

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trazimera 150 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
Trazimera 420 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Trazimera 150 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Üks vial sisaldab 150 mg trastuzumabi, humaniseeritud IgG1 monoklonaalset antikeha, mis on toodetud imetaja (hiina hamstri munasarja) suspendeeritud rakukultuuris ning puhastatud kromatograafiliselt, sh spetsiifiliste viiruse inaktiveerimise ja eemaldamise protseduuridega.

Trazimera 420 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Üks vial sisaldab 420 mg trastuzumabi, humaniseeritud IgG1 monoklonaalset antikeha, mis on toodetud imetaja (hiina hamstri munasarja) suspendeeritud rakukultuuris ning puhastatud kromatograafiliselt, sh spetsiifiliste viiruse inaktiveerimise ja eemaldamise protseduuridega.

Trazimera manustamiskõhlikuks muudetud lahus sisaldab 21 mg/ml trastuzumabi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber (kontsentradi pulber).

Valge lüofiliseeritud pulber või paakunud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rinnanäärmevähk

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Trazimera on näidustatud HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähi raviks täiskasvanud patsientidele:

- monoterapiiana patsientidele, kelle metastaatilist haigust on ravitud vähemalt kahe keemiaravi skeemiga. Eelnev keemiaravi peab olema sisaldanud vähemalt ühte antratsükliini ja ühte taksaani, välja arvatud juhul, kui need ravimid on patsiendile sobimatud. Hormoonretseptor-positiivsetel patsientidel peab olema ebaõnnestunud ka hormoonravi, välja arvatud juhul, kui patsiendile on see ravi sobimatu;
- kombinatsioonis paklitakseeeliga patsientidele, kes ei ole varem metastaatilise haiguse raviks keemiaravi saanud ning kellele antratsükliin ei sobi;

- kombinatsioonis dotsetakseeliga patsientidele, kes ei ole varem metastaatilise haiguse raviks keemiaravi saanud;
- kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga menopausijärgses eas hormoonretseptor-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidele, kes ei ole varem trastuzumabravi saanud.

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk

Trazimera on näidustatud HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähi raviks täiskasvanud patsientidele:

- pärast kirurgilist operatsiooni, keemiaravi (neoadjuvantne või adjuvantne) ja kiiritusravi (kui on kohaldatav) (vt lõik 5.1);
- pärast adjuvantset keemiaravi doksorubiitsiini ja tsüklofosfamiidiga kombinatsioonis paklitakseeli või dotsetakseeliga;
- kombinatsioonis adjuvantse keemiaraviga, mis sisaldab dotsetakseeli ja karboplatiini;
- kombinatsioonis neoadjuvantse keemiaraviga, millele järgneb adjuvantravi trastuzumabiga lokaalselt levinud (sh põletikulise) haiguse või > 2 cm läbimõelduga kasvajate korral (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Trazimerat võib kasutada ainult metastaatilise või varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel, kelle kasvajatel on täpse ja valideeritud analüüsiga kindlaks tehtud HER2 üleekspressioon või HER2 geeni amplifikatsioon (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Metastaatiline maovähk

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

Trazimerat võib kasutada ainult metastaatilise maovähiga patsientidel, kelle kasvajal on HER2 üleekspressioon, mille määramisel lähtutakse IHC2+ ja kinnitava SISH või FISH+ tulemusest või IHC 3+ tulemusest. Määramisel tuleb kasutada täpseid ja valideeritud analüüsimeetodeid (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

HER2 määramine enne ravi alustamist on kohustuslik (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Trazimera-ravi võib alustada ainult tsütotoksilise keemiaravi kogemusega arst (vt lõik 4.4) ja seda tohib manustada ainult tervishoiutöötaja.

Trazimera intravenoosne ravimvorm ei ole ette nähtud subkutaanseks manustamiseks ning seda tohib manustada ainult intravenoosse infusiooni teel.

Ravimi kasutusvigade vältimiseks on tähtis kontrollida viaali märgistust ja veenduda, et ettevalmistatav ja manustatav ravim oleks Trazimera (trastuzumab), mitte Kadcyła (trastuzumabemtansiin).

Annustamine

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Kolmenädalaste intervallidega raviskeem

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

Iganädalane raviskeem

Soovitatav algne küllastusannus on 4 mg/kg kehakaalu kohta. Soovitatav iganädalane säilitusannus on 2 mg/kg kehakaalu kohta, alustades üks nädal pärast küllastusannuse manustamist.

Manustamine kombinatsioonis paklitakseeli või dotsetakseeliga

Kesksetes uuringutes (H0648g, M77001) manustati paklitakseeli või dotsetakseeli trastuzumabi esimese annuse manustamisele järgneval päeval (paklitakseeli või dotsetakseeli annused: vt vastav ravimi omaduste kokkuvõtte) ja vahetult pärast trastuzumabi järgnevaid annuseid, kui patsient talus hästi eelnevat trastuzumabi annust.

Manustamine kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga

Kesksetes uuringutes (BO16216) manustati trastuzumabi ja anastrosooli esimesest päevast alates. Puudusid piirangud trastuzumabi ja anastrosooli manustamise suhtelisele ajastusele (anastrosooli või teiste aromataasi inhibiitorite annused: vt vastav ravimi omaduste kokkuvõtte).

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk

Kolmenädalaste intervallidega ja iganädalane raviskeem

Kolmenädalaste intervallidega raviskeemi korral on Trazimera soovitatav algne küllastusannus 8 mg/kg kehakaalu kohta. Trazimera soovitatav säilitusannus kolmenädalaste intervallidega on 6 mg/kg kehakaalu kohta, alustades kolm nädalat pärast küllastusannuse manustamist. Iganädalase raviskeemi korral (algne küllastusannus 4 mg/kg, millele järgneb 2 mg/kg iganädalane manustamine) manustatakse ravimit koos paklitakseeliga pärast keemiaravi doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga.

Annused manustamisel kombinatsioonis keemiaraviga vt lõik 5.1.

Metastaatiline maovähk

Kolmenädalaste intervallidega raviskeem

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

Rinnanäärmevähk ja maovähk

Ravi kestus

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

Annuse vähendamine

Kliiniliste uuringute käigus trastuzumabi annuseid ei vähendatud. Patsiendid võivad taanduvate, keemiaravist põhjustatud müelosuppressiooniperioodide ajal ravi jätkata, kuid neid tuleb sel ajal hoolikalt jälgida neutroopenia tüsistuste suhtes. Paklitakseeli, dotsetakseeli või aromataasi inhibiitori annuse vähendamine või manustamise edasilükkamine: vt vastav ravimi omaduste kokkuvõtte.

Kui vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) protsent langeb ≥ 10 punkti võrreldes ravieelsete näitajatega JA jääb seejuures alla 50%, tuleb ravi katkestada ja LVEF-i ligikaudu 3 nädala jooksul uuesti hinnata. Kui LVEF ei ole paranenud või on veelgi langenud või kui on tekkinud sümptomaatiline kongestiivne südamepuudulikkus, tuleb tõsiselt kaaluda Trazimera-ravi lõpetamist, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu individuaalsele patsiendile ületab riskid. Kõik sellised patsiendid tuleb suunata kardioloogi konsultatsioonile ning neid tuleb järelkontrollida.

Vahelejäänud annused

Kui Trazimera annuse manustamine hilineb ühe nädala või vähem, tuleb tavaline säilitusannus (iganädalane raviskeem: 2 mg/kg; kolmenädalaste intervallidega raviskeem: 6 mg/kg) manustada niipea kui võimalik. Mitte oodata järgmise plaanilise tsükli. Järgnevad säilitusannused tuleb manustada 7 päeva möödumisel (iganädalane raviskeem) või 21 päeva möödumisel (kolmenädalaste intervallidega raviskeem).

Kui Trazimera annuse manustamine hilineb üle ühe nädala, tuleb esimesel võimalusel manustada Trazimera uus küllastusannus ligikaudu 90 minuti jooksul (iganädalane raviskeem: 4 mg/kg; kolmenädalaste intervallidega raviskeem: 8 mg/kg). Trazimera järgnevad säilitusannused (iganädalane raviskeem: 2 mg/kg; kolmenädalaste intervallidega raviskeem: 6 mg/kg) tuleb manustada 7 päeva möödumisel (iganädalane raviskeem) või 21 päeva möödumisel (kolmenädalaste intervallidega raviskeem).

Patsientide erirühmad

Eakatel ja neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole sihtotstarbelisi farmakokineetika uuringuid läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetika analüüsi andmeil ei mõjuta vanus ega neerukahjustus trastuzumabi jaotumist.

Lapsed

Puudub Trazimera asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

Trazimera on intravenoosseks kasutamiseks. Küllastusannus manustatakse 90-minutilise intravenoosse infusioonina. Mitte manustada intravenoosse süste ega boolusena. Trazimera intravenoosse infusiooni peab manustama tervishoiutöötaja, kes on saanud anafülaksia raviks vajaliku ettevalmistuse, samuti peavad käepärast olema vajalikud esmaabivahendid. Patsienti tuleb vähemalt kuus tundi pärast esimese infusiooni algust ja kaks tundi pärast järgnevate infusioonide algust jälgida palaviku, külmavärinate või muude infusiooniga seotud sümptomite suhtes (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Selliste sümptomite tekkimisel võib abi olla infusiooni katkestamisest või infusioonikiiruse vähendamisest. Sümptomite leevenemisel võib infusiooni jätkata.

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

Trazimera intravenoosse ravimvormi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus trastuzumabi, hiirevalgu või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Tugev rahuoleku düspnoe, mis on tingitud kaugelearenenud pahaloomulise haiguse tüsistusest või mis vajab täiendavat hapnikravi.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimite jälgitavuse parandamiseks peab manustatud ravimi kaubanduslik nimetus ja partii number olema selgelt üles märgitud.

HER2 määramine tuleb teha erilaboris, kus on tagatud määramisprotseduuride adekvaatne valideerimine (vt lõik 5.1).

Hetkel puuduvad kliiniliste uuringute andmed ravimi taaskasutamise kohta varem trastuzumabi adjuvantravi saanud patsientidel.

Südame funktsioonihäired

Üldised kaalutlused

Trazimeraga ravitud patsientidel on suurem risk kongestiivse südamepuudulikkuse (*New Yorgi Südamearstide Assotsiatsiooni* [NYHA] II...IV klass) või asümptomaatilise südame funktsioonihäire tekkeks. Neid kõrvaltoimeid on täheldatud patsientidel, kes on saanud trastuzumabi monoterapiat või kombinatsioonis paklitakseeli või dotsetakseeliga, eriti pärast antratsükliini (doksorubitsiin või epirubitsiin) hõlmanud keemiaravi. Need võivad olla mõõdukad kuni rasked ning lõppeda surmaga (vt lõik 4.8). Lisaks peab olema ettevaatlik suurenenud kardiaalse riskiga, nt hüpertensiooni, dokumenteeritud südame isheemiatõve, kongestiivse südamepuudulikkusega, LVEF < 55% ja eakamate patsientide ravimisel.

Trazimera-ravi kandidaadid, eriti eelnevalt antratsükliini ja tsüklofosfamiidi saanud patsiendid, peavad enne ravi läbima põhjalikud südameuuringud, sh anamnees, arstlik läbivaatus, elektrokardiogramm (EKG), ehokardiogramm ja/või MUGA-uuring (*multigated acquisition scan*) või magnetresonantstomograafia. Jälgimine võib aidata tuvastada südame funktsioonihäirega patsiente. Enne ravi tehtavaid südameuuringuid tuleb ravi ajal korrata iga 3 kuu järel ja pärast ravi lõpetamist iga 6 kuu järel kuni 24 kuu möödumiseni Trazimera viimase annuse manustamisest. Enne Trazimera-ravi alustamist tuleb põhjalikult kaaluda kasu ja riski suhet.

Kõigi olemasolevate andmete populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal võib trastuzumab püsida vereringes kuni 7 kuud pärast -ravi lõpetamist (vt lõik 5.2). Patsientidel, kes saavad pärast trastuzumabravi lõpetamist antratsükliini, võib olla suurem risk südame funktsioonihäire tekkeks. Arstid peavad võimalusel hoiduma antratsükliinipõhisest ravist kuni 7 kuud pärast trastuzumabravi lõpetamist. Antratsükliinide kasutamise korral tuleb hoolikalt jälgida patsiendi südamefunktsiooni.

Patsientidele, kellel tekivad pärast ravi alustamist kardiovaskulaarsed vaevused, tuleb teha formaalne kardioloogiline läbivaatus. Kõikidel patsientidel tuleb ravi ajal jälgida südamefunktsiooni (nt iga 12 nädala järel). Jälgimine võib aidata tuvastada südame funktsioonihäirega patsiente. Patsientidel, kellel tekib asümptomaatiline südamefunktsiooni häire, võib olla kasu sagedasemast jälgimisest (nt iga 6...8 nädala järel). Kui vasaku vatsakese funktsiooni langus püsib, kuid jääb asümptomaatiliseks, peab arst kaaluma trastuzumabravi lõpetamist juhul, kui ravist ei ole olnud kliinilist kasu.

Südame funktsioonihäirega patsientidel ei ole trastuzumabravi jätkamise või taasalustamise ohutuse prospektiivseid uuringuid tehtud. Kui LVEF-i protsent langeb ≥ 10 punkti võrreldes ravieelsete näitajatega JA jääb seejuures allapoole 50%, tuleb ravi peatada ja LVEF-i mõõtmist korrata ligikaudu 3 nädala jooksul. Kui LVEF ei ole paranenud või on veelgi langenud või kui on tekkinud sümptomaatiline kongestiivne südamepuudulikkus, tuleb tõsiselt kaaluda trastuzumabravi lõpetamist, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu individuaalsele patsiendile ületab riskid. Kõik sellised patsiendid tuleb suunata kardioloogi konsultatsioonile ning neid tuleb jälgida.

Kui Trazimera-ravi ajal tekib sümptomaatiline südamepuudulikkus, tuleb seda ravida südamepuudulikkuse standardravimitega. Enamikul patsientidel, kellel tekkis kesksetes uuringutes

kongestiivne südamepuudulikkus või asümptomaatiline südame funktsioonihäire, paranes seisund kongestiivse südamepuudulikkuse standardraviga, mis sisaldas angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorit või angiotensiini retseptorite blokaatorit (ARB) ja beetablokaatorit. Enamik kardiaalsete sümptomitega patsiente, kes said trastuzumabravist kliinilist kasu, jätkasid ravi ilma lisanduvate kliiniliste südamehäireteta.

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Metastaatilise rinnanäärmevähi korral ei tohi Trazimerat manustada samaaegselt antratsükliinidega.

Metastaatilise rinnanäärmevähiga patsiente, kes on eelnevalt saanud antratsükliini, ohustab Trazimera-ravi ajal samuti südame funktsioonihäirete tekkerisk, ehkki see on väiksem kui Trazimera ja antratsükliinide samaaegsel kasutamisel.

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk

Varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel tuleb enne ravi tehtavaid südameuuringuid ravi ajal korrata iga 3 kuu järel ja pärast ravi lõpetamist iga 6 kuu järel kuni 24 kuu möödumiseni Trazimera viimase annuse manustamisest. Antratsükliiniga keemiaravi saavaid patsiente on soovitatav edasi jälgida ning see peab toimuma kord aastas kuni 5 aastat pärast Trazimera viimase annuse manustamist või kauem, kui täheldatakse LVEF-i jätkuvat langust.

Kesksetest uuringutest, kus hinnati varajases staadiumis rinnanäärmevähi adjuvant- ja neoadjuvantravi trastuzumabiga, jäeti välja patsiendid, kellel oli anamneesis müokardiinfarkt, medikamentooset ravi vajav stenokardia, anamneesis või hetkel kongestiivne südamepuudulikkus (NYHA II...IV klass), LVEF < 55%, muu kardiomüopaatia, medikamentooset ravi vajav südame rütmihäire, kliiniliselt oluline südameklapi haigus, ravile halvasti alluv hüpertensioon (siia ei kuulunud standardravile alluv hüpertensioon) või hemodünaamikat mõjutav perikardi efusioon, ning seetõttu ei saa nendele patsientidele ravi soovitada.

Adjuvantravi

Adjuvantravi ei tohi hõlmata Trazimera ja antratsükliinide kombinatsiooni samaaegset manustamist.

Varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel täheldati sümptomaatiliste ja asümptomaatiliste südamehäirete esinemissageduse suurenemist trastuzumabi manustamisel pärast antratsükliiniga tehtud keemiaravi võrreldes raviskeemiga, kus manustati dotsetakseeli ja karboplatiini (ilma antratsükliiniga). Südamehäired olid rohkem väljendunud juhul, kui trastuzumabi manustati samaaegselt taksaanidega võrreldes raviskeemiga, kus trastuzumabi manustati pärast taksaane. Olenemata raviskeemist tekkis enamik sümptomaatilisi südamehäireid esimese 18 kuu jooksul. Kolmest kesksest uuringust ühes (BCIRG006), mille järelkontrolli kestuse mediaan oli 5,5 aastat, täheldati sümptomaatiliste südamehäirete või LVEF-i häirete kumulatiivse esinemissageduse pidevat suurenemist kuni 2,37% patsientidest, kellele manustati antratsükliinravi järgselt trastuzumabi samaaegselt taksaaniga, võrreldes ligikaudu 1%-ga kahes võrdlusrühmas (antratsükliin pluss tsüklofosfamiid, millele järgnes taksaanravi; taksaan, karboplatiin ja trastuzumab).

Neljas ulatuslikus adjuvantravi uuringus tuvastatud südamehäire riskifaktorid olid kõrgem iga (> 50 aastat), ravieelselt madal LVEF (< 55%), enne või pärast paklitakseelravi alustamist, LVEF-i langus 10...15 punkti võrra ning antihüpertensiivsete ravimite eelnev või samaaegne kasutamine. Patsientidel, kes said pärast adjuvantse keemiaravi lõppu trastuzumabi, seostati südame funktsioonihäire tekkeriski enne trastuzumabravi alustamist manustatud antratsükliini suurema kumulatiivse annuse ja kehamassiindeksiga (KMI) > 25 kg/m².

Neoadjuvant-/adjuvantravi

Varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidest, kes vastavad neoadjuvant-/adjuvantravi tingimustele, tohib Trazimerat kasutada samaaegselt antratsükliinidega ainult neil, kes ei ole varem keemiaravi saanud ning ainult väikeses annuses antratsükliini sisaldavate raviskeemidega (maksimaalsed kumulatiivsed annused: doksorubitsiini 180 mg/m² või epirubitsiini 360 mg/m²).

Kui patsient on saanud neoadjuvantravina samaaegselt väikeses annuses antratsükliinide täieliku ravikuuri ja Trazimera-ravi, ei tohi pärast kirurgilist operatsiooni täiendavat tsütotoksilist keemiaravi teha. Muudel juhtudel otsustatakse täiendava tsütotoksilise keemiaravi vajadus lähtuvalt individuaalsetest teguritest.

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

Keskkes uuringus MO16432 manustati trastuzumabi koos neoadjuvantse keemiaraviga, mis hõlmas kolme doksorubiitsiini tsükli (kumulatiivne annus 180 mg/m²).

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

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

Kliiniline kogemus üle 65-aastastel patsientidel on piiratud.

Infusiooniga seotud reaktsioonid ja ülitundlikkus

Teatatud on tõsisest trastuzumabi infusiooniga seotud reaktsioonidest, sh düspnoe, hüpotensioon, vilistav hingamine, hüpertensioon, bronhospasm, supraventrikulaarne tahhüarütmia, hapnikuküllastatuse vähenemine, anafülaksia, respiratoorne distress, urtikaaria ja angioödeem (vt lõik 4.8). Nende reaktsioonide tekkeriski vähendamiseks võib kasutada premedikatsiooni. Enamik selliseid reaktsioone tekib esimese infusiooni ajal või 2,5 tunni jooksul infusiooni algusest. Infusioonireaktsiooni ilmnemisel tuleb infusioon katkestada või infusiooni kiirust vähendada ning patsienti jälgida kuni kõikide täheldatud sümptomite kadumiseni (vt lõik 4.2). Nende sümptomite raviks võib manustada analgeetikumi/antipüreetikumi (nt meperidiin või paratsetamool) või antihistamiini (nt difenhüdramiin). Enamikul patsientidel sümptomid kadusid ning neil jätkati trastuzumabi infusioonidega. Tõsiseid reaktsioone on edukalt ravitud toetavate meetmetega nagu hapnik, beeta-agonistid ja kortikosteroidid. Harvadel juhtudel on need reaktsioonid lõppenud surmaga. Surmaga lõppeva infusioonireaktsiooni tekkerisk võib olla suurenenud patsientidel, kellel esineb rahuoleku düspnoe kaugelearenenud pahaloolumulise kasvaja või kaasuvate haiguste tõttu. Seetõttu ei tohi selliseid patsiente trastuzumabiga ravida (vt lõik 4.3).

Teatatud on ka esialgselt paranemisest, millele järgnes kliinilise seisundi halvenemine, ning hilist tüüpi reaktsioonidest koos kliinilise seisundi kiire halvenemisega. Surm on saanud tundidega ja kuni ühe nädala jooksul pärast infusiooni. Väga harvadel juhtudel on infusiooniga seotud sümptomid ja pulmonaalsed reaktsioonid tekkinud rohkem kui kuus tundi pärast trastuzumabi infusiooni algust. Patsiente tuleb teavitada nende reaktsioonide nii hilise tekke võimalusest ning juhendada nende sümptomite tekkimisel arsti poole pöörduma.

Pulmonaalsed kõrvaltoimed

Trastuzumabi turuletulekujärgsel kasutamisel on teatatud rasketest pulmonaalsetest reaktsioonidest (vt lõik 4.8). Need reaktsioonid on mõnikord lõppenud surmaga. Lisaks on teatatud üksikutest interstitsiaalse kopsuhaiguse, sh kopsuinfiltraatide, ägeda respiratoorse distressi sündroomi, pneumoonia, pneumoniidi, pleuraefusiooni, respiratoorse distressi, ägeda kopsuturse ja hingamispuudulikkuse juhtudest. Interstitsiaalse kopsuhaigusega seotud riskitegurite hulka kuulub muu eelnev või samaaegne kasvavastane ravi, mis on teadaolevat seotud interstitsiaalse kopsuhaigusega, nt ravi taksaanide, gemtsitabiini ja vinorelbiiniga ning kiiritusravi. Need võivad tekkida osana infusioonireaktsioonist või olla hilise tekkega. Pulmonaalse reaktsiooni tekkerisk on suurenenud patsientidel, kellel esineb rahuoleku düspnoe kaugelearenenud pahaloolumulisel kasvaja või kaasuvate haiguste tõttu. Seetõttu ei tohi selliseid patsiente trastuzumabiga ravida (vt lõik 4.3).

Ettevaatlik peab olema pneumoniidi tekke suhtes, eelkõige samaaegset taksaanravi saavatel patsientidel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ametlikke ravimite koostoime uuringuid ei ole tehtud. Kliinilistes uuringutes ei ole trastuzumabi ja samaaegselt kasutatud ravimite vahel kliiniliselt olulisi koostoimeid täheldatud.

Trastuzumabi toime teiste antineoplastiliste ainete farmakokineetikale

HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga naistel tehtud uuringute BO15935 ja M77004 farmakokineetika andmeil ei muutunud paklitakseeli ja doksorubitsiini (ning nende põhimetaboliitide 6-a-hüdrosüülpaklitakseeli [POH] ja doksorubitsinooli [DOL]) ekspositsioon trastuzumabi toimel (8 mg/kg või 4 mg/kg intravenoosne küllastusannus, millele järgneb vastavalt 6 mg/kg intravenoosne manustamine 3-nädalaste intervallide järel või 2 mg/kg iganädalane intravenoosne manustamine). Samas võib trastuzumabi toimel suureneeda ühe doksorubitsiini metaboliidi (7-deoksü-13-dihüdro-doksorubitsinooni, D7D) üldine ekspositsioon. D7D bioaktiivsus ja selle metaboliidi sisalduse suurenemise kliiniline mõju oli ebaselge.

Andmed trastuzumabi (4 mg/kg intravenoosne küllastusannus ja 2 mg/kg intravenoosne annus nädalas) ja dotsetakseeli (60 mg/m² intravenoosne annus) ühe ravirühmaga uuringust JP16003, kus osalesid HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga Jaapani naised, viitasid võimalusele, et trastuzumabi samaaegsel manustamisel puudub toime dotsetakseeli ühekordse annuse farmakokineetikale. Uuring JP19959 oli BO18255 (TOGA) alamuuring, kus osalesid kaugelarenenud maovähiga Jaapani mees- ja naissoost patsiendid ning hinnati kapetsitabiini ja tsisplatiini farmakokineetikat nende kasutamisel koos trastuzumabiga või ilma. Selle alamuuringu tulemused näitasid, et tsisplatiini või tsisplatiini pluss trastuzumabi samaaegne kasutamine ei mõjutanud kapetsitabiini bioaktiivsete metaboliitide (nt 5-FU) ekspositsiooni. Samas täheldati samaaegsel manustamisel trastuzumabiga kapetsitabiini plasmakontsentratsiooni suurenemist ja poolväärtusaja pikendamist. Andmed viitasid ka sellele, et kapetsitabiini või kapetsitabiini pluss trastuzumabi samaaegne kasutamine ei mõjutanud tsisplatiini farmakokineetikat.

Metastaatilise või lokaalselt levinud mitteopereeritava HER2-positiivse vähiga patsientidega tehtud uuringust H4613g/GO01305 saadud farmakokineetika andmetest nähtus, et trastuzumabil puudus mõju karboplatiini farmakokineetikale.

Antineoplastiliste ainete toime trastuzumabi farmakokineetikale

Trastuzumabi monoterapia (4 mg/kg küllastusannus; 2 mg/kg iganädalaselt intravenoosselt) järgse simuleeritud seerumikontsentratsioonide võrdlemisel HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga Jaapani naistel täheldatud seerumikontsentratsioonidega (uuring JP16003) ei leitud tõendeid, et dotsetakseeli samaaegne manustamine avaldab toimet trastuzumabi farmakokineetikale.

Kahe II faasi uuringu (BO15935 ja M77004) ja ühe III faasi uuringu (H0648g) (patsiendid said samaaegset ravi trastuzumabi ja paklitakseeliga) ning kahe II faasi uuringu (W016229 ja MO16982) (trastuzumabi manustati monoterapijana) farmakokineetika andmete võrdlemisest HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga naistel nähtub, et trastuzumabi individuaalsed ja keskmised minimaalsed kontsentratsioonid seerumis varieerusid uuringute piires ja lõikes, kuid paklitakseeli samaaegne manustamine ei näinud avaldavat konkreetset toimet trastuzumabi farmakokineetikale. Uuringust M77004 (HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga naised said samaaegset ravi trastuzumabi, paklitakseeli ja doksorubitsiiniga) saadud trastuzumabi farmakokineetika andmete võrdlemisel trastuzumabi farmakokineetika andmetega uuringutest, kus trastuzumabi manustati monoterapijana (H0649g) või kombinatsioonis antratsükliini pluss tsüklofosfamiidi või paklitakseeliga (uuring H0648g), ei ilmnunud doksorubitsiini ja paklitakseeli toimet trastuzumabi farmakokineetikale.

Uuringutest H4613g/GO01305 saadud farmakokineetika andmetest nähtus, et karboplatiinil puudus toime trastuzumabi farmakokineetikale.

Anastrosooli samaaegne manustamine ei näinud trastuzumabi farmakokineetikat mõjutavat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naistele tuleb soovitada efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist Trazimera-ravi ajal ja 7 kuud pärast ravi lõppu (vt lõik 5.2).

Rasedus

Reproduktsooniuringuid on tehtud makaakidega, kellele manustati kuni 25 korda suuremaid annuseid kui inimestel kasutatavad iganädalased trastuzumabi intravenoosse ravimvormi säilitusannused 2 mg/kg. Uuringutes ei ilmnenud mingeid viiteid viljakuse pärssimisele ega lootekahjustuste tekkele. Trastuzumabi tungimist läbi platsentaarbarjääri uuriti loote arengu varases (20. kuni 50. tiinuspäeval) ja hilises (120. kuni 150. tiinuspäeval) perioodis. Ei ole teada, kas trastuzumab võib mõjutada reproduktiivsust. Loomade reproduktsooniuringute andmete alusel ei ole alati võimalik inimeste ravivastust prognoosida. Seega tuleb trastuzumabi kasutamisest raseduse ajal hoiduda, välja arvatud juhul, kui ravist oodatav kasu emale ületab võimaliku riski lootele.

Turuletulekujärgselt on trastuzumabi saavatel rasedatel naistel teatatud oligohüdramnioniga seotud loote neerude kasvu- ja/või funktsioonihäirete juhtudest, millest mõned on seotud lootele letaalse kopsude hüpoplaasiaga. Rasestunud naistele tuleb rääkida lootekahjustuse võimalusest. Kui rase naine saab ravi trastuzumabiga või kui patsient rasestub trastuzumabravi ajal või 7 kuu jooksul pärast trastuzumabi viimase annuse manustamist, on soovitatav teda hoolikalt jälgida erinevate erialaspetsialistide poolt.

Imetamine

Uuringus imetavate makaakidega, kellele manustati kuni 25 korda suuremaid annuseid kui inimestel kasutatavad iganädalased trastuzumabi intravenoosse ravimvormi säilitusannused 2 mg/kg, täheldati, et trastuzumab eritub rinnapiima. Ahvipoegade seerumis tuvastatud trastuzumabi ei seostatud sünnist kuni ühe kuu vanuseni mis tahes kasvu ja arengut mõjutate kõrvaltoimetega. Ei ole teada, kas trastuzumab eritub rinnapiima. Kuna inimese IgG1 eritub rinnapiima ja risk vastsündinule ei ole teada, ei tohi naised Trazimera-ravi ajal ja kuni 7 kuud pärast viimase annuse manustamist last rinnaga toita.

Fertiilsus

Fertiilsuse kohta andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Trazimera mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet (vt lõik 4.8). Infusiooniga seotud sümptomitega (vt lõik 4.4) patsientidele tuleb soovitada hoiduda autojuhtimisest ja masinate käsitsemisest kuni sümptomite taandumiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Trastuzumabi (intravenoosse ja subkutaanse ravimvormi) kasutamisel senini teatatud kõige raskemad ja/või sagedasemad kõrvaltoimed on muu hulgas südame funktsioonihäire, infusiooniga seotud reaktsioonid, hematotoksilisus (eriti neutroopenia), infektsioonid ja pulmonaalsed kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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 rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabelis 1 on loetletud kõrvaltoimed, millest on teatatud keskses kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt intravenoosse trastuzumabi monoterapia korral või kasutamisel kombinatsioonis keemiaraviga.

Kõik toodud kõrvaltoimed põhinevad keskses kliinilistes uuringutes täheldatud suurimal esinemissagedusel.

Tabel 1. Kõrvaltoimed, millest on teatatud keskses kliinilistes uuringutes (N = 8386) ja turuletulekujärgselt intravenoosse trastuzumabi monoterapia korral või kasutamisel kombinatsioonis keemiaraviga

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon	Väga sage
	Nasofarüngiit	Väga sage
	Neutropeeniline sepsis	Sage
	Tsüstiit	Sage
	<i>Herpes zoster</i>	Sage
	Gripp	Sage
	Sinusiit	Sage
	Nahainfektsioon	Sage
	Riniit	Sage
	Ülemiste hingamisteede infektsioon	Sage
	Kuseteede infektsioon	Sage
	Erüümpel	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
	Immuunntrombotsütopeenia	Teadmata
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Sage
	⁺ Anafülaktiline reaktsioon	Teadmata
	⁺ Anafülaktiline šokk	Teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired	Kehakaalu vähenemine / kaalulangus	Väga sage
	Anoreksia	Väga sage
	Hüperkaleemia	Teadmata
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Väga sage
	Ärevus	Sage
	Depressioon	Sage
	Mõtlemishäired	Sage

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Närvisüsteemi häired	¹ Treemor	Väga sage
	Peapööritus	Väga sage
	Peavalu	Väga sage
	Paresteesia	Väga sage
	Maitsetundlikkuse häire	Väga sage
	Perifeerne neuropaatia	Sage
	Hüpertoonია	Sage
	Somnolentsus	Sage
	Ataksia	Sage
	Parees	Harv
	Ajuturse	Teadmata
	Silma kahjustused	Konjunktiviit
Suurenenud pisaraeritus		Väga sage
Kuivsilmsus		Sage
Papillödeem		Teadmata
Võrkkesta verevalum		Teadmata
Kõrva ja labürindi kahjustused	Kurtus	Aeg-ajalt
Südame häired	¹ Vererõhu langus	Väga sage
	¹ Vererõhu tõus	Väga sage
	¹ Ebakorrapärane südametegevus	Väga sage
	¹ Südamepekslemine	Väga sage
	¹ Laperdus	Väga sage
	Väljutusfraktsiooni langus*	Väga sage
	⁺ Südamepuudulikkus (kongestiivne)	Sage
	⁺¹ Supraventrikulaarne tahhüarütmia	Sage
	Kardiomiopaatia	Sage
	Perikardi efusioon	Aeg-ajalt
	Kardiogeenne šokk	Teadmata
	Perikardiit	Teadmata
	Bradükardia	Teadmata
	Galopprütmi esinemine	Teadmata
	Vaskulaarsed häired	Kuumahood
⁺¹ Hüpotensioon		Sage
Vasodilatsioon		Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	⁺¹ Vilisev hingamine	Väga sage
	⁺ Hingeldus	Väga sage
	Köha	Väga sage
	Ninaverejooks	Väga sage
	Rinorröa	Väga sage
	⁺ Pneumoonia	Sage
	Astma	Sage
	Kopsukahjustus	Sage
	⁺ Pleuraefusioon	Sage
	Pneumoniit	Harv
	⁺ Kopsufibroos	Teadmata
	⁺ Respiratoorne distress	Teadmata
	⁺ Hingamispuudulikkus	Teadmata
	⁺ Kopsuinfiltraadid	Teadmata
	⁺ Äge kopsuturse	Teadmata
	⁺ Äge respiratoorse distressi sündroom	Teadmata
	⁺ Bronhospasm	Teadmata
	⁺ Hüpoksia	Teadmata
	⁺ Hapnikuküllastatuse vähenemine	Teadmata
	Kõriturse	Teadmata

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
	Ortopnoe	Teadmata
	Kopsuturse	Teadmata
	Interstitsiaalne kopsuhaigus	Teadmata
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage
	Oksendamine	Väga sage
	Iiveldus	Väga sage
	¹ Huulte turse	Väga sage
	Kõhuvalu	Väga sage
	Düspepsia	Väga sage
	Kõhukinnisus	Väga sage
	Stomatiit	Väga sage
	Hemorroidid	Sage
	Suukuivus	Sage
Maksa ja sapiteede häired	Hepatotsellulaarne kahjustus	Sage
	Hepatiit	Sage
	Maksa valulikkus	Sage
	Ikterus	Harv
	Maksapuudulikkus	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Erüteem	Väga sage
	Nahalööve	Väga sage
	¹ Näo turse	Väga sage
	Alopeetsia	Väga sage
	Küünekahjustus	Väga sage
	Palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom	Väga sage
	Akne	Sage
	Kuiv nahk	Sage
	Täppverevalum	Sage
	Liighigistamine	Sage
	Makulopapulaarne lööve	Sage
	Sügelus	Sage
	Küünte murdumine	Sage
	Dermatiit	Sage
	Urtikaaria	Aeg-ajalt
	Angioödeem	Teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Artralgia	Väga sage
	¹ Lihasepinge	Väga sage
	Müalgia	Väga sage
	Artriit	Sage
	Seljavalu	Sage
	Luuvalu	Sage
	Lihasespasmid	Sage
	Kaelavalu	Sage
	Valu jäsemetes	Sage
Neerude ja kuseteede häired	Neerude häire	Sage
	Membranoosne glomerulonefriit	Teadmata
	Glomerulonefropaatia	Teadmata
	Neerupuudulikkus	Teadmata
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid	Oligohüdrarnion	Teadmata
	Neerude hüpoplaasia	Teadmata
	Kopsude hüpoplaasia	Teadmata
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Rinnapõletik/mastiit	Sage

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia	Väga sage
	Rindkerevalu	Väga sage
	Külmavärinad	Väga sage
	Väsimus	Väga sage
	Gripitaolised sümptomid	Väga sage
	Infusiooniga seotud reaktsioon	Väga sage
	Valu	Väga sage
	Palavik	Väga sage
	Limaskestapõletik	Väga sage
	Perifeersed tursed	Väga sage
	Halb enesetunne	Sage
	Turse	Sage
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Kontusioon	Sage

⁺ Tähistab kõrvaltoimeid, millest on teatatud seoses surmlõppega.

¹ Tähistab kõrvaltoimeid, millest on teatatud enamjaolt seoses infusiooniga seotud reaktsioonidega. Nende täpsed esinemissagedused on teadmata.

* Tähteldatud kombineerimisel taksaanidega pärast ravi antratsükliinidega.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Südame funktsioonihäire

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

Kolmes keskses kliinilises uuringus, kus trastuzumabi adjuvantravi manustati kombinatsiooniks keemiaraviga, oli 3./4. astme südame funktsioonihäirete (eriti sümptomaatilise kongestiivse südamepuudulikkuse) esinemissagedus sarnane patsientidel, kes said ainult keemiaravi (st ei saanud trastuzumabi), ning patsientidel, kellele manustati trastuzumabi pärast taksaani (0,3...0,4%). Esinemissagedus oli suurim patsientidel, kellele manustati trastuzumabi samaaegselt taksaaniga (2,0%). Neoadjuvantravi korral on trastuzumabi ja väikeseannuselise antratsükliini raviskeemi samaaegse kasutamise kogemus piiratud (vt lõik 4.4).

Kui trastuzumabi manustati pärast adjuvantravi lõppu, täheldati pärast 12-kuulise mediaankestusega järelkontrolli 0,6%-l üheaastase kestusega ravi rühma patsientidest NYHA III...IV klassi südamepuudulikkust. Uuringus BO16348 oli 8-aastase mediaankestusega järelkontrolli järel raske südame paispuudulikkuse (NYHA III ja IV klass) esinemissagedus üheaastase trastuzumabravi rühmas 0,8% ning kerge sümptomaatilise ja asümptomaatilise vasaku vatsakese funktsioonihäire esinemissagedus 4,6%.

Raske südame paispuudulikkuse (määratletud kui vähemalt kahe järjestikuse LVEF-i väärtus $\geq 50\%$ pärast viimast episoodi) taandumist täheldati 71,4%-l trastuzumabiga ravitud patsientidest. Kerge sümptomaatilise ja asümptomaatilise vasaku vatsakese düsfunktsiooni taandumist täheldati 79,5%-l patsientidest. Ligikaudu 17% südame funktsioonihäirega seotud juhtudest tekkisid pärast trastuzumabravi lõppu.

Kesksetes uuringutes, kus hinnati intravenoosse trastuzumabi kasutamist metastaatiliste haiguste ravis, jäi südame funktsioonihäirete esinemissagedus vahemikku 9...12%, kui trastuzumabi kombineeriti paklitakseeliga, võrreldes 1...4%-ga paklitakseeli monoterapiaga korral. Trastuzumabi monoterapiaga korral oli esinemissagedus 6...9%. Südame funktsioonihäireid täheldati kõige sagedamini patsientidel, kes said trastuzumabi koos antratsükliini/tsüklofosfamidiiga (27%), ning see oli märkimisväärselt suurem kui ainult antratsükliini/tsüklofosfamidi kasutamisel (7...10%). Järgnevas südamefunktsiooni jälgimise tuleviku-uuringus oli sümptomaatilise kongestiivse südamepuudulikkuse esinemissagedus

trastuzumabi ja dotsetakseeli saanud patsientidel 2,2% võrreldes 0%-ga dotsetakseeli monoterapia kasutamisel. Enamikul patsientidel (79%), kellel tekkis nendes uuringutes südame funktsioonihäire, paranes südamepuudulikkus pärast standardravi.

Infusiooniga seotud reaktsioonid, allergilist laadi reaktsioonid ja ülitundlikkus

Metastaatilise haiguse korral tekib mingit tüüpi infusiooniga seotud reaktsioon hinnanguliselt ligikaudu 40%-l trastuzumabiga ravitud patsientidest. Samas on enamik infusiooniga seotud reaktsioone kerge kuni keskmise raskusega (NCI-CTC hindamissüsteem) ning ilmneb üldjuhul ravi alguses, st esimese, teise ja kolmanda infusiooni ajal; järgnevate infusioonide korral esinemissagedus väheneb. Reaktsioonid on muu hulgas külmavärinad, palavik, hingeldus, hüpotensioon, vilistav hingamine, bronhospasm, tahhükardia, hapnikuküllastatuse vähenemine, respiratoorne distress, lööve, iiveldus, oksendamine ja peavalu (vt lõik 4.4). Erineva raskusega reaktsioonide esinemissagedus erines uuringute lõikes olenevalt näidustusest, andmete kogumise meetodikast ja sellest, kas trastuzumabi manustati koos keemiaraviga või monoterapiana.

Rasked anafülaktilised reaktsioonid, mis vajavad viivitamatut täiendavat sekkumist ja mida on seostatud surmlõppega, tekivad üldjuhul trastuzumabi esimese või teise infusiooni ajal (vt lõik 4.4).

Üksikutel juhtudel on täheldatud anafülaktoidseid reaktsioone.

Hematotoksilisus

Febriilset neutropeeniat, leukopeeniat, aneemiat, trombotsütopeeniat ja neutropeeniat esines väga sageli. Hüpoprotrombineemia esinemissagedus on teadmata. Kui trastuzumabi manustatakse koos dotsetakseeliga pärast antratsükliinravi, võib neutropeenia tekkerisk veidi suurenedada.

Pulmonaalsed kõrvaltoimed

Trastuzumabi kasutamisega seoses võivad tekkida rasked pulmonaalsed kõrvaltoimed, mida on seostatud surmlõppega. Need on muu hulgas, kuid mitte ainult, kopsuinfiltraadid, äge respiratoorse distressi sündroom, pneumoonia, pneumoniit, pleuraefusioon, respiratoorne distress, äge kopsuturse ja hingamispuudulikkus (vt lõik 4.4).

Üksikasjalikud andmed riski minimeerimise meetmete kohta, mis on kooskõlas ELi riskijuhtimiskavaga, on toodud lõigus 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“.

Immunogeensus

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

Nende antikehade kliiniline tähtsus on teadmata. Trastuzumabivastaste antikehade esinemine ei mõjutanud ebasoodsalt trastuzumabi intravenoosse ravimvormi farmakokineetikat, efektiivsust (määrati patoloogilise täieliku ravivastuse ning juhtudeta elulemuse järgi) ega ohutust (määrati manustamisega seotud kõrvaltoimete esinemise järgi).

Trastuzumabi kasutamise kohta maovähi ravis immunogeensussega seotud andmed puuduvad.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

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

Trastuzumab on inimese epidermaalse kasvufaktori retseptori 2 (HER2) vastane rekombinantne inimesele omaseks muudetud IgG1-tüüpi monoklonaalne antikeha. HER2 üleekspressiooni on täheldatud 20...30% esmase rinnanäärmevähi juhtudest. Uuringutes, kus hinnati HER2-positiivsuse esinemissagedust maovähi korral ja kus kasutati immunohistokeemilist meetodit (IHC) ja fluorestsents *in situ* hübriidatsiooni (FISH) või kromogeenset *in situ* hübriidatsiooni (CISH), täheldati HER2-positiivsuse ulatuslikku varieeruvust, mis jäi IHC korral vahemikku 6,8...34,0% ja FISH-i korral vahemikku 7,1...42,6%. Uuringud on näidanud, et rinnanäärmevähiga patsientidel, kelle kasvaja esineb HER2 üleekspressioon, on haigusevaba elulemus lühem kui patsientidel, kellel puudub kasvaja HER2 üleekspressioon. Retseptori ekstratsellulaarne domeen (ECD, p105) eraldub verre ja on määratav seerumist.

Toimemehhanism

Trastuzumab seondub suure affiinsuse ja spetsiifilisusega alamdomeeniga IV, mis on HER2 ekstratsellulaarse domeeniga külgnev membraani regioon. Trastuzumabi seondumine HER2-ga inhibeerib ligandist sõltumatuid HER2 signaaliradasid ja takistab selle ekstratsellulaarse domeeni (HER2 aktiveerimismehhanismi) proteolüütilist lõhustamist. Selle tulemusena inhibeeris trastuzumab nii *in vitro* uuringutes kui ka loomkatsetes HER2 üleekspressiooniga inimese kasvajakude proliferatsiooni. Lisaks on trastuzumab antikehast sõltuva rakulise tsütotoksilisuse tugev mediaator. *In vitro* näidati, et trastuzumabi vahendatud antikehast sõltuv rakuline tsütotoksilisus toimib eelistatult HER2 üleekspressiooniga kasvajakudedele võrreldes kasvajakudega, kus HER2 üleekspressioon puudub.

HER2 üleekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni tuvastamine

HER2 üleekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni tuvastamine rinnanäärmevähi korral
Trastuzumabi võib kasutada ainult neil patsientidel, kelle kasvaja esineb HER2 üleekspressioon või HER2 geeni amplifikatsioon, mille kindlaks tegemisel on kasutatud täpset ja valideeritud analüüsi. HER2 üleekspressiooni tuleb määrata fikseeritud kasvajakõikudel immunohistokeemilisel (IHC) meetodil (vt lõik 4.4). HER2 geeni amplifikatsiooni tuleb määrata fikseeritud kasvajakõikudel fluorestsents *in situ* hübriidatsiooni (FISH) või kromogeense *in situ* hübriidatsiooni (CISH) meetodil. Trazimera-ravi sobivatel kandidaatidel on tugev HER2 üleekspressioon, mida kinnitab IHC skoor 3+ või positiivne FISH- või CISH-analüüsi tulemus.

Täpsete ja korratavate tulemuste tagamiseks tuleb analüüse teha akrediteeritud laboris, milles on tagatud valideeritud analüüsimisprotseduurid.

Soovitav punktisüsteem IHC värvuse muutuse hindamiseks on toodud tabelis 2.

Tabel 2. Soovitav punktisüsteem IHC värvuse muutuse hindamiseks rinnavähi korral

Skoor	Värvuse muutuse kirjeldus	HER2 üleekspressiooni hinnang
0	Värvuse muutust ei ole või < 10% kasvajakudest esineb rakumembraani värvuse muutus.	Negatiivne
1+	Nõrk/vaevalt märgatav rakumembraani värvuse muutus > 10% kasvajakudest. Rakumembraanid on ainult osaliselt värvust muutnud.	Negatiivne
2+	Nõrk kuni mõõdukas täielik rakumembraani värvuse muutus > 10% kasvajakudest.	Ebamäärane
3+	Tugev täielik rakumembraani värvuse muutus > 10% kasvajakudest.	Positiivne

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

CISH loetakse üldjuhul positiivseks, kui enam kui 50% kasvajakudest on ühes tuumas üle 5 HER2 geeni koopia.

Põhjalikud juhised analüüsi tegemise ja tõlgendamise kohta leiab valideeritud FISH- ja CISH-analüüsi pakendi infolehest. Kohaldada võivad ka HER2 määramise ametlikud soovitusel.

Mis tahes muu HER2 proteiini või geeniekspressiooni hindamiseks kasutatava meetodi korral tuleb analüüsi teha ainult laborites, kus tagatakse valideeritud meetodite adekvaatne ja kaasaja nõuetele vastav kasutamine. Need meetodid peavad kindlasti olema piisavalt täpsed, et demonstreerida HER2 üleekspressiooni ning eristada mõõduka (skoor 2+) ja tugeva (skoor 3+) HER2 üleekspressiooni vahel.

HER2 üleekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni tuvastamine maovähi korral

HER2 üleekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni tuvastamiseks võib kasutada ainult täpset ja valideeritud analüüsi. Esimene soovitatav analüüsimeetod on IHC ning juhtudel, kui on vaja hinnata ka HER2 geeni amplifikatsiooni, tuleb kasutada kas hõbedaga rikastatud *in situ* hübriidatsiooni (*silver-enhanced in situ hybridization*, SISH) või FISH-meetodit. Kasvaja histoloogia ja morfoloogia paralleelseks hindamiseks on siiski soovitatav kasutada SISH-meetodit. Määramismeetodite valideerimiseks ning täpsete ja korratavate tulemuste tagamiseks tuleb HER2 analüüsi teha laboris, kus töötab vastava väljaõppe saanud personal. Täielikud juhised analüüsi tegemise ja tulemuste tõlgendamise kohta on toodud kasutatava HER2 analüüsi kasutusjuhendis.

Uuringusse TOGA (BO18255) kaasati HER2-positiivsed patsiendid, kelle kasvaja oli IHC3+ või FISH-positiivne. Kliinilise uuringu tulemuste põhjal piirdus kasulik toime patsientidega, kellel oli suurim HER2 valgu üleekspressioon, mida väljendas kas IHC skoor 3+ või IHC skoor 2+ koos positiivse FISH-analüüsi tulemusega.

Meetodite võrdlemise uuringus (uuring D008548) täheldati olulist vastavust (> 95%) SISH- ja FISH-meetodi kasutamisel HER2 geeni amplifikatsiooni tuvastamisel maovähiga patsientidel.

HER2 üleekspressiooni tuvastamiseks tuleb kasutada fikseeritud kasvajakude immuunhistokeemia (IHC) meetodit. HER2 geeni amplifikatsiooni tuvastamiseks tuleb kasutada *in situ* hübriidatsiooni, kus fikseeritud kasvajakudele rakendatakse kas SISH- või FISH-meetodit.

Soovitav hindamissüsteem IHC värvuse muutuse hindamiseks on toodud tabelis 3.

Tabel 3. Soovitav hindamissüsteem IHC värvuse muutuse hindamiseks maovähi korral

Skoor	Operatsiooni käigus võetud proov - värvuse muutuse kirjeldus	Biopsia proov - värvuse muutuse kirjeldus	HER2 üleekspressiooni hinnang
0	Värvuse muutust ei ole või < 10% kasvajarakkudest esineb rakumembraani värvuse muutus.	Puudub värvuse muutus või membraani värvuse muutus kõikides kasvajarakkudes.	Negatiivne
1+	Nõrk/vaevalt märgatav rakumembraani värvuse muutus $\geq 10\%$ kasvajarakkudest. Rakumembraanid on ainult osaliselt värvust muutnud.	Kasvajarakkude kogumis nõrk/vaevalt märgatav rakumembraani värvuse muutus olenemata värvitud kasvajarakkude osakaalust.	Negatiivne
2+	Nõrk kuni mõõdukas täielik, basolateraalne või lateraalne rakumembraani värvuse muutus $\geq 10\%$ kasvajarakkudest.	Kasvajarakkude kogumis nõrk kuni mõõdukas täielik, basolateraalne või lateraalne rakumembraani värvuse muutus olenemata värvitud kasvajarakkude osakaalust.	Ebamäärane
3+	Tugev täielik, basolateraalne või lateraalne rakumembraani värvuse muutus $\geq 10\%$ kasvajarakkudest.	Kasvajarakkude kogumis tugev täielik, basolateraalne või lateraalne rakumembraani värvuse muutus olenemata värvitud kasvajarakkude osakaalust.	Positiivne

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Trastuzumabi on kliinilistes uuringutes kasutatud monoteraapiana metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidel, kelle kasvajas esineb HER2 üleekspressioon ja kelle metastaatiline haiguse ei ole allunud ühele või enamale keemiaraviskeemile (ainult trastuzumab).

Trastuzumabi on kasutatud ka kombinatsioonis paklitakseeli või dotsetakseeliga nende patsientide raviks, kelle metastaatilist haigust ei ole varem keemiaraviga ravitud. Eelnevalt antratsükliinipõhist adjuvantset keemiaravi saanud patsiente raviti paklitakseeliga (175 mg/m^2 infundeerituna 3 tunni jooksul) koos trastuzumabiga või ilma. Kesktes uuringus, kus dotsetakseeli (100 mg/m^2 infundeerituna 1 tunni jooksul) manustati koos trastuzumabiga või ilma, oli 60% patsientidest eelnevalt saanud antratsükliinipõhist adjuvantset keemiaravi. Patsiente raviti trastuzumabiga kuni haiguse progresseerumiseni.

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

Patsientide sobivust suurematesse trastuzumabi monoteraapia ja trastuzumabi pluss paklitakseeli kliinilistesse uuringutesse kaasamiseks hinnati nende HER2 üleekspressiooni järgi. HER2 tuvastamiseks kasutati fikseeritud rinnanäärmevähki koe immunohistokeemilist värvimist ning hiire monoklonaalseid antikehi CB11 ja 4D5. Koed fikseeriti formaliinis või Bouin'i fiksaatoriga. Kesklaboris korraldatud uuringuravimi kliinilisel analüüsimisel kasutati skaalat 0...3+. Uuringusse kaasati patsiendid, kelle kasvajarakkude värvumise skoor oli 2+ või 3+. Patsiente, kelle kasvajarakkude värvumise skoor oli 0 või 1+, uuringusse ei kaasatud. Enam kui 70%-l kaasatud

patsientidest üleekspressiooni skoor +3. Andmete põhjal võib oletada, et ravitulemus on parem patsientidel, kellel HER2 üleekspressioon on suurem (3+).

Kesktes uuringus, kus dotsetakseeli manustati koos trastuzumabiga või ilma, oli põhiline meetod HER2-positiivsuse tuvastamiseks immuunhistokeemia. Vähestel patsientidel kasutati fluorestsents *in situ* hübriidisatsiooni (FISH). 87% sellesse uuringusse registreerunud patsientidest oli kasvaja IHC skoor 3+ ja 95% oli IHC skoor 3+ ja/või FISH-positiivne.

Iganädalane annustamine metastaatilise rinnanäärmevähi korral

Tabelis 4 on toodud monoteeraapia ja kombinatsioonravi efektiivsuse tulemuste kokkuvõte.

Tabel 4. Monoteeraapia ja kombinatsioonravi uuringute efektiivsuse tulemused

Näitaja	Monoteeraapia	Kombinatsioonravi			
	Trastuzumab ¹ N = 172	Trastuzumab + paklitakseel ² N = 68	Paklitakseel ² N = 77	Trastuzumab + dotsetakseel ³ N = 92	Dotsetakseel ³ N = 94
Ravivastuse määr (95% CI)	18% (13...25)	49% (36...61)	17% (9...27)	61% (50...71)	34% (25...45)
Ravivastusekestuse mediaan (kuudes) (95% CI)	9,1 (5,6...10,3)	8,3 (7,3...8,8)	4,6 (3,7...7,4)	11,7 (9,3...15,0)	5,7 (4,6...7,6)
AP mediaan (kuudes) (95% CI)	3,2 (2,6...3,5)	7,1 (6,2...12,0)	3,0 (2,0...4,4)	11,7 (9,2...13,5)	6,1 (5,4...7,2)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% CI)	16,4 (12,3... ne)	24,8 (18,6...33,7)	17,9 (11,2...23,8)	31,2 (27,3...40,8)	22,74 (19,1...30,8)

AP = aeg progresseerumiseni; „ne” näitab, et tulemust ei saa hinnata või ei ole veel määratud.

¹ Uuring H0649g: IHC3+ patsientide alarühm

² Uuring H0648g: IHC3+ patsientide alarühm

³ Uuring M77001: Kõik analüüsid (ravikavatsuslik), 24 kuu tulemused

Kombinatsioonravi trastuzumabi ja anastrosooliga

Trastuzumabi on uuritud kombinatsioonis anastrosooliga HER2 üleekspressiooniga, hormoonretseptor (st östrogeenretseptor ja/või progesteronretseptor) positiivse metastaatilise rinnanäärmevähi menopausijärgses eas patsientide esmaavaliku ravis. Progressioonivaba elulemus kahekordistus trastuzumabi pluss anastrosooli rühmas võrreldes anastrosooli monoteeraapiaga (4,8 kuud vs. 2,4 kuud). Kombinatsioonravi oli efektiivsem ka järgmiste näitajate võrdluses: üldine ravivastus (16,5% vs. 6,7%); kliinilise paranemise määr (42,7% vs. 27,9%); aeg haiguse progresseerumiseni (4,8 kuud vs. 2,4 kuud). Ravivastuse saabumise aja ja kestuse osas uuringurühmade vahel erinevusi ei täheldatud. Üldise elulemuse mediaan pikenes kombinatsioonravi saanud patsientidel 4,6 kuu võrra. Erinevus ei olnud statistiliselt oluline, kuid siiski läksid enam kui pooled anastrosooli monoteeraapiat saanud patsientidest pärast haiguse progresseerumist üle trastuzumabiga raviskeemile.

Annustamine kolmenädalaste intervallidega metastaatilise rinnanäärmevähi korral

Mittevõrdlevate monoteeraapia ja kombinatsioonravi uuringute efektiivsuse tulemuste kokkuvõte on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. Mittevõrdlevate monoteeraapia ja kombinatsioonravi uuringute efektiivsuse tulemused

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

AP = aeg progresseerumiseni; „ne” näitab, et tulemust ei saa hinnata või ei ole veel määratud.

1 Uuring WO16229: küllastusannus 8 mg/kg, seejärel 6 mg/kg iga 3 nädala järel

2 Uuring MO16982: küllastusannus 6 mg/kg nädalas 3 nädala jooksul; seejärel 6 mg/kg iga 3 nädala järel

3 Uuring BO15935

4 Uuring MO16419

Haiguse progresseerumise paikmed

Trastuzumabi ja paklitakseeli kombinatsiooniga ravitud patsientidel esines haiguse progresseerumist märkimisväärselt harvem kui neil, keda raviti ainult paklitakseeliga (21,8% vs. 45,7%; $p = 0,004$).

Trastuzumabi ja paklitakseeliga ravitud patsientidel esines haiguse progresseerumist kesknärvisüsteemis sagedamini kui ainult paklitakseeli saanutel (12,6% vs. 6,5%; $p = 0,377$).

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk (adjuvantravi)

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk on määratletud kui metastaasideta esmane invasiivne rinnanäärme kartsinoom. Trastuzumabi kasutamist adjuvantravina uuriti neljas mahukas mitmekeskuselises randomiseeritud uuringus.

- Uuringu BO16348 eesmärk oli võrrelda ühe ja kahe aasta jooksul, manustatuna iga kolme nädala järel manustatud trastuzumabravi ning ravivaba vaatlust HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel pärast operatsiooni, keemiaravi ja kiiritusravi (kui on kohaldatav). Lisaks võrreldi kaks aastat kestnud trastuzumabravi üks aasta kestnud trastuzumabraviga. Trastuzumabirühma määratud patsiendid said küllastusannusena 8 mg/kg, seejärel 6 mg/kg iga kolme nädala järel kas ühe või kahe aasta jooksul.
- Koondanalüüsiga uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 eesmärk oli uurida kliinilist kasu trastuzumabravi kombineerimisel paklitakseeliga pärast antratsükliini ja tsüklofosfamidi (*anthracycline-cyclophosphamide*, AC) keemiaravi; lisaks sellele hinnati NCCTG N9831 uuringus ka trastuzumabi manustamist pärast AC→P keemiaravi HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidele pärast operatsiooni.
- Uuringu BCIRG 006 eesmärk oli uurida trastuzumabravi kombineerimist dotsetakseeliga kas pärast AC keemiaravi või kombinatsioonis dotsetakseeli ja karboplatiiniga HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel pärast operatsiooni.

Uuringus HERA piirdus varajases staadiumis rinnanäärmevähi määratlus opereeritava esmase invasiivse rinnanäärme adenokartsinoomiga, mille läbimõõt oli vähemalt 1 cm, kaenlaaluste lümfisõlmede haaratusega või ilma.

Uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 koondanalüüsis piirdus varajases staadiumis rinnanäärmevähi määratlus opereeritava suure riskiga rinnanäärmevähiga, mis oli HER2-positiivne ja kaenlaaluste lümfisõlmede haaratusega või HER2-positiivne ja suure riski tunnustega, kuid

lümfisõlmede haaratuseta (kasvaja suurus > 1 cm ja östrogeenretseptor-negatiivne või kasvaja suurus > 2 cm olenemata hormonaalsest staatuset).

Uuringus BCIRG 006 määratleti HER2-positiivset varajases staadiumis rinnanäärmevähki kui lümfisõlmede haaratusega vähki või suure riskiga lümfisõlmede haaratuseta (pN0) vähki, mille korral 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 efektiivsuse tulemuste kokkuvõtte pärast 12-kuulist* ja 8-aastast** järelkontrolli (mediaanaeg) on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. Efektiivsuse tulemused uuringust BO16348

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

* üks aasta kestnud ravi vs. vaatluse esmane ühine tulemusnäitaja (haigusvaba elulemus) vastas ettemääratud statistilisele piirmäärale.

** Lõppanalüüs (sh 52% vaatlusrühma patsientide üleminek trastuzumabravile).

*** Valimi üldsuuruses on näha erinevusi, kuna lõpptähtaja järgselt randomiseeriti 12-kuulise mediaanajaga järelkontrolli analüüsimiseks väike arv patsiente.

Üks aasta kestnud trastuzumabravi ja ravivaba vaatluse võrdluses ületasid vaheanalüüsis efektiivsuse tulemused ettemääratud statistilise piiri. 12-kuulise mediaanajaga järelkontrolli järel oli haigusvaba elulemuse riskitiheduse suhe (HR) 0,54 (95% CI 0,44...0,67), mis on 2-aastase elulemuse korral tõlgendatav kui absoluutne kasu ning tähendab 7,6-protsendilist erinevust (85,8% vs. 78,2%) trastuzumabirühma kasuks.

Lõplik analüüs tehti pärast 8-aastase mediaanajaga järelkontrolli, milles näidati, et üks aasta kestnud trastuzumabravi on seotud 24%-lise riski vähenemisega võrreldes ravivaba vaatlusrühmaga (HR = 0,76; 95% CI 0,67...0,86). See on tõlgendatav kui absoluutne kasu, mis 8-aastase elulemuse korral tähendab 6,4-protsendilist erinevust üks aasta kestnud trastuzumabravi kasuks.

Selles lõppanalüüsis ei näidanud trastuzumabravi pikendamine 2 aastani lisakasu võrreldes üks aasta kestva raviga [haigusvaba elulemuse 2 aasta vs. 1 aasta riskitiheduse suhe ravikavatsuslikus populatsioonis oli 0,99 (95% CI 0,87; 1,13), p-väärtus = 0,90 ja üldise elulemuse riskitiheduse suhe = 0,98 (0,83; 1,15), p-väärtus = 0,78]. Asümptomaatilise südame funktsioonihäire esinemissagedus oli 2 aastat kestnud ravi rühmas suurenenud (8,1% vs. 4,6% üks aasta kestnud ravi rühmas). Kaks aastat kestnud ravi rühmas tekkis rohkematel patsientidel vähemalt üks 3. või 4. astme kõrvaltoime (20,4%) kui üks aasta kestnud ravi rühmas (16,3%).

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

Doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidi manustati samaaegselt järgmiselt:

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

Paklitakseeli kombinatsioonis trastuzumabiga manustati järgmiselt:

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

Tabelis 7 on toodud kokkuvõtte uuringute NSABP B-31 ja NCCTG 9831 koondanalüüsi efektiivsuse tulemustest haigusvaba elulemuse lõpliku analüüsi* ajal. Järelkontrolli mediaankestus oli AC→P rühma patsientidel 1,8 aastat ja AC→PH rühma patsientidel 2,0 aastat.

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

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

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

* Järelkontrolli kestuse mediaanväärtused AC→P rühma patsientidel 1,8 aastat ja AC→PH rühma patsientidel 2,0 aastat.

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

Esmase tulemusnäitaja (haigusvaba elulemus) osas viis trastuzumabi lisamine paklitakseeli keemiaravile haiguse retsidiveerumise riski 52%-lise vähenemiseni. Riskitiheduse suhe on tõlgendatav kui absoluutne kasu, mis 3--aastase haigusvaba elulemuse korral tähendab 11,8%-list erinevust (87,2% vs. 75,4%) AC→PH (trastuzumabi) rühma kasuks.

Ohutusandmete uuendamise ajal pärast 3,5...3,8 aastase mediaankestusega järelkontrolli kinnitab haigusvaba elulemuse analüüs uuesti haigusvaba elulemuse lõplikus analüüsis näidatud kasu suurust.

Hoolimata kontrollrühmas osalenute üleminekust trastuzumabirühma, viis trastuzumabi lisamine paklitakseeli keemiaravile haiguse retsidiveerumise riski 52%-lise vähenemiseni. Trastuzumabi lisamine paklitakseeli keemiaravile vähendas ka surma riski 37%.

Uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 koondanalüüsi andmetel põhinev üldise elulemuse ettemääratud lõplik analüüs tehti pärast 707 surmajuhtumit (järelkontrolli kestuse mediaan 8,3 aastat AC→PH rühmas). AC→PH ravi tulemusel paranes üldine elulemus AC→P raviga võrreldes statistiliselt olulisel määral (stratifitseeritud riskitiheduse suhe [HR] = 0,64; 95% CI [0,55; 0,74]; logaritmilise astaktesti p-väärtus < 0,0001). 8 aasta möödudes oli elulemuse määr AC→PH rühmas hinnanguliselt 86,9% ja AC→P rühmas 79,4%; absoluutne kasu 7,4% (95% CI 4,9%, 10,0%). Tabelis 8 on toodud uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 koondanalüüsil põhinevad lõplikud üldise elulemuse tulemused.

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

Näitaja	AC→P (N = 2032)	AC→PII (N = 2031)	p-väärtus vs. AC→P	Riskitiheduse suhe vs. AC→P (95% CI)
Surm (üldise elulemuse näitaja) Näitajaga patsientide arv (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

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

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

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

Dotsetakseeli manustati järgmiselt:

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

või

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

millele järgnes:

– karboplatiin - AUC sihtväärtusel = 6 mg/ml/min, manustatuna intravenoosse infusioonina 30...60 minuti jooksul, mida korratakse iga 3 nädala järel kokku 6 tsükli jooksul.

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

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

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

Näitaja	AC→D (n = 1073)	AC→DII (n = 1074)	Riskitiheduse suhe vs. AC→D (95% CI) p-väärtus
Haigusvaba elulemus Näitajaga patsientide arv	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001
Kaugmetastaasid Näitajaga patsientide arv	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p < 0,0001
Surm (üldise elulemuse näitaja) Näitajaga patsientide arv	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p = 0,0024

AC→D = doksorubiin pluss tsüklofosfamiid, millele järgneb dotsetakseel; AC→DH = doksorubiin pluss tsüklofosfamiid, millele järgneb dotsetakseel pluss trastuzumab; CI = usaldusintervall

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

Näitaja	AC→D (n = 1073)	DCarbH (n = 1074)	Riskitiheduse suhe vs. AC→D (95%)
Haigusvaba elulemus Näitajaga patsientide arv	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Kaugmetastaasid Näitajaga patsientide arv	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p = 0,0008
Surm (üldise elulemuse näitaja) Näitajaga patsientide arv	80	56	0,66 (0,47; 0,93) P = 0,0182

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

Uuringu BCIRG 006 esmase tulemusnäitaja (haigusvaba elulemuse) korral on riskitiheduse suhe tõlgendatud kui absoluutne kasu, mis 3-aastase haigusvaba elulemuse korral tähendab 5,8-punktilist erinevust (86,7% vs. 80,9%) AC→DH (trastuzumabi) rühma kasuks ja 4,6%-list erinevust (85,5% vs. 80,9%) DCarbH (trastuzumabi) rühma kasuks võrreldes AC→D rühmaga.

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

Lisaks tehti NSABP B-31/NCCTG N9831* ja BCIRG006 kliiniliste uuringute koondanalüüsi andmestiku *post hoc* eksperimentaalanalüüs, kus kombineeriti haigusvaba elulemuse näitajad ja sümptomaatilised südame häired, mis on kokku võetud tabelis 11.

Tabel 11. NSABP B-31/NCCTG N9831* ja BCIRG006 kliiniliste uuringute koondanalüüsi andmestiku *post hoc* eksperimetaalanalüüs, kus kombineeriti haigusvaba elulemuse näitajad ja sümptomaatilised südame häired

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 ja NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Esmase efektiivsusanalüüsi haigusvaba elulemuse riskitiheduse suhted (95% CI) p-väärtus	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Pikaajalise järelkontrolli efektiivsusanalüüs** Haigusvaba elulemuse riskitiheduse suhted (95% CI) p-väärtus	0,61 (0,54; 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p = 0,0011
<i>Post hoc</i> eksperimetaalanalüüs koos haigusvaba elulemuse ja sümptomaatiliste südame häiretega** Pikaajaline järelkontroll** Riskisuhted (95% CI)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: doksorubiitsiin; C: tsüklofosfamiid; P: paklitakseel; D: dotsetakseel; Carb: karboplatiin; H: trastuzumab; CI = usaldusintervall

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

** Pikaajalise järelkontrolli mediaankestus kliiniliste uuringute koondanalüüsis oli AC→PH rühmas 8,3 aastat (vahemik: 0,1...12,1) ja AC→P rühmas 7,9 aastat (vahemik: 0,0...12,2). Pikaajalise järelkontrolli mediaankestus uuringus BCIRG 006 oli nii AC→D (vahemik: 0,0...12,6) kui ka DCarbH (vahemik: 0,0...13,1) rühmas 10,3 aastat ning AC→DH rühmas 10,4 aastat (vahemik: 0,0...12,7).

Varases staadiumis rinnanäärmevähk (neoadjuvant-/adjuvantravi)

Seni puuduvad võrdlusandmed trastuzumabi efektiivsuse kohta ravimi manustamisel adjuvantravina koos keemiaraviga ning manustamisel neoadjuvant-/adjuvantravina.

Neoadjuvant-/adjuvantravi mitmekeskuselise randomiseeritud uuringu MO16432 eesmärk oli hinnata trastuzumabi ja neoadjuvantse keemiaravi (mis hõlmas nii antratsükliini kui ka taksaani ning millele järgnes trastuzumabi adjuvantravi; ravi kestis kokku 1 aasta) koosmanustamise kliinilist efektiivsust. Uuringusse kaasati esmakordselt diagnoositud lokaalselt levinud (III staadium) või põletikulise rinnanäärmevähiga patsiendid. HER2+ kasvajatega patsiendid randomiseeriti kas neoadjuvantse keemiaravi pluss neoadjuvantse/adjuvantse trastuzumabi rühma või ainult neoadjuvantse keemiaravi rühma.

Uuringus MO16432 manustati trastuzumabi (8 mg/kg küllastusannus, millele järgnes 6 mg/kg säilitusannuse manustamine iga 3 nädala järel) samaaegselt 10 tsükli neoadjuvantse keemiaraviga järgmiselt:

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

millele järgnes

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

millele järgnes

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

millele pärast operatsiooni järgnesid

- täiendavad tsüklid adjuvantse trastuzumabiga (et ravi kestaks ühe aasta).

Tabelis 12 on toodud kokkuvõtte uuringu MO16432 efektiivsuse tulemustest. Järelkontrolli mediaankestus trastuzumabirühmas oli 3,8 aastat.

Tabel 12. Uuringu MO16432 efektiivsuse tulemused

Näitaja	Keemiaravi + trastuzumab (n = 115)	Ainult keemiaravi (n = 116)	
Juhtudeta elulemus Näitajaga patsientide arv	46	59	Riskitiheduse suhe (95% CI) 0,65 (0,44; 0,96) p=0,0275
Täielik patoloogiline ravivastus kokku* (95% CI)	40% (31,0; 49,6)	20,7% (13,7; 29,2)	p = 0,0014
Üldine elulemus Näitajaga patsientide arv	22	33	Riskitiheduse suhe (95% CI) 0,59 (0,35; 1,02) p=0,0555

* Määratleti kui mis tahes invasiivse vähi puudumine nii rinnanäärmes kui kaenlaalustes lümfisõlmedes.

Absoluutne kasu – 13 protsendipunkti trastuzumabirühma kasuks - arvatati hinnanguliselt 3-aastase tüsistusteta elulemuse põhjal (65% vs. 52%).

Metastaatiline maovähk

Trastuzumabi on uuritud ühes randomiseeritud, avatud III faasi uuringus TOGA (BO18255) kombinatsioonis keemiaraviga võrreldes ainult keemiaraviga.

Keemiaravi manustati järgmiselt:

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

Kumbagi manustati koos:

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

Tabelis 13 on esitatud uuringu BO18225 efektiivsuse tulemuste kokkuvõtte.

Tabel 13. Uuringu BO18225 efektiivsuse tulemused

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

FP + H: fluoropürimidiin/tsisplatiin + trastuzumab

FP: fluoropürimidiin/tsisplatiin

^a šansside suhe

Uuringusse värvati patsiendid, kelle mao või mao-söögitoru ühenduskoha HER2-positiivset mitteopereeritavat lokaalselt levinud või retsidiveerunud ja/või metastaatilist, tervendavale ravile allumatut adenokartsinoomi ei olnud eelnevalt ravitud. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus, mida määratleti kui aega randomiseerimispäevast kuni mis tahes põhjusel surma päevani. Analüüsi tegemise ajaks oli 349 randomiseeritud patsienti surnud: 182 patsienti (62,8%) kontrollrühmas ja 167 patsienti (56,8%) ravirühmas. Enamik surmajuhtusid oli tingitud vähiga seotud tüsistustest.

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

Uuringu TOGA (BO18255) raames tehtud alarühma eksperimentaalanalüüsis puudus ilmne kasu üldisele elulemusele, kui trastuzumabi lisati raviskeemile patsientidel, kelle ECOG sooritusvõime oli uuringueelselt 2 [HR 0,96 (95% CI 0,51...1,79)] ning kelle haigus oli mittehinnatav [HR 1,78 (95% CI 0,87...3,66)] ja lokaalselt levinud [HR 1,20 (95% CI 0,29...4,97)].

Lapsed

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Trastuzumabi farmakokineetikat hinnati populatsiooni farmakokineetika mudeli analüüsi põhjal, kus kasutati 1582 uuritavalt saadud koondandmeid. Nende hulka kuulsid HER2-positiivse metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi, kaugelearenenud maovähi või muude kasvajakasvavormidega patsiendid ning terved vabatahtlikud, kes said kaheksateistkümnes (18) I, II ja III faasi uuringus intravenooset trastuzumabi. Trastuzumabi kontsentratsiooni-aja profiili kirjeldas kahe ruumiline mudel paralleelse lineaarse ja mittelineaarse eritumisega tsentraalsest vedelikuruumist. Mittelineaarse eritumise tõttu suurenes kogukliirens kontsentratsiooni vähenemisel. Seetõttu ei saa trastuzumabi poolväärtusaaja püsiväärtust tuletada. Poolväärtusaeg väheneb kontsentratsiooni vähenemisel manustamisintervalli jooksul (vt tabel 16). Metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi patsientidel olid sarnased farmakokineetika parameetrid (nt kliirens [Cl], tsentraalne jaotusruumala [V_c]) ja populatsiooni põhjal prognoositud plasma püsikontsentratsiooni väärtused (C_{min}, C_{max} ja AUC). Lineaarne kliirens oli metastaatilise rinnanäärmevähi korral 0,136 l/ööpäevas, varajases staadiumis rinnanäärmevähi korral 0,112 l/ööpäevas ja kaugelearenenud maovähi korral 0,176 l/ööpäevas. Mittelineaarse eritumise parameeterväärtused olid metastaatilise ja varajases

staadiumis rinnanäärmevähi ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel maksimaalse eritumiskiiruse (V_{max}) korral 8,81 mg/ööpäevas ja Michaelis-Menteni konstandi (K_m) alusel 8,92 µg/ml. Jaotusruumala tsentraalses vedelikuruumis oli metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi patsientidel 2,62 l ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel 3,63 l.

Lõplikus populatsiooni farmakokineetika mudelis tuvastati lisaks esmasele kasvaja tüübile trastuzumabi plasmakontsentratsiooni mõjutavate statistiliselt oluliste kaasmuutajatena kehakaal ning aspartaataminotransferaasi ja albumiini sisaldus seerumis. Kuid nende kaasmuutajate toime ulatus trastuzumabi plasmakontsentratsioonile annab põhjust eeldada, et neil ei ole tõenäoliselt kliiniliselt olulist toimet trastuzumabi kontsentratsioonile.

Populatsiooni põhjal prognoositud farmakokineetilised plasmakontsentratsiooni väärtused (mediaan 5. kuni 95. protsentiliga) ja farmakokineetilised parameeterväärtused kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide korral (C_{max} ja C_{min}) metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel, kes said heakskiidetud igapäevast ja kolmenädalast intervallidega raviskeemi, on toodud tabelis 14 (1. tsüklil), tabelis 15 (plasma püsikontsentratsioon) ja tabelis 16 (farmakokineetika parameetrid) allpool.

Tabel 14. Populatsiooni põhjal prognoositud 1. tsükli farmakokineetilised plasmakontsentratsiooni väärtused (mediaan 5. kuni 95. protsentiliga) trastuzumabi intravenoosete raviskeemide korral metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel

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

Tabel 15. Populatsiooni prognoositud püsiva plasmakontsentratsiooni farmakokineetilised väärtused (mediaan koos 5. kuni 95. protsentiliga) trastuzumabi intravenoosete raviskeemide korral metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel

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

* $C_{\min,ss} = C_{\min}$ püsiplasmakontsentratsiooni seisundis

** $C_{\max,ss} = C_{\max}$ plasma püsikontsentratsiooni seisundis

*** aeg 90% plasma püsikontsentratsiooni sabumiseni

Tabel 16. Populatsiooni põhjal prognoositud farmakokineetilised parameeterväärtused plasma püsikontsentratsiooni seisundis trastuzumabi intravenoosete raviskeemide korral metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel

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

Trastuzumabi väljaviimine organismist

Trastuzumabi organismist väljaviimise perioodi hinnati pärast iganädalast või kolmenädalaste intervallidega intravenooset raviskeemi populatsiooni farmakokineetika mudeli abil. Nende simulatsioonide tulemused näitavad, et vähemalt 95% patsientidest saavutavad seitsme kuuga kontsentratsioonid, mis jäävad alla 1 µg/ml (ligikaudu 3% populatsiooni prognoositud $C_{\min,ss}$ väärtusest või ligikaudu 97% väljaviimine organismist).

Vereringesse sattunud HER2-ECD

Ainult patsientide alarühma kohta saadud andmetega tehtud kaasmuutujate eksperimentaalanalüüsid näitasid, et suurema vabanenud HER2-ECD hulgaga patsientidel oli kiirem mittelineaarne kliirens (madalam K_m) ($P < 0,001$). Vabanenud antigeeni ja SGOT/ASAT sisalduse vahel oli vastastikune seos; vabanenud antigeeni toimet kliirensile võib osaliselt seletada SGOT/ASAT sisaldusega.

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuni kuus kuud kestnud uuringutes ägedat ega korduvtoksilisust ei täheldatud. Teratogeensusuuringutes, emaslooma fertiilsuse või hilisgestatsioonitoksilisuse / platsentaarbarjääri läbivuse uuringud ei näidanud kahjulikku toimet reproduktsioonivõimele. Trastuzumab ei ole genotoksiline.

Trastuzumabi kartsinogeensust ega toimet isaslooma fertiilsusele ei ole pikaajalistes loomkatsetes uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

L-histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
L-histidiin
sahharoos
polüsorbaat 20

6.2 Sobimatus

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

Seda ravimpreparaati ei tohi lahjendada glükoosi sisaldavate lahustega.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

4 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus

Pärast steriilse süsteveega manustamiskõlblikuks muutmist on ravimilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 48 tunni jooksul temperatuuril 2...8 °C. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse jäägid tuleb hävitada.

Trazimera intravenoosete infusioonilahuste keemilis-füüsikaline stabiilsus naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust sisaldavates polüvinüülkloriid-, polüetüleen-, polüpropüleen- või etüleenvinüülatsaatkottides või klaaspudelites (intravenoosseks manustamiseks) on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril kuni 30 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud Trazimera infusioonilahus kohe ära kasutada. Pärast ravimi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist ei tohi ravimit säilitada, välja arvatud juhul, kui lahjendamine/manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Kui ravimit ei manustata kohe, vastutab säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Trazimera avamata viaale võib hoida kuni kolm järjestikust kuud temperatuuril kuni 30 °C. Ravim tuleb hävitada kolmekuulise perioodi või viaalil toodud kõlblikkusaja lõppedes, olenevalt sellest, kumb kuupäev saabub varem. Märkige hävitamiskuupäev karbil olevale kuupäeva reale.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi säilitamistingimused vt lõigud 6.3 ja 6.6.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Trazimera 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

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

Ühes karbis on üks viaal.

Trazimera 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

I tüüpi läbipaistvast klaasist 30 ml viaal butüülkummist punnkorgiga, mis on kaetud fluorovaigust kilega, sisaldab 420 mg trastuzumabi.

Ühes karbis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Trazimerat tuleb manustamiskõlblikuks muutmise ajal käsitseda ettevaatlikult. Liigne vahutekitamine manustamiskõlblikuks muutmise ajal või manustamiskõlblikuks muudetud lahuse raputamine võib raskendada vajaliku koguse Trazimera väljatõmbamist viaalist.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei tohi lasta külmuda.

Trazimera 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Protseduuri ajal tuleb järgida asjakohaseid aseptikanõudeid. Trazimera 150 mg viaali sisu muudetakse manustamiskõlblikuks 7,2 ml steriilses süstevees (ei ole kaasas). Teiste manustamiskõlblikuks muutmise lahuste kasutamist tuleb vältida.

Manustamiskõlblikuks muutmisel saadakse 7,4 ml lahust ühekordseks kasutamiseks, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi; lahuse pH on ligikaudu 6,0. 4%-line lahuse liig viaalis tagab, et igast viaalist saadakse 150 mg annus.

Trazimera 420 mg infusioonilahuse kontsentratsiooni pulber

Protseduuri ajal tuleb järgida asjakohaseid aseptikanõudeid. Trazimera 420 mg viaali sisu muudetakse manustamiskõlblikuks 20 ml steriilses süstevees (ei ole kaasas). Teiste manustamiskõlblikuks muutmise lahuste kasutamist tuleb vältida.

Manustamiskõlblikuks muutmisel saadakse 20,6 ml lahust ühekordseks kasutamiseks, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi; lahuse pH on ligikaudu 6,0. 5%-line lahuse liig viaalis tagab, et igast viaalist saadakse 420 mg annus.

Trazimera viaal		Steriilse süstevee maht		Lõppkontsentratsioon
150 mg viaal	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg viaal	+	20 ml	=	21 mg/ml

Manustamiskõlblikuks muutmise juhised

- 1) Kasutades steriilset süstalt, süstida aeglaselt õige kogus (nagu ülal näidatud) steriilset süstevett lüofiliseeritud Trazimerat sisaldavasse viaali, suunates joa lüofiliseeritud pulbrile.
- 2) Manustamiskõlblikuks muutmise soodustamiseks pöörata viaali ettevaatlikult. MITTE LOKSUTADA!

Vähese vahu teke manustamiskõlblikuks muutmise ajal on tavaline. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist peab viaalil laskma seista ligikaudu 5 minutit. Trazimera manustamiskõlblikuks muudetud lahus on värvitu kuni kahvatu pruunikaskollane läbipaistev vedelik, mis ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi.

Arvutage vajalik lahuse kogus:

- küllastusannuseks (4 mg trastuzumabi kehakaalu kg kohta) või järgnevas iganädalaseks annuseks (2 mg trastuzumabi kehakaalu kg kohta) järgnevalt:

Kogus (ml) = kehakaal (kg) x annus (küllastusannuseks 4 mg/kg või säilitusannuseks 2 mg/kg)
21 (mg/ml, manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kontsentratsioon)

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

Kogus (ml) = kehakaal (kg) x annus (küllastusannuseks 8 mg/kg või säilitusannuseks 6 mg/kg)
21 (mg/ml, manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kontsentratsioon)

Vajalik kogus lahust tõmmatakse viaalist välja ja lisatakse infusioonikotti või -pudelis, mis sisaldab 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahust. Glükoosi sisaldavaid lahuseid ei tohi kasutada (vt lõik 6.2). Lahuste segunemiseks tuleb kotti või pudelit pöörata ettevaatlikult, et ei tekiks vahtu. Valmistatud lahus tuleb manustada kohe. Aseptilistes tingimustes lahjendatud lahust võib säilitada 24 tundi (temperatuuril kuni 30 °C).

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

Sobimatust Trazimera ja polüvinüülkloriid-, polüetüleen-, polüpropüleen- või etüleenvinüülatselaatkottide või klaaspudelite (intravenoosseks manustamiseks) vahel ei ole täheldatud.

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

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1295/001
EU/1/18/1295/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. juuli 2018

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)

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

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riss
Saksamaa

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

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire
PO9 2NG
Ühendkuningriik

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgia

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 Ravimiameti 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**

Trazimera 150 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
trastuzumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

L-histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, L-histidiin, polüsorbaat 20, sahharoos.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult intravenoosseks manustamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Avamata viaali võib hoida kuni kolm järjestikust kuud temperatuuril kuni 30 °C.

Hävitamiskuupäev:

___/___/___

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1295/001

13. PARTII NUMBER

Lot:

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

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, 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)

Trazimera 150 mg kontsentraadi pulber
trastuzumab
Ainult intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

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

Trazimera 420 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
trastuzumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

L-histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, L-histidiin, polüsorbaat 20, sahharoos.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult intravenoosseks manustamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Avamata viaali võib hoida kuni kolm järjestikust kuud temperatuuril kuni 30 °C.

Hävitamiskuupäev:

___/___/___

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1295/002

13. PARTII NUMBER

Lot:

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

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trazimera 420 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
trastuzumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on kontsentratsioon 21 mg/ml

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosseks/i.v. manustamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

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

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Trazimera 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Trazimera 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

trastuzumab

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

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Trazimera ja milleks seda kasutatakse

Trazimera sisaldab toimeainet trastuzumabi, mis on monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad kinnituvad spetsiifiliste valkude ehk antigeenide külge. Trastuzumabi eesmärk on seonduda valikuliselt antigeeniga, mida nimetatakse inimese epidermaalse kasvufaktori 2. tüüpi retseptoriks (HER2). HER2 leidub suurtes kogustes mõnede vähirakkude pinnal, kus see stimuleerib nende rakkude kasvu. Trazimera seondumisel HER2-ga nende rakkude kasv peatub ning rakud surevad.

Arst võib määrata Trazimerat rinnavähi ja maovähi raviks juhul, kui:

- teil on varajases staadiumis rinnavähk, mille HER2-valgu sisaldus on suur;
- teil on suure HER2 sisaldusega metastaatiline rinnavähk (rinnavähk, mis on levinud algkoldest kaugemale). Trazimerat võidakse määrata metastaatilise rinnavähi esmaavaliku raviks kombinatsioonis keemiaravipreparaatide paklitakseeli või dotsetakseeliga või ainsa ravimina, kui teised raviskeemid ei ole olnud edukad. Samuti kasutatakse seda kombinatsioonis aromataasi inhibiitoritega patsientidel, kellel on suure HER2 sisaldusega ja hormoonretseptor-positiivne metastaatiline rinnavähk (vähk, mis on tundlik naissuguhormoonide suhtes);
- teil on suure HER2 sisaldusega metastaatiline maovähk ning Trazimerat kasutatakse kombinatsioonis teiste vähiravimite kapetsitabiini või 5-fluorouratsiili ja tsisplatiiniga.

2. Mida on vaja teada enne Trazimera manustamist

Ärge kasutage Trazimerat, kui:

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Arst jälgib teie ravi väga hoolikalt.

Südamekontroll

Ravi Trazimera ainuraviga või koos taksaanidega võib mõjutada südant, eriti kui olete mis tahes ajal kasutanud antratsükliine (taksaanid ja antratsükliinid on kaks teist tüüpi ravimit, mida kasutatakse vähiravis). Kahjustus võib olla mõõdukas kuni raske ning lõppeda surmaga. Seetõttu kontrollitakse enne ravi, ravi ajal (iga kolme kuu järel) ja pärast ravi Trazimera (kahe kuni viie aasta jooksul) teie südame tööd. Kui teil tekivad mis tahes südamepuudulikkuse (süda ei pumpa verd piisavalt) sümptomid, kontrollitakse teie südamegevust sagedamini (iga kuue kuni kaheksa nädala järel), te võite saada südamepuudulikkuse ravi või osutub vajalikuks Trazimera-ravi lõpetamine.

Enne Trazimera manustamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui:

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

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

Lapsed ja noorukid

Trazimerat ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 18 aasta.

Muud ravimid ja Trazimera

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

Trazimera täielikuks eritumiseks organismist võib kuluda kuni 7 kuud. Seetõttu peate juhul, kui alustate 7 kuu jooksul pärast Trazimera-ravi mis tahes uue ravimi võtmist, teavitama oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde eelnevast ravist Trazimera.

Rasedus

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

Imetamine

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

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

3. Kuidas Trazimerat manustatakse

Enne ravi alustamist määrab arst kindlaks HER2 hulga teie kasvajas. Trazimeraga ravitakse ainult patsiente, kelle HER2 hulk on suur. Trazimerat tohib manustada ainult arst või meditsiiniõde. Arst määrab **teile** sobiva annuse ja raviskeemi. Trazimera annus sõltub teie kehakaalust.

Trazimera intravenoosne ravimvorm ei ole ette nähtud subkutaanselt manustamiseks ning seda tohib manustada ainult intravenoosse infusiooni teel.

Trazimera intravenoosset ravimvormi manustatakse infusiooni teel („tilguti“ abil) otse veeni. Esimene raviannus manustatakse 90 minuti jooksul ning meditsiinitöötaja jälgib teid ravimi manustamise ajal kõrvaltoimete suhtes. Kui esimene annus on hästi talutav, võidakse järgnevat annust manustada 30 minuti jooksul (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Teile manustatavate infusioonide arv sõltub teie ravivastusest. Arst arutab seda teiega.

Ravimi kasutusvigade vältimiseks on tähtis kontrollida viaali märgistust ja veenduda, et ettevalmistatav ja manustatav ravim oleks Trazimera (trastuzumab), mitte trastuzumabemtansiin.

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

Kui te lõpetate Trazimera kasutamise

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

Trazimera täielikuks eritumiseks teie organismist võib kuluda kuni 7 kuud. Seetõttu võib arst otsustada, et jätkab teie südamegevuse 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 Trazimera põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõned kõrvaltoimetest võivad olla tõsised ja vajada haiglaravi.

Trazimera infusiooni ajal võivad tekkida külmavärinad, palavik ja muud gripilaadsed nähud. Neid esineb väga sageli (võivad tekkida enam kui ühel inimesel 10-st). Muud infusiooniga seotud sümptomid on iiveldus, oksendamine, valu, suurenenud lihasepinge ja värisemine, peavalu, pearinglus, hingamisraskused, vilistav hingamine, kõrge või madal vererõhk, südame rütmihäired (südamepekslemine, puperdamine või ebaregulaarne südamegevus), näo ja huulte turse, nahalööve ja

väsimus. Mõned nendest sümptomitest võivad olla tõsised ning esinenud on ka surmajuhtumeid (vt lõik 2. „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Need kõrvaltoimed tekivad peamiselt esimese intravenoosse infusiooni (veeni „tilgutamise“) ajal ja mõne tunni jooksul pärast infusiooni alustamist. Need on tavaliselt mööduvad. Tervishoiutöötaja jälgib teid infusiooni ajal ja vähemalt kuus tundi pärast esimese infusiooni algust ning kaks tundi pärast järgmiste infusioonide algust. Reaktsiooni tekkimisel aeglustatakse või peatatakse infusioon ning võidakse ravida teie kõrvaltoimeid. Pärast sümptomite taandumist võidakse infusiooni jätkata.

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

Mis tahes ajal Trazimera-ravi jooksul võivad tekkida ka muud kõrvaltoimed, mis ei ole seotud ainult infusiooniga. Mõnikord võivad ravi ajal ja aeg-ajalt pärast ravi lõppu tekkida südameprobleemid, mis võivad olla tõsised. Need on muu hulgas südamelihase nõrkus, mis võib viia südamepuudulikkuse tekkeni, südamepauna põletik (turse, punetus, kuumus ja valu) ja südame rütmihäired. Selle tagajärjel võivad ilmnedagi sellised sümptomid nagu:

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

Arst jälgib ravi ajal ja pärast ravi regulaarselt teie südamentalitlust, kuid te peate talle kohe teada andma, kui täheldate ükskõik millist ülalloetletud sümptomitest.

Kui teil tekib ükskõik milline ülalloetletud sümptomitest pärast Trazimera-ravi lõppu, pöörduge oma arsti poole ja öelge talle, et teid on ravitud trastuzumabiga.

Väga sagedased: võivad tekkida enam kui ühel inimesel 10-st

- infektsioonid
- kõhulahtisus
- kõhukinnisus
- kõrvetised (düspepsia)
- nõrkus
- nahalööbed
- valu rinnkeres
- kõhuvalu
- liigesevalu
- vere puna- ja valgeliblede (aitavad võidelda nakkusega) vähesus, millega kaasneb mõnikord palavik
- lihasevalu
- konjunktiviit
- vesised silmad
- ninaverejooksud
- nohu
- juuste väljalangemine
- värisemine
- kuumahood
- peapööritus
- küünte kahjustused
- kehakaalu langus
- isutus

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

Sagedased: võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st

- | | |
|---------------------------------------------------------|--------------------------|
| • allergilised reaktsioonid | • kuivad silmad |
| • kurgunakkused | • higistamine |
| • põie- ja nahanakkused | • halb enesetunne/nõrkus |
| • võõtohatis | • ärevus |
| • rinnapõletik | • depressioon |
| • maksapõletik | • mõtlemishäired |
| • neerutalitluse häired | • astma |
| • suurenenud lihasetoonus või lihasepinge (hüpertoonia) | • kopsunakkus |
| • valu kätes ja/või jalgades | • kopsuhäired |
| • sügelev lööve | • seljavalu |
| • unisus (somnolentsus) | • kaelavalu |
| • hemorroidid | • luuvalu |
| • nahasügelus | • akne |
| • naha- ja suukuivus | • jalakrambid |

Aeg-ajalt esinevad: võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st

- kurtus
- kublaline lööve
- nakkusveresus

Harvad: võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000-st

- nõrkus
- kollasus
- kopsupõletik või kopsukoe armistumine

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- vere hüübimishäired
- anafülaktilised reaktsioonid
- suur kaaliumisisaldus
- ajuturse
- silmapõhja turse või verejooks
- šokk
- südame sisekesta turse
- aeglane südame löögisagedus
- südame rütmihäired

- respiratoorne distress
- hingamispuudulikkus
- äge vedeliku kogunemine kopsudes
- äge hingamisteede ahenemine
- ebanormaalselt madal hapnikusisaldus veres
- raskendatud hingamine lamavas asendis
- maksakahjustus/-puudulikkus
- näo, huulte ja kõri turse
- neerupuudulikkus
- emakas last ümbritseva vedeliku ebanormaalne vähesus
- emakasisene loote kopsude arengupeetus
- emakasisene loote neerude arenguhäire

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

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

Kõrvaltoimetest teavitamine

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

5. Kuidas Trazimerat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud väliskarbil ja viaali etiketil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Trazimera avamata viaale võib hoida kuni kolm järjestikust kuud temperatuuril kuni 30 °C. Ravim tuleb hävitada kolmekuulise perioodi või viaalil toodud kõlblikkusaja lõppedes, olenevalt sellest, kumb kuupäev saabub varem. Märkige hävitamiskuupäev karbil olevale kuupäeva reale.

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

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Trazimera sisaldab

- Toimeaine on trastuzumab. Üks viaal sisaldab kas:
 - 150 mg trastuzumabi, mis tuleb lahustada 7,2 ml steriilses süstevees, või
 - 420 mg trastuzumabi, mis tuleb lahustada 20 ml steriilses süstevees.
- Saadud lahus sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi.

- Abiained on L-histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, L-histidiin, -sahharoos, polüsorbaat 20.

Kuidas Trazimera välja näeb ja pakendi sisu

Trazimera on infusioonilahuse kontsentraadi pulber, mis on kummist punnkorgiga klaasviaalis, mis sisaldab kas 150 mg või 420 mg trastuzumabi. Pulber on valge paakunud mass. Ühes karbis on 1 viaal pulbriga.

Müügiloa hoidja

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

Tootja

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire
PO9 2NG
Ühendkuningriik

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgia

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Deutschland
Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: +49 (0)800 8535555

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer Italia Srl
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Infoleht on viimati uuendatud: KK.AAAA

Muud teabeallikad

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

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

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer PFE Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele

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

Trazimera avamata viaale võib hoida kuni kolm järjestikust kuud temperatuuril kuni 30 °C. Ravim tuleb hävitada kolmekuulise perioodi või viaalil toodud kõlblikkusaja lõppedes, olenevalt sellest, kumb kuupäev saabub varem. Märkige hävitamiskuupäev karbil olevale kuupäeva reale.

Süstevees (ei ole kaasas) manustamiskõlblikuks muudetud Trazimerat on temperatuuril 2 °C...8 °C stabiilne kuni 48 tundi. Lahust ei tohi lasta külmuda.

Trazimera 150 mg infusioonilahuse kontsentratsiooni pulber

Protseduuri ajal tuleb järgida asjakohaseid aseptikanõudeid. Trazimera 150 mg viaali sisu muudetakse manustamiskõlblikuks 7,2 ml steriilses süstevees (ei ole kaasas). Teiste manustamiskõlblikuks muutmise lahuste kasutamist tuleb vältida. Manustamiskõlblikuks muutmisel saadakse 7,4 ml lahust ühekordseks kasutamiseks, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi. 4%-line lahuse liig viaalis tagab, et igast viaalist saadakse 150 mg annus.

Trazimera 420 mg infusioonilahuse kontsentratsiooni pulber

Protseduuri ajal tuleb järgida asjakohaseid aseptikanõudeid. Trazimera 420 mg viaali sisu muudetakse manustamiskõlblikuks 20 ml steriilses süstevees (ei ole kaasas). Teiste manustamiskõlblikuks muutmise lahuste kasutamist tuleb vältida. Manustamiskõlblikuks muutmisel saadakse 20,6 ml lahust ühekordseks kasutamiseks, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi. 5%-line lahuse liig viaalis tagab, et igast viaalist saadakse 420 mg annus.

Trazimera viaal		Steriilse süstevee maht		Lõppkontsentratsioon
150 mg viaal	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg viaal	+	20 ml	=	21 mg/ml

Trazimerat tuleb manustamiskõlblikuks muutmise ajal käsitseda ettevaatlikult. Liigne vahu tekitamine manustamiskõlblikuks muutmise ajal või Trazimera manustamiskõlblikuks muudetud lahuse raputamine võib raskendada vajaliku koguse Trazimera väljatõmbamist viaalist.

Manustamiskõlblikuks muutmise juhised

- 1) Kasutades steriilset süstalt, süstida aeglaselt õige kogus (nagu ülal näidatud) steriilset süstevett lüofiliseeritud Trazimerat sisaldavasse viaali.
- 2) Manustamiskõlblikuks muutmise soodustamiseks pöörata viaali ettevaatlikult. MITTE LOKSUTADA!

Vähese vahu teke manustamiskõlblikuks muutmisel on tavaline. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist peab viaalil laskma seista ligikaudu 5 minutit. Trazimera manustamiskõlblikuks muudetud lahus on värvitu kuni kahvatu pruunikaskollane läbipaistev vedelik, mis ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi.

Arvutage vajalik lahuse kogus:

- küllastusannuseks (4 mg trastuzumabi kehakaalu kg kohta) või järgneva iganädalaseks annuseks (2 mg trastuzumabi kehakaalu kg kohta) järgnevalt:

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

- küllastusannuseks (8 mg trastuzumabi kehakaalu kg kohta) või järgneva iga 3 nädala järel manustatavaks annuseks (6 mg trastuzumabi kehakaalu kg kohta) järgnevalt:

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

Vajalik kogus lahust tõmmatakse viaalist välja ja lisatakse polüvinüülkloriidist, polüetüleenist, polüpropüleenist või etüleenvinüülatsetaadist infusioonikotti või klaasist infundeerimispudelisse, mis sisaldab 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahust. Glükoosi sisaldavaid lahuseid ei tohi kasutada. Lahuste segunemiseks tuleb kotti või pudelit pöörata ettevaatlikult, et ei tekiks vahtu. Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja värvimuutuse suhtes. Valmistatud lahus tuleb manustada kohe. Aseptilistes tingimustes valmistatud lahust võib säilitada 24 tundi (temperatuuril kuni 30 °C).