1. tsüklil), tabelis 15 (plasmakontsentratsioon stabiilses olekus) ja tabelis 16 (farmakokineetilised parameetrid).

Tabel 14. Populatsiooni prognoositud 1. tsükli farmakokineetilised plasmakontsentratsiooni väärtused (mediaan koos 5.–95. protsentiiliga) trastuzumabi intravenoosse infusiooni annustamisskeemide korral metastaatilise ja varases staadiumis rinnavähi ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel

Raviskeem	Esmase kasvaja tüüp	N	C_{min} (µg/ml)	C_{max} (µg/ml)	AUC_{0-21} päeva (µg/ml ööpäevas)
8 mg/kg + 6 mg/kg iga 3 nädala järel	Metastaatiline rinnavähk	805	28,7 (2,9...46,3)	182 (134...280)	1376 (728...1998)
	Varases staadiumis rinnavähk	390	30,9 (18,7...45,5)	176 (127...227)	1390 (1039...1895)
	Kaugelearenenu d maovähk	274	23,1 (6,1...50,3)	132 (84,2...225)	1109 (588...1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg üks kord nädalas	Metastaatiline rinnavähk	805	37,4 (8,7...58,9)	76,5 (49,4...114)	1073 (597...1584)
	Varases staadiumis rinnavähk	390	38,9 (25,3...58,8)	76,0 (54,7...104)	1074 (783...1502)

Tabel 15. Populatsiooni prognoositud farmakokineetilised plasmakontsentratsiooni väärtused stabiilses olekus (mediaan koos 5.–95. protsentiiliga) trastuzumabi intravenoosse infusiooni annustamisskeemide korral metastaatilise ja varases staadiumis rinnavähi ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel

Raviskeem	Esmase kasvaja tüüp	AN	$C_{min,ss}$ * (µg/ml)	$C_{max,ss}$ ** (µg/ml)	$AUC_{ss, 0-21}$ päeva (µg/ml ööpäevas)	Aeg stabiilse olekuni*** (nädalates)
8 mg/kg + 6 mg/kg iga 3 nädala järel	Metastaatiline rinnavähk	805	44,2 (1,8...85,4)	179 (123...266)	1736 (618...2756)	12
	Varases staadiumis rinnavähk	390	53,8 (28,7...85,8)	184 (134...247)	1927 (1332...2771)	15
	Kaugelearenenu d maovähk	274	32,9 (6,1...88,9)	131 (72,5...251)	1338 (557...2875)	9

Raviskeem	Esmase kasvaja tüüp	AN	C _{min,ss} * (µg/ml)	C _{max,ss} ** (µg/ml)	AUC _{ss, 0-21 päeva} (µg/ml ööpäevas)	Aeg stabiilse olekuni*** (nädalates)
4 mg/kg + 2 mg/kg üks kord nädalas	Metastaatiline rinnavähk	805	63,1 (11,7...107)	107 (54,2...164)	1710 (581...2715)	12
	Varases staadiumis rinnavähk	390	72,6 (46...109)	115 (82,6...160)	1893 (1309...2734)	14

*C_{min,ss} – C_{min} stabiilses olekus

**C_{max,ss} = C_{max} stabiilses olekus

*** aeg 90%-ni stabiilsest olekust

Tabel 16. Populatsiooni prognoositud farmakokineetiliste parameetrite väärtused stabiilses olekus trastuzumabi intravenoosse infusiooni annustamisskeemide korral metastaatilise ja varases staadiumis rinnavähi ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel

Raviskeem	Esmase kasvaja tüüp	N	Kogukliirensi vahemik C _{max,ss} kuni C _{min,ss} (1 ööpäevas)	t _{1/2} vahemik C _{max,ss} kuni C _{min,ss} (päevades)
8 mg/kg + 6 mg/kg iga 3 nädala järel	Metastaatiline rinnavähk	805	0,183...0,302	15,1...23,3
	Varases staadiumis rinnavähk	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 üks kord nädalas	Metastaatiline rinnavähk	805	0,213...0,259	17,2...20,4
	Varases staadiumis rinnavähk	390	0,184...0,221	19,7...23,2

Trastuzumabi eritumine organismist

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

HER2 ECD vereringes

Kaasmuutujate uurimuslikud analüüsid ainult ühe patsientide alarühma kohta saadud andmetega näitasid, et suurema eritunud HER2-ECD tasemega patsientidel oli kiirem mittelineaarne kliirens (madalam K_m) (P < 0,001). Eritunud antigeeni ja SGOT-i/ASAT-i tase olid omavahel korrelatsioonis; eritunud antigeeni mõju kliirensile võib osaliselt seletada SGOT-i/ASAT-i tasemega.

Metastaatilise maovähiga patsientidel täheldatud eritunud HER2-ECD ravieelne tase oli sarnane metastaatilise rinnavähi ja varajases staadiumis rinnavähiga patsientidel täheldatuga, samuti puudus mõju trastuzumabi kliirensile.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuni kuus kuud kestnud uuringutes annusest sõltuvat ägedat või korduvtoksilisust ei täheldatud ning teratogeensusuuringutes, emaslooma fertiilsuse või hilise tiinuse toksilisuse / platsentaarbarjääri läbivuse uuringutes ei esinenud kahjulikku toimet reproduktsioonivõimele. Trastuzumab ei ole genotoksiline. Ravimvormi põhilise abiaine trehaloosi uuringutes toksilisust ei täheldatud.

Pikaajalisi loomkatseid trastuzumabi kantserogeensuse või isasloomade fertiilsusele avalduva mõju kindlaksmääramiseks ei ole läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

L-histidiin vesinikkloriidmonohüdraat

L-histidiin

α,α -trehaloosdihüdraat

polüsorbaat 20

6.2 Sobimatus

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

Mitte lahjendada glükoosilahustega, kuna need põhjustavad valkude agregatsiooni.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid: 4 aastat.

Aseptiline manustamiskõlblikuks muutmine ja lahjendamine:

Pärast aseptilist manustamiskõlblikuks muutmist steriilse süsteveega on lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 7 päeva jooksul temperatuuril 2...8 °C.

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

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

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Valmistatud lahusel mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi avamist vt lõigud 6.3 ja 6.6.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ontruzant 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

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

Igas karbis on üks viaal.

Ontruzant 420 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Üks I tüüpi läbipaistvast klaasist 40 ml viaal butüülkummist punnkorgiga, mis on kaetud fluorovaigust kilega, sisaldab 420 mg trastuzumabi.

Igas karbis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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

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

Aseptiline ettevalmistus, käsitsemine ja säilitamine:

Infusiooni ettevalmistamisel tuleb tagada aseptiline käitsemine. Ettevalmistus:

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

Ontruzant'i tuleb käsitseda lahustamisel ettevaatlikult. Liigne vahu tekitamine lahustamisel või lahustatud lahuse loksutamine võib raskendada vajaliku Ontruzant'i koguse väljatõmbamist viaalidest.

Valmistatud lahust ei tohi lasta külmuda.

Ontruzant 150 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Ontruzant 150 mg ühe viaali sisu lahustatakse 7,2 ml steriilse süsteveega (pakendis ei sisaldu).

Muude lahustite kasutamist lahustamiseks tuleb vältida.

Sellega saadakse 7,4 ml lahust kasutamiseks üksikannusena, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi pH-tasemega ligikaudu 6,0. Mahu 4%-line liig tagab märgistusel ettenähtud annuse 150 mg väljavõtmise igast viaalidest.

Ontruzant 420 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Ontruzant 420 mg ühe viaali sisu lahustatakse 20 ml steriilse süsteveega (pakendis ei sisaldu). Muude lahustite kasutamist lahustamiseks tuleb vältida.

Sellega saadakse 21 ml lahust kasutamiseks üksikannusena, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi pH-tasemega ligikaudu 6,0. Mahu 5%-line liig tagab märgistusel ettenähtud annuse 420 mg väljavõtmise igast viaalidest.

Ontruzant viaal		Steriilse süstevee kogus		Lõplik kontsentratsioon
150 mg viaal	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg viaal	+	20 ml	=	21 mg/ml

Aseptilise lahustamise juhised

1) Süstida steriilset süstalt kasutades aeglaselt vajalik kogus (nagu eespool märgitud) steriilset süstevett lüofiliseeritud Ontruzant'i sisaldavasse viaali, suunates joa lüofilisaadile.

2) Lahustamise soodustamiseks keerutada viaali ettevaatlikult. MITTE LOKSUTADA.

Vähese vahu tekkimine lahustamisel on normaalne. Lasta viaalil ligikaudu 5 minutit seista. Lahustatud Ontruzant on värvitu kuni helekollane läbipaistev lahus, mis ei sisalda nähtavaid osakesi.

Valmistatud lahuse aseptilise lahjendamise juhised

Arvutage vajalik lahuse kogus:

- lähtudes küllastusannusest 4 mg trastuzumabi kehamassi 1 kg kohta või edasisest iganädalasest annusest 2 mg trastuzumabi kehamassi 1 kg kohta:

$$\text{Maht (ml)} = \frac{\text{Kehamass (kg)} \times \text{annus (küllastusannus 4 mg/kg või säilitusannus 2 mg/kg)}}{21 \text{ (mg/ml, lahustatud lahuse kontsentratsioon)}}$$

- lähtudes küllastusannusest 8 mg trastuzumabi kehamassi 1 kg kohta või edasisest iga 3 nädala järel manustatavast annusest 6 mg trastuzumabi kehamassi 1 kg kohta:

$$\text{Maht (ml)} = \frac{\text{Kehamass (kg)} \times \text{annus (küllastusannus 8 mg/kg või säilitusannus 6 mg/kg)}}{21 \text{ (mg/ml, lahustatud lahuse kontsentratsioon)}}$$

Vajalik kogus lahust tõmmatakse viaalist välja ja lisatakse infusioonikotti, mis sisaldab 250 ml 0,9% naatriumkloriidilahust. Mitte kasutada koos glükoosi sisaldavate lahustega (vt lõik 6.2). Lahuse segamiseks tuleb kotti ettevaatlikult ümber pöörata, et ei tekiks vahtu.

Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist osakeste sisaldumise ja värvuse muutuse suhtes visuaalselt kontrollida.

Ontruzant'i sobimatust polüvinüülkloriid-, polüetüleen- või polüpropüleenkottidega ei ole täheldatud.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1241/001
EU/1/17/1241/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. november 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
Hillerød, DK-3400
Taani

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

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
Hillerød, DK-3400
Taani

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa 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 MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

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

Ontruzant 150 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
trastuzumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Abiained:
L-histidiin vesinikkloriidmonohüdraat, L-histidiin, α,α -trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 20.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenosseks manustamiseks pärast lahustamist ja lahjendamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1241/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Ontruzant 150 mg kontsentraadi pulber
trastuzumab
Ainult intravenoosseks kasutamiseks

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ontruzant 420 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
trastuzumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Viaal sisaldab 420 mg trastuzumabi. Pärast lahustamist sisaldab 1 ml kontsentradi 21 mg trastuzumabi.

3. ABIAINED

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

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenosseks manustamiseks pärast lahustamist ja lahjendamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1241/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Ontruzant 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
trastuzumab
Ainult intravenoosseks kasutamiseks

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

Ontruzant 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Ontruzant 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

trastuzumab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise 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 või apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Ontruzant ja milleks seda kasutatakse

Ontruzant sisaldab toimeainena trastuzumabi, mis on monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad seonduvad kindlate valkude ehk antigeenidega. Trastuzumab on loodud seonduma selektiivselt antigeeniga, mis on inimese epidermaalse kasvufaktori 2. tüüpi retseptor (HER2). HER2 leidub suurtes kogustes teatud vähirakkude pinnal, kus see stimuleerib nende kasvu. Ontruzant'i seondumisel HER2-ga nende rakkude kasv peatub ja rakud hävivad.

Teie arst võib määrata Ontruzant'i rinna- ja maovähi raviks:

- kui teil on varases staadiumis rinnavähk kõrge HER2-ks nimetatud valgu tasemega;
- kui teil on metastaatiline rinnavähk (algsest kasvajast edasi levinud rinnavähk) kõrge HER2 tasemega. Ontruzant'i võib määrata kombinatsioonis keemiaravi preparaatide paklitakseeli või dotsetakseeliga metastaatilise rinnavähi esmaseks raviks või määrata ainsa ravimina, kui teised raviviisid ei ole olnud edukad. Seda kasutatakse ka kombinatsioonis ravimitega, mida nimetatakse aromataasi inhibiitoriteks, kõrge HER2 tasemega ja hormoonretseptor-positiivse metastaatilise rinnavähiga (naissuguhormoonide olemasolu suhtes tundlik vähk) patsientidel;
- kui teil on metastaatiline maovähk kõrge HER2 tasemega, mille puhul seda kasutatakse kombinatsioonis teiste vähiravimite kapetsitabiini või 5-fluorouratsiili ja tsisplatiiniga.

2. Mida on vaja teada enne Ontruzant'i saamist

Ontruzant'i ei tohi kasutada

- kui olete trastuzumabi, hiire valkude või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on puhkeolekus vähist tingitud rasked hingamishäired või kui te vajate hapnikuravi.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Arst jälgib teie ravi hoolikalt.

Südame kontroll

Ravi ainult Ontruzant'iga või koos taksaanidega võib mõjutada südant, eriti kui olete kunagi kasutanud antratsükliine (taksaanid ja antratsükliinid on veel kaks ravimirühma, mida kasutatakse vähiravis).

See mõju võib olla mõõdukas kuni raske ja põhjustada surmajuhtumeid. Seetõttu kontrollitakse enne ravi, ravi ajal (iga kolme kuu järel) ja pärast ravi Ontruzant'iga (kuni kahe kuni viie aasta jooksul) teie südame tööd. Kui teil tekivad südamepuudulikkuse (süda ei pumpa piisavalt verd) nähud, kontrollitakse teie südametegevust sagedamini (iga kuue kuni kaheksa nädala järel), te võite saada südamepuudulikkuse ravi või võib osutuda vajalikuks Ontruzant-ravi lõpetada.

Enne Ontruzant'i saamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on esinenud südamepuudulikkust, südame isheemiatõbe, südameklappide haigust (südamekahinad) või kõrget vererõhku või kui olete võtnud või võtate praegu mõnda ravimit vererõhu langetamiseks;
- kui olete kasutanud või kasutate ravimit doksorubitsiin või epirubitsiin (vähiravimid). Need ravimid (või teised antratsükliinid) võivad kahjustada südamelihast ja suurendada Ontruzant'i kasutamisel südamehäirete tekkimise riski;
- kui teil esineb õhupuudust, eriti, kui kasutate praegu taksaani. Ontruzant võib põhjustada hingamisraskusi, eriti esmakordsel manustamisel. See võib olla tõsisem, kui teil juba esineb õhupuudust. Ravielsete raskete hingamisraskustega patsientidel on Ontruzant'i manustamine väga harva surmajuhtumeid põhjustanud;
- kui olete kunagi saanud muud vähiravi.

Kui saate Ontruzant'i koos teiste vähiravimitega, nagu paklitakseel, dotsetakseel, aromataasi inhibiitor, kapetsitabiin, 5-fluorouratsiil või tsisplatiin, peate lugema ka nende ravimite pakendi infolehti.

Lapsed ja noorukid

Ontruzant'i ei soovitata kasutada alla 18 aasta vanustel patsientidel.

Muud ravimid ja Ontruzant

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

Ontruzant'i eritumisele organismist võib kuluda kuni 7 kuud. Seetõttu peate ükskõik millise uue ravimi kasutuselevõtmisel kuni 7 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist teavitama oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde Ontruzant'i eelnevast saamisest.

Rasedus

- Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete raseduda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravi ajal Ontruzant'iga ja vähemalt 7 kuud pärast ravi lõpetamist peate kasutama efektiivseid rasedumisvastaseid vahendeid.
- Teie arst teavitab teid Ontruzant'i raseduse ajal kasutamisega seotud riskidest ja kasust. Ontruzant'i kasutataval rasedatel on väga harvadel juhtudel täheldatud lootevee hulga vähenemist, mis ümbritseb arenevat last emakas. See seisund võib olla emakas olevale lapsele ohtlik ning seda on seostatud loote surmaga lõppeva kopsude arengupeatusega.

Imetamine

Ravi ajal Ontruzant'iga ja kuni 7 kuud pärast Ontruzant'i viimast annust ei tohi last rinnaga toita, sest Ontruzant võib rinnapiima kaudu lapsele edasi kanduda.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

3. Kuidas Ontruzant'i manustatakse

Enne ravi alustamist määrab arst kindlaks HER2 sisalduse teie kasvajas. Ontruzant'iga ravitakse ainult kõrge HER2 tasemega patsiente. Ontruzant'i võib manustada ainult arst või meditsiiniõde. Teie arst määrab *teie* jaoks õige annuse ja raviskeemi. Ontruzant'i annus sõltub teie kehakaalust.

Ontruzant'i manustatakse infusioonina veeni (intravenoosse infusioonina, tilgutiga). See intravenoosne ravimvorm ei ole ette nähtud subkutaanseks manustamiseks ning seda võib manustada ainult intravenoosse infusiooni teel.

Teie esimene raviannus manustatakse 90 minuti jooksul ja tervishoiutöötaja jälgib teid selle manustamise ajal võimalike kõrvaltoimete suhtes (vt lõigus 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Kui esimest annust talutakse hästi, võib järgmised annused manustada 30 minuti jooksul. Teile manustatavate infusioonide arv sõltub teie ravivastusest. Teie arst arutab seda teiega.

Ravivigade vältimiseks on tähtis kontrollida viaalide etikette ja veenduda, et ettevalmistatav ja manustatav ravim on kindlasti Ontruzant (trastuzumab) ja mitte trastuzumabemtansiin.

Ontruzant'i manustatakse varase rinnavähi, metastaatilise rinnavähi ja metastaatilise maovähi raviks iga 3 nädala järel. Metastaatilise rinnavähi raviks võidakse Ontruzant'i manustada ka üks kord nädalas.

Kui te lõpetate Ontruzant'i kasutamise

Ärge lõpetage selle ravimi kasutamist ilma arstiga nõu pidamata. Peate saama kõik annused õigel ajal üks kord nädalas või iga kolme nädala järel (olenevalt teie annustamisskeemist). See aitab teie ravimil võimalikult hästi toimida.

Ontruzant'i eritumisele organismist võib kuluda kuni 7 kuud. Seepärast võib teie arst otsustada jätkata teie südametegevuse kontrollimist ka pärast ravi lõppu.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka Ontruzant põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõni neist kõrvaltoimetest võib olla tõsine ja vajada haiglaravi.

Ontruzant'i infusiooni ajal võivad tekkida külmavärinad, palavik ja teised gripilaadsed sümptomid. Need on väga sagedad (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st). Teised infusiooniga seotud sümptomid on: iiveldus, oksendamine, valu, suurenenud lihaspinge ja vappumine, peavalu, pearinglus, hingamisraskused, vilistav hingamine, kõrge või madal vererõhk, südame rütmihäired (südamepekslemine, kodade laperdus või ebaregulaarne südametegevus), näo ja huulte turse, lööve ja väsimustunne. Mõned neist sümptomitest võivad olla tõsised ja on mõnel patsiendil surmaga lõppenud (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Need toimed tekivad põhiliselt esimese intravenoosse infusiooni („veeni tilgutamise“) ajal ja esimestel tundidel pärast infusiooni alustamist. Need on tavaliselt ajutised. Tervishoiutöötaja jälgib teid infusiooni ajal ja vähemalt kuus tundi pärast esimese infusiooni algust ja kaks tundi pärast

järgmiste infusioonide algust. Kõrvaltoime tekkimisel aeglustatakse või katkestatakse teie infusioon ning võidakse teie kõrvaltoimeid ravida. Sümptomite paranedes võib infusiooni jätkata.

Vahel tekivad sümptomid pärast kuue tunni möödumist infusiooni algusest. Sel juhul võtke kohe ühendust oma arstiga. Mõnikord võivad sümptomid taanduda ja hiljem uuesti halveneda.

Tõsised kõrvaltoimed

Ravi ajal Ontruzant'iga võib tekkida ka teisi kõrvaltoimeid peale infusiooniga seotud kõrvaltoimete. **Teavitage arsti või meditsiiniõde otsekohe sellest, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:**

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

Arst jälgib ravi ajal ja pärast ravi regulaarselt teie südant, kuid peate arstile kohe teatama, kui märkate mõnda eeltoodud sümptomit.

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

Ükskõik millise eeltoodud sümptomi tekkimisel pärast teie ravi Ontruzant'iga peate võtma ühendust arstiga ja ütleva, et teid on ravitud Ontruzant'iga.

Järgmisi kõrvaltoimeid võib tekkida ravi ajal Ontruzant'iga igal ajal, mitte ainult seoses infusiooniga.

Ontruzant'i väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- infektsioonid
- kõhulahtisus
- kõhukinnisus
- düspepsia (kõrvetised)
- väsimus
- nahalööve
- valu rinnus
- kõhuvalu
- liigesevalu
- vere punaliblede ja (infektsiooniga võidelda aitavate) valgeliblede vähesus, mõnikord koos palavikuga
- lihasvalu
- konjunktiviit
- silmade vesisus
- ninaverejooksud
- eritis ninast
- juuste väljalangemine
- treemor
- kuumahood
- pearinglus
- küünte häired
- kehakaalu langus
- isutus
- unetus

- maitsemuutus
- trombotsüütide vähesus veres
- verevalumid
- sõrmede ja varvaste tuimus või kipitustunne
- suu ja/või kõri punetus, turse või haavandid
- käte ja/või jalgade valu, turse, punetus või kipitus
- õhupuudus
- peavalu
- köha
- oksendamine
- iiveldus

Ontruzant'i sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):

- | | |
|-------------------------------------|---------------------------------|
| • allergilised reaktsioonid | • suu- ja nahakuivus |
| • neeluinfektsioonid | • silmade kuivus |
| • põie- ja nahainfektsioonid | • higistamine |
| • vöötohatis | • nõrkus ja haiglane enesetunne |
| • rinnapõletik | • ärevus |
| • maksapõletik | • depressioon |
| • neeruhäired | • mõtlemishäired |
| • hüpertoonia | • astma |
| (suurenenud lihastoonus või -pinge) | • kopsuinfektsioon |
| • käsivarre- ja/või säärevalu | • kopsuhäired |
| • sügelev lööve | • seljavalu |
| • unisus | • kaelavalu |
| • hemorroidid | • luuvalu |
| • sügelus | • akne |
| • jalakrambid | |

Ontruzant'i aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st):

- kurtus
- kubliline lööve
- vereinfektsioon

Ontruzant'i harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000st):

- lihasnõrkus
- kollatõbi (naha või silmade kollakaks muutumine)
- kopsupõletik või kopsukoe armistumine

Ontruzant'i kasutamisel teatatud teised kõrvaltoimed (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- vere hüübimise häired või halvenemine
- anafülaktilised reaktsioonid (tõsine allergiline reaktsioon)
- kõrge kaaliumitase
- ajuturse
- silmapõhja turse või veritsemine
- šokk
- südamepauna turse
- südamegevuse aeglustumine
- südame rütmihäired
- respiratoorne distress
- hingamispuudulikkus
- äge vedeliku kogunemine kopsudesse

- äge hingamisteede ahenemine
- vere ebanormalselt madal hapnikutase
- hingamisraskus selili lamades
- maksakahjustus/-puudulikkus
- näo, huulte ja kõri turse
- neerupuudulikkus

Raseduse ajal:

- emakas loodet ümbritseva vedeliku vähesus
- emakasisene loote kopsude arengupeatus
- emakasisene loote neerude arengupeatus

Mõningad tekkivad kõrvaltoimed võivad olla põhjustatud olemasolevast vähist. Kui saate Ontruzant'i kombinatsioonis keemiaraviga, võivad mõned kõrvaltoimed olla tingitud ka keemiaravist.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, rääkige sellest oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele.

Kõrvaltoimetest teatamine

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 teatada riikliku teavitusüsteemi vt [V lisa](#), kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ontruzant'i säilitada

Ontruzant'i säilitavad tervishoiuspetsialistid haiglas või kliinikus.

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendil ja viaali etiketil pärast „Kõlblik kuni“ või „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Avamata viaal hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
- Valmistatud lahusel mitte lasta külmuda.
- Infusioonilahused tuleb kasutada kohe pärast lahjendamist. Kui lahust ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamistingimuste ja -aja eest kasutaja ning see ei tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C.
- Ärge kasutage Ontruzant'i, kui täheldate enne manustamist osakeste sisaldumist või värvimuutust.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ontruzant sisaldab

- Toimeaine on trastuzumab. Üks viaal sisaldab kas:
 - 150 mg trastuzumabi, mis tuleb lahustada 7,2 ml süstevees või
 - 420 mg trastuzumabi, mis tuleb lahustada 20 ml süstevees.
- Saadud lahus sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi.
- Teised koostisosad on L-histidiin vesinikkloriidmonohüdraat, L-histidiin, α,α -trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 20.

Kuidas Ontruzant välja näeb ja pakendi sisu

Ontruzant on intravenoosse infusioonilahuse kontsentraadi pulber, mida turustatakse punnkorgiga klaasviaalis, mis sisaldab 150 mg või 420 mg trastuzumabi. Pulber on valge kuni helekollane pellet. Igas karbis on 1 pulbriviaal.

Müügiloa hoidja

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

Tootja

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
Hillerød, DK-3400
Taani

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
d poc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
d poc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
d poc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel.: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
d poc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@merck.com

France

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: +39 06 361911

medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: + 371 67364224

msd_lv@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: +40 21 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 5204 201

msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804 650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

Infoleht on viimati uuendatud

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

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

Hoidke seda ravimit alati kinnises originaalpakendis külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C.

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

Süsteveega (ei sisaldu pakendis) aseptiliselt manustamiskõlblikuks muudetud Ontruzant'i pulber on temperatuuril 2 °C...8 °C keemilis-füüsikaliselt stabiilne kuni 7 päeva, lahusel mitte lasta külmuda.

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

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

Aseptiline ettevalmistus, käsitsemine ja säilitamine:

Infusiooni ettevalmistamisel tuleb tagada aseptiline käitsemine. Ettevalmistus:

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

Ontruzant 150 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Ontruzant 150 mg ühe viaali sisu lahustatakse 7,2 ml süsteveega (pakendis ei sisaldu). Teiste lahustite kasutamist lahustamiseks tuleb vältida. Sellega saadakse 7,4 ml lahust kasutamiseks üksikannusena, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi. Mahu 4%-line liig tagab märgistuselt ettenähtud annuse 150 mg väljavõtmise igast viaalist.

Ontruzant 420 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Ontruzant 420 mg ühe viaali sisu lahustatakse 20 ml süsteveega (pakendis ei sisaldu). Teiste lahustite kasutamist lahustamiseks tuleb vältida. Sellega saadakse 21 ml lahust kasutamiseks üksikannusena, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi. Mahu 5%-line liig tagab märgistuselt ettenähtud annuse 420 mg väljavõtmise igast viaalist.

Ontruzant viaal		Steriilse süstevee kogus		Lõplik kontsentratsioon
150 mg viaal	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg viaal	+	20 ml	=	21 mg/ml

Aseptilise lahustamise juhised

Ontruzant'i tuleb käsitseda lahustamisel ettevaatlikult. Liigne vahu tekitamine lahustamisel või lahustatud Ontruzant'i loksutamine võib raskendada vajaliku Ontruzant'i koguse väljatõmbamist viaalist.

1) Süstida steriilset süstalt kasutades aeglaselt vajalik kogus (nagu eespool märgitud) süstevett lüofiliseeritud Ontruzant´i sisaldavasse viaali, suunates joa lüofilisaadile.

2) Lahustamise soodustamiseks keerutada viaali ettevaatlikult. MITTE LOKSUTADA.

Vähese vahu tekkimine lahustamisel on normaalne. Lasta viaalil ligikaudu 5 minutit seista. Lahustatud Ontruzant on värvitu kuni helekollane läbipaistev lahus, mis ei sisalda nähtavaid osakesi.

Valmistatud lahuse aseptilise lahjendamise juhised

Arvutage vajalik lahuse kogus:

- lähtudes küllastusannusest 4 mg trastuzumabi kehamassi 1 kg kohta või edasisest iganädalasest annusest 2 mg trastuzumabi kehamassi 1 kg kohta:

$$\text{Maht (ml)} = \frac{\text{Kehamass (kg)} \times \text{annus (küllastusannus 4 mg/kg või säilitusannus 2 mg/kg)}}{21 \text{ (mg/ml, lahustatud lahuse kontsentratsioon)}}$$

- lähtudes küllastusannusest 8 mg trastuzumabi kehamassi 1 kg kohta või edasisest iga 3 nädala järel manustatavast annusest 6 mg trastuzumabi kehamassi 1 kg kohta:

$$\text{Maht (ml)} = \frac{\text{Kehamass (kg)} \times \text{annus (küllastusannus 8 mg/kg või säilitusannus 6 mg/kg)}}{21 \text{ (mg/ml, lahustatud lahuse kontsentratsioon)}}$$

Vajalik kogus lahust tõmmatakse viaalist välja ja lisatakse polüvinüülist, polüetüleenist või polüpropüleenist infusioonikotti, mis sisaldab 250 ml 0,9% naatriumkloriidilahust. Mitte kasutada koos glükoosi sisaldavate lahustega. Lahuse segamiseks tuleb kotti ettevaatlikult ümber pöörata, et ei tekiks vahtu. Parenteraalseid lahuseid tuleb enne manustamist osakeste ja värvuse muutuse suhtes visuaalselt kontrollida.