**I LISA**

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

# 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

KANJINTI 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

KANJINTI 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

# 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### KANJINTI 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

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

### KANJINTI 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

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

KANJINTI valmislahus sisaldab 21 mg/ml trastuzumabi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

# 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

Valge kuni kahvatukollane lüofiliseeritud pulber.

# 4. KLIINILISED ANDMED

## 4.1 Näidustused

### Rinnanäärmevähk

### *Metastaatiline rinnanäärmevähk*

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

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

### *Varajases staadiumis rinnanäärmevähk*

KANJINTI on näidustatud HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähi (VSRV) raviks täiskasvanutele:

* pärast operatiivset ravi, kemoteraapiat (neoadjuvant- või adjuvantravi) ja kiiritusravi (kui on kohaldatav) (vt lõik 5.1);
* pärast adjuvantset kemoteraapiat doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga kombinatsioonis paklitakseeli või dotsetakseeliga;
* kombinatsioonis adjuvantse kemoteraapiaga, mis sisaldab dotsetakseeli ja karboplatiini;
* kombinatsioonis neoadjuvantse kemoteraapiaga, millele järgneb adjuvantravi KANJINTI’ga lokaalselt kaugelearenenud (sh põletikulise) haiguse või > 2 cm läbimõõduga kasvajate korral (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

KANJINTI’t tuleb kasutada ainult metastaatilise või varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel, kelle kasvajal esineb HER2 üleekspressioon või HER2 geeni amplifikatsioon, mis on kindlaks määratud täpse ja valideeritud analüüsiga (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

### *Metastaatiline maovähk*

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

KANJINTI’t tuleb kasutada ainult metastaatilise maovähiga (MMV) patsientidel, kelle kasvajal esineb HER2 üleekspressioon, mida määratletakse kui IHC 2+ ja kinnitavat SISH või FISH tulemust või IHC 3+ tulemust. Kasutama peab täpseid ja valideeritud analüüsi meetodeid (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

HER2 määramine on enne ravi alustamist kohustuslik (vt lõigud 4.4 ja 5.1). KANJINTI’ga võib ravi alustada ainult tsütotoksilise kemoteraapia läbiviimise kogemustega arst (vt lõik 4.4) ja seda tohib manustada ainult tervishoiutöötaja.

KANJINTI intravenoosne ravimvorm ei ole ette nähtud subkutaanseks manustamiseks ning seda tohib manustada ainult veeniinfusiooni teel.

Ravimi kasutusvigade vältimiseks on tähtis kontrollida viaali etiketti ja veenduda, et valmistatav ja manustatav ravim on KANJINTI (trastuzumab), mitte mõni teine trastuzumabi sisaldav ravimpreparaat (nt trastuzumabemtansiin või trastuzumabderukstekaan).

### Annustamine

### *Metastaatiline rinnanäärmevähk*

#### Kolmenädalaste intervallidega raviskeem

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

#### Iganädalane raviskeem

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

#### Manustamine kombinatsioonis paklitakseeli või dotsetakseeliga

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

#### Manustamine kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga

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

### *Varajases staadiumis rinnanäärmevähk*

*Kolmenädalaste intervallidega ja iganädalane raviskeem*

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

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

Vt lõik 5.1 Kemoteraapiaga kombineeritud annustamine.

### *Metastaatiline maovähk*

*Kolmenädalaste intervallidega raviskeem*

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

### *Rinnanäärmevähk ja maovähk*

#### Ravi kestus

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

#### Annuse vähendamine

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

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

#### Hilinenud annused

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

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

#### Patsientide erirühmad

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

#### Lapsed

Puudub trastuzumabi asjakohane kasutus lastel.

### Manustamisviis

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

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

KANJINTI intravenoosse ravimvormi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

## 4.3 Vastunäidustused

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

## 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

### Jälgitavus

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

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

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

### Kardiaalne düsfunktsioon

### *Üldised kaalutlused*

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

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

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

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

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

Kui KANJINTI’ga ravi ajal kujuneb sümptomaatiline südamepuudulikkus, tuleb seda ravida südamepuudulikkuse standardravimitega. Enamus patsiente, kellel kesksetes uuringutes tekkis kongestiivne südamepuudulikkus või asümptomaatiline kardiaalne düsfunktsioon, paranes kongestiivse südamepuudulikkuse standardraviga, mis sisaldas angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorit või angiotensiini retseptorite blokaatorit (ARB) ja beetablokaatorit. Enamus kardiaalsete sümptomitega patsiente, kellel trastuzumabi ravi kliiniliselt toimis, jätkasid ravi ilma lisanduvate kardiaalsete kõrvaltoimeteta.

### *Metastaatiline rinnanäärmevähk*

Metastaatilise rinnanäärmevähi korral ei tohi KANJINTI’t ja antratsükliine samaaegselt manustada.

Metastaatilise rinnanäärmevähiga patsiendid, kes on eelnevalt saanud antratsükliine, on KANJINTI’ga ravi ajal samuti ohustatud kardiaalse düsfunktsiooni tekkest, kuigi risk on väiksem kui KANJINTI ja antratsükliinide samaaegsel kasutamisel.

### *Varajases staadiumis rinnanäärmevähk*

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

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

#### Adjuvantravi

Adjuvantravina ei tohi KANJINTI’t ja antratsükliine samaaegselt manustada.

Varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel täheldati sümptomaatiliste ja asümptomaatiliste südamehäirete esinemissageduse suurenemist trastuzumabi manustamisel pärast antratsükliini sisaldavat kemoteraapiat võrreldes antratsükliini mittesisaldava dotsetakseeli ja karboplatiini raviskeemi manustamisega. See oli enam väljendunud juhul, kui trastuzumabi manustati samal ajal taksaanidega võrreldes taksaanide järjestikuse manustamisega. Vaatamata kasutatud raviskeemile tekkis enamik sümptomaatilisi südamehäireid esimese 18 kuu jooksul. Ühes kolmest läbi viidud kesksest uuringust (BCIRG 006), mille järelkontroll kestis keskmiselt 5,5 aastat, täheldati sümptomaatiliste südame- või vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni häirete kumulatiivse esinemissageduse pidevat suurenemist kuni 2,37% patsientidel, kellele manustati trastuzumabi samal ajal taksaaniga pärast antratsükliinravi, võrreldes ligikaudu 1%-ga kahes võrdlusrühmas (antratsükliin pluss tsüklofosfamiid, millele järgnes taksaan, ning taksaan, karboplatiin ja trastuzumab).

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

#### Neoadjuvant-adjuvantravi

Varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel, kes on sobivad saama neoadjuvant-adjuvantravi, tohib KANJINTI’t koos antratsükliinidega kasutada ainult patsientidel, kes ei ole varem kemoteraapiat saanud, ning ainult koos väikeseannuseliste antratsükliini raviskeemidega (st maksimaalsed kumulatiivsed annused on doksorubitsiinil 180 mg/m2 või epirubitsiinil 360 mg/m2).

Kui patsient on saanud neoadjuvantravina samaaegselt väikeses annuses antratsükliinide täieliku ravikuuri ja KANJINTI’t, ei tohi pärast operatsiooni manustada täiendavat tsütotoksilist kemoteraapiat. Teistes olukordades tehakse otsus täiendava tsütotoksilise kemoteraapia vajaduse kohta individuaalsete tegurite alusel.

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

Keskses uuringus MO16432 manustati trastuzumabi koos neoadjuvantse kemoteraapiaga, mis sisaldas kolme tsüklit doksorubitsiini (kumulatiivne annus 180 mg/m2).

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

Keskses uuringus BO22227 manustati trastuzumabi koos neoadjuvantse kemoteraapiaga, mis sisaldas nelja tsüklit epirubitsiini (kumulatiivne annus 300 mg/m2); keskmiselt enam kui 70 kuud kestnud järelkontrolli järgselt oli südamepuudulikkus/kongestiivse südamepuudulikkuse esinemissagedus trastuzumabi intravenoosse ravi rühmas 0,3%.

Kliiniline kogemus üle 65-aastastel patsientidel on piiratud.

### Infusiooniga seotud reaktsioonid ja ülitundlikkus

Kirjeldatud on tõsiseid trastuzumabi infusiooniga seotud reaktsioone, sealhulgas düspnoe, hüpotensioon, vilistav hingamine, hüpertensioon, bronhospasm, supraventrikulaarne tahhüarütmia, vere hapnikusaturatsiooni vähenemine, anafülaksia, respiratoorne distress, urtikaaria ja angioödeem (vt lõik 4.8). Nende reaktsioonide tekkeriski vähendamiseks võib kasutada premedikatsiooni. Enamus selliseid reaktsioone tekib esimese infusiooni ajal või 2,5 tunni jooksul infusiooni algusest. Infusioonireaktsiooni ilmnemisel tuleb infusioon katkestada või infusiooni kiirust alandada ning patsienti jälgida kuni kõikide täheldatud sümptomite kadumiseni (vt lõik 4.2). Nende sümptomite raviks võib manustada valuvaigistit/antipüreetikumi (nt meperidiin või paratsetamool) või antihistamiinikumi (nt difenhüdramiin). Enamusel patsientidest sümptomid kadusid ning nad said järgnevaid trastuzumabi infusioone. Tõsised reaktsioonid on edukalt ravitavad toetavate meetmetega nagu hapnik, beeta–agonistid ja kortikosteroidid. Harva on need reaktsioonid lõppenud surmaga. Risk surmaga lõppeva infusioonireaktsiooni tekkeks võib olla suurenenud patsientidel, kellel esineb rahuoleku düspnoe kaugelearenenud kasvajalise haiguse või kaasuvate haiguste tõttu. Seetõttu ei tohi selliseid patsiente KANJINTI’ga ravida (vt lõik 4.3).

Kirjeldatud on ka esialgset paranemist, millele järgnes kliinilise seisundi halvenemine ning hilist tüüpi reaktsioone koos kliinilise seisundi kiire halvenemisega. Surm on saabunud tundide 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 hilise tekke võimalusest ning juhendada, et nende sümptomite tekkimisel tuleb ühendust võtta oma arstiga.

### Pulmonaalsed reaktsioonid

Trastuzumabi turuletulekujärgselt on kirjeldatud raskeid pulmonaalseid reaktsioone (vt lõik 4.8). Need reaktsioonid on mõnikord lõppenud surmaga. Lisaks on teatatud üksikutest interstitsiaalse kopsuhaiguse, sh kopsuinfiltraatide, ägeda respiratoorse distressi sündroomi, pneumoonia, pneumoniidi, pleuraefusiooni, respiratoorse distressi, ägeda kopsuturse ja hingamispuudulikkuse juhtudest. Interstitsiaalse kopsuhaigusega seotud riskifaktorite hulka kuulub muu eelnev või samaaegne interstitsiaalse kopsuhaigusega teadaolevalt seotud kasvajavastane ravi, nagu taksaanid, gemtsitabiin, vinorelbiin ja kiiritusravi. Need võivad esineda infusioonireaktsiooni osana või olla hilise tekkega. Risk pulmonaalse reaktsiooni tekkeks on suurenenud patsientidel, kellel esineb rahuoleku düspnoe kaugelearenenud kasvajalise haiguse või kaasuvate haiguste tõttu. Seetõttu ei tohi selliseid patsiente KANJINTI’ga ravida (vt lõik 4.3). Ettevaatlik peab olema pneumoniidi tekke suhtes, eriti samaaegselt taksaaniga ravitavatel patsientidel.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimite koostoimeid ei ole nõuetekohaselt uuritud. 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 läbi viidud uuringutest BO15935 ja M77004 saadud farmakokineetilised andmed näitasid, et paklitakseeli ja doksorubitsiini (ning nende põhimetaboliitide 6-α-hüdroksüülpaklitakseeli, POH ja doksorubitsinooli, DOL) süsteemne saadavus ei muutunud trastuzumabi toimel (intravenoosne küllastusannus 8 mg/kg või 4 mg/kg, millele järgneb intravenoosne manustamine vastavalt 6 mg/kg 3-nädalaste intervallidega või 2 mg/kg iga nädal). Samas võib trastuzumabi toimel suureneda ühe doksorubitsiini metaboliidi (7-deoksü-13-dihüdro-doksorubitsinooni, D7D) üldine süsteemne saadavus. D7D bioaktiivsus ja selle metaboliidi sisalduse tõusu kliiniline mõju oli ebaselge.

Andmed trastuzumabi (intravenoosne küllastusannus 4 mg/kg ja 2 mg/kg intravenoosselt iga nädal) ja dotsetakseeli (60 mg/m2 intravenoosselt) ühe rühmaga uuringust JP16003, mis viidi läbi HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga Jaapani naistel, näitasid, et trastuzumabi samaaegsel manustamisel puudus toime dotsetakseeli ühekordse annuse farmakokineetikale. Uuring JP19959 oli BO18255 (ToGA) lisauuring, kus osalesid kaugelearenenud maovähiga Jaapani mees- ja naissoost patsiendid ning hinnati kapetsitabiini ja tsisplatiini farmakokineetikat nende kasutamisel koos trastuzumabiga või ilma. Selle lisauuringu tulemused näitasid, et kapetsitabiini bioaktiivsete metaboliitide (nt 5-FU) süsteemset saadavust ei mõjutanud tsisplatiini või tsisplatiini pluss trastuzumabi samaaegne kasutamine. Siiski täheldati koos trastuzumabiga manustamisel kapetsitabiini kõrgemat kontsentratsiooni vereplasmas ja pikemat poolväärtusaega. Andmed näitasid ka seda, et tsisplatiini farmakokineetikat ei mõjutanud kapetsitabiini või kapetsitabiini pluss trastuzumabi samaaegne kasutamine.

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

### *Antineoplastiliste ainete toime trastuzumabi farmakokineetikale*

Kui võrreldi trastuzumabi simuleeritud kontsentratsioone seerumis pärast trastuzumabi monoteraapiat (4 mg/kg küllastusannus ja 2 mg/kg iga nädal intravenoosselt) ja HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga Jaapani naistel täheldatud kontsentratsioone seerumis (uuring JP16003), ei avaldanud dotsetakseeli samaaegne manustamine toimet trastuzumabi farmakokineetikale.

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

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

Anastrosooli samaaegne manustamine ei mõjutanud trastuzumabi farmakokineetikat.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Fertiilses eas naised / rasestumisvastased vahendid

Fertiilses eas naistele tuleb soovitada kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal KANJINTI’ga ja 7 kuud pärast ravi lõppu (vt lõik 5.2).

### Rasedus

Reproduktsiooniuuringud on läbi viidud ahvidega, kellele manustati kuni 25 korda suuremaid annuseid kui inimestel kasutatavad iganädalased trastuzumabi intravenoosse ravimvormi säilitusannused 2 mg/kg. Uuringutes ei ilmnenud mingeid viiteid viljakuse pärssimisele või lootekahjustuste tekkele. Uuriti trastuzumabi tungimist läbi platsentaarbarjääri loote arengu varases (20. kuni 50. tiinuspäeval) ja hilises (120. kuni 150. tiinuspäeval) perioodis. Ei ole teada, kas trastuzumab võib mõjutada reproduktiivsust. Reproduktsiooniuuringute andmed ei ole alati ülekantavad loomadelt inimestele, seega tuleb KANJINTI 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 mõnesid on seostatud surmaga lõppenud loote kopsude hüpoplaasiaga. Naistele, kes rasestuvad, tuleb rääkida lootekahjustuse võimalusest. Kui rase naine saab ravi KANJINTI’ga või kui patsient rasestub KANJINTI saamise ajal või 7 kuu jooksul pärast KANJINTI viimase annuse manustamist, on soovitatav tema igakülgne jälgimine erinevate erialaspetsialistide poolt.

### Imetamine

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

### Fertiilsus

Puuduvad andmed fertiilsuse kohta.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Trastuzumab mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet (vt lõik 4.8). Ravi ajal KANJINTI’ga võib esineda pearinglust ja unisust (vt lõik 4.8). Infusiooniga seotud sümptomitega (vt lõik 4.4) patsientidele tuleb siiski soovitada hoiduda autojuhtimisest ja masinate käsitsemisest seni, kuni nähud on möödunud.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Trastuzumabi kasutamisel seni kirjeldatud kõige tõsisemateks ja/või sagedasemateks kõrvaltoimeteks on kardiaalne düsfunktsioon, infusiooniga seotud reaktsioonid, hematotoksilisus (eriti neutropeenia), infektsioonid ja pulmonaalsed kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Selles lõigus on kasutatud järgmisi esinemissageduse kategooriaid: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabelis 1 on loetletud kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud seoses intravenoosse trastuzumabi kasutamisega monoteraapiana või kombinatsioonis keemiaraviga kesksetes kliinilistes uuringutes ja müügiloa saamise järgselt.

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

**Tabel 1. Kesksetes kliinilistes uuringutes (N = 8386) ja turustamisjärgselt intravenoosse trastuzumabi monoteraapiana või kombinatsioonis kemoteraapiaga kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed**

| **Organsüsteemi klass** | **Kõrvaltoime** | **Sagedus** |
| --- | --- | --- |
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Infektsioon | Väga sage |
|  | Nasofarüngiit | Väga sage |
|  | Neutropeeniline sepsis | Sage |
|  | Tsüstiit | Sage |
|  | Gripp | Sage |
|  | Sinusiit | Sage |
|  | Nahainfektsioon | Sage |
|  | Riniit | Sage |
|  | Ülemiste hingamisteede infektsioon | Sage |
|  | Kuseteede infektsioon | Sage |
|  | Farüngiit | Sage |
| Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad  (sealhulgas tsüstid ja polüübid) | Pahaloomulise kasvaja progresseerumine | Teadmata |
| Kasvaja progresseerumine | Teadmata |
| Vere ja lümfisüsteemi häired | Febriilne neutropeenia | Väga sage |
| Aneemia | Väga sage |
| Neutropeenia | Väga sage |
| Valgevereliblede arvu vähenemine / leukopeenia | Väga sage |
| Trombotsütopeenia | Väga sage |
| Hüpoprotrombineemia | Teadmata |
| Immuunne trombotsütopeenia | Teadmata |
| Immuunsüsteemi häired | Ülitundlikkus | Sage |
| + Anafülaktiline reaktsioon | Harv |
| + Anafülaktiline šokk | Harv |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | Kehakaalu vähenemine / kaalulangus | Väga sage |
| Anoreksia | Väga sage |
| Tuumori lüüsi sündroom | Teadmata |
| Hüperkaleemia | Teadmata |
| Psühhiaatrilised häired | Unetus | Väga sage |
|  | Ärevus | Sage |
|  | Depressioon | Sage |
| Närvisüsteemi häired | 1Treemor | Väga sage |
|  | Pearinglus | Väga sage |
|  | Peavalu | Väga sage |
|  | Paresteesia | Väga sage |
|  | Maitsehäire | Väga sage |
|  | Perifeerne neuropaatia | Sage |
|  | Hüpertoonia | Sage |
|  | Somnolentsus | Sage |
| Silma kahjustused | Konjunktiviit | Väga sage |
| Suurenenud pisaraeritus | Väga sage |
| Kuivsilmsus | Sage |
| Papillödeem | Teadmata |
| Võrkkesta verevalum | Teadmata |
| Kõrva ja labürindi kahjustused | Kurtus | Aeg-ajalt |
| Südame häired | 1 Vererõhu langus | Väga sage |
|  | 1 Vererõhu tõus | Väga sage |
|  | 1 Ebakorrapärane südametegevus | Väga sage |
|  | 1 Laperdus | Väga sage |
|  | Väljutusfraktsiooni vähenemine\* | Väga sage |
|  | + Südamepuudulikkus (kongestiivne) | Sage |
|  | +1 Supraventrikulaarne tahhüarütmia | Sage |
|  | Kardiomüopaatia | Sage |
|  | 1 Südamepekslemine | Sage |
|  | Perikardi efusioon | Aeg-ajalt |
|  | Kardiogeenne šokk | Teadmata |
|  | Galopprütmi esinemine | Teadmata |
| Vaskulaarsed häired | Kuumahood | Väga sage |
| +1 Hüpotensioon | Sage |
| Vasodilatsioon | Sage |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | + Hingeldus | Väga sage |
| Köha | Väga sage |
| Ninaverejooks | Väga sage |
| Rinorröa | Väga sage |
| + Pneumoonia | Sage |
| Astma | Sage |
| Kopsukahjustus | Sage |
| + Pleuraefusioon | Sage |
| +1 Vilisev hingamine | Aeg-ajalt |
| Pneumoniit | Aeg-ajalt |
| + Kopsufibroos | Teadmata |
| + Respiratoorne distress | Teadmata |
| + Hingamispuudulikkus | Teadmata |
| + Kopsuinfiltraadid | Teadmata |
| + Äge kopsuturse | Teadmata |
| + Äge respiratoorne distress-sündroom | Teadmata |
| + Bronhospasm | Teadmata |
| + Hüpoksia | Teadmata |
| + Hapnikusaturatsiooni vähenemine | Teadmata |
| Kõriturse | Teadmata |
| Ortopnoe | Teadmata |
| Kopsuturse | Teadmata |
| Interstitsiaalne kopsuhaigus | Teadmata |
| Seedetrakti häired | Kõhulahtisus | Väga sage |
| Oksendamine | Väga sage |
| Iiveldus | Väga sage |
| 1 Huulte turse | Väga sage |
| Kõhuvalu | Väga sage |
| Düspepsia | Väga sage |
| Kõhukinnisus | Väga sage |
| Stomatiit | Väga sage |
| Hemorroidid | Sage |
| Suukuivus | Sage |
| Maksa ja sapiteede häired | Hepatotsellulaarne kahjustus | Sage |
|  | Hepatiit | Sage |
|  | Maksa hellus | Sage |
|  | Ikterus | Harv |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Erüteem | Väga sage |
| Lööve | Väga sage |
| 1 Näo turse | Väga sage |
| Alopeetsia | Väga sage |
| Küünekahjustus | Väga sage |
| Palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom | Väga sage |
| Akne | Sage |
| Kuiv nahk | Sage |
| Täppverevalum | Sage |
| Liighigistamine | Sage |
| Makulopapulaarne lööve | Sage |
| Sügelus | Sage |
| Küünte murdumine | Sage |
| Dermatiit | Sage |
| Urtikaaria | Aeg-ajalt |
| Angioödeem | Teadmata |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | Liigesvalu | Väga sage |
| 1 Lihaspinge | Väga sage |
| Lihasvalu | Väga sage |
| Liigesepõletik | Sage |
| Seljavalu | Sage |
| Luuvalu | Sage |
| Lihasspasmid | Sage |
| Kaelavalu | Sage |
| Valu jäsemetes | Sage |
| Neerude ja kuseteede häired | Neerukahjustus | Sage |
| Membranoosne glomerulonefriit | Teadmata |
| Glomerulonefropaatia | Teadmata |
| Neerupuudulikkus | Teadmata |
| Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid | Oligohüdramnion | Teadmata |
| Neerude hüpoplaasia | Teadmata |
| Kopsude hüpoplaasia | Teadmata |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | Rinnapõletik/mastiit | Sage |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Asteenia | Väga sage |
| Rindkerevalu | Väga sage |
| Külmavärinad | Väga sage |
| Väsimus | Väga sage |
| Gripitaolised sümptomid | Väga sage |
| Infusiooniga seotud reaktsioon | Väga sage |
| Valu | Väga sage |
| Palavik | Väga sage |
| Limaskestapõletik | Väga sage |
| Perifeersed tursed | Väga sage |
| Halb enesetunne | Sage |
| Tursed | Sage |
| Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused | Kontusioon | Sage |

+ Tähistab kõrvaltoimeid, millest on teatatud seoses surmlõppega.

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

\* Täheldatud kombineerimisel taksaanidega pärast ravi antratsükliinidega.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### *Kardiaalne düsfunktsioon*

Kongestiivne südamepuudulikkus (NYHA II…IV klass) on trastuzumabi kasutamisega seotud sage kõrvaltoime, mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4). Trastuzumabiga ravitud patsientidel on täheldatud kardiaalse düsfunktsiooni nähtusid ja sümptomeid, nagu hingeldus, ortopnoe, köha süvenemine, kopsuturse, S3-galopp või vatsakese väljutusfraktsiooni vähenemine (vt lõik 4.4).

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

Kui trastuzumabi manustati pärast adjuvantravi lõppu, täheldati üheaastases rühmas NYHA III…IV klassi südamepuudulikkust 0,6% patsientidest 12-kuulise järelkontrolliperioodi järel. Uuringus BO16348 oli 8-aastase mediaanse järelkontrolliperioodi järel tõsise kongestiivse südamepuudulikkuse (NYHA III ja IV klass) esinemissagedus 1-aastase trastuzumabiga ravi rühmas 0,8% ning kerge sümptomaatilise ja asümptomaatilise vasaku vatsakese düsfunktsiooni esinemismäär 4,6%.

Tõsise kongestiivse südamepuudulikkuse pöördumist (defineeritud kui vähemalt kahe järjestikuse LVEF väärtus ≥ 50% pärast viimast episoodi) täheldati 71,4% trastuzumabiga ravitud patsientidest. Kerge sümptomaatilise ja asümptomaatilise vasaku vatsakese düsfunktsiooni pöördumist näidati 79,5% patsientidest. Ligikaudu 17% kardiaalse düsfunktsiooniga seotud juhtumitest ilmnesid pärast trastuzumabiga ravi lõppu.

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

### *Infusiooniga seotud reaktsioonid, allergilist laadi reaktsioonid ja ülitundlikkus*

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

Tavaliselt esimese või teise trastuzumabi infusiooni ajal on tekkinud raskekujulised anafülaktilised reaktsioonid, mis vajavad kohest täiendavat sekkumist (vt lõik 4.4) ja mida on seostatud surmlõppega. Üksikutel juhtudel on täheldatud anafülaktoidseid reaktsioone.

### *Hematotoksilisus*

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

### *Pulmonaalsed kõrvaltoimed*

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

Üksikasjalikud andmed riski minimeerimise meetmete kohta, mis on kooskõlas EL-i riskijuhtimise plaaniga, 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 trastuzumabi vastased antikehad 10,1% (30/296) trastuzumabi intravenoosset ravimvormi saanud patsientidest. Neutraliseerivad trastuzumabi vastased antikehad tuvastati pärast ravi algust võetud proovides kahel trastuzumabi intravenoosset 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, [pCR] järgi ning sündmustevaba elulemust EFS) ega ohutust (määrati manustamisega seotud kõrvaltoimete esinemise järgi).

Puuduvad immunogeensuse andmed trastuzumabi kohta maovähi ravis.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

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

# 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

## 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ja immunomoduleerivad ained, kasvajavastased ained, monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid, ATC-kood: L01FD01.

KANJINTI on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

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

### Toimemehhanism

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

### HER2 üleekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni määramine

#### HER2 üleekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni määramine rinnanäärmevähi korral

KANJINTI’t tuleks kasutada ainult neil patsientidel, kelle kasvajal esineb HER2 üleekspressioon või HER2 geeni amplifikatsioon, mis on kindlaks tehtud täpse ja valideeritud analüüsi abil. HER2 üleekspressiooni tuleb määrata fikseeritud kasvajalõikudel immunohistokeemilisel (IHC) meetodil (vt lõik 4.4). HER2 geeni amplifikatsiooni tuleb määrata fikseeritud kasvajalõikudel fluorestsents *in situ* hübridisatsiooni (FISH) või kromogeense *in situ* hübridisatsiooni (CISH) meetodil. KANJINTI’ga raviks sobilikel patsientidel esineb tugev HER2 üleekspressioon (IHC 3+) või positiivne FISH või CISH analüüsi tulemus.

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

Soovitatav punktisüsteem IHC vastuse hindamiseks on toodud tabelis 2:

**Tabel 2. Soovitatav punktisüsteem IHC vastuse hindamiseks rinnavähi korral**

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

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

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

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

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

#### HER2 üleekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni määramine maovähi korral

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

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

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

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

Soovitatav punktisüsteem IHC vastuse hindamiseks on toodud tabelis 3:

**Tabel 3. Soovitatav punktisüsteem IHC vastuse hindamiseks maovähi korral**

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

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

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

### *Metastaatiline rinnanäärmevähk*

Trastuzumabi on kliinilistes uuringutes kasutatud monoteraapiana metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientide raviks, kui kasvajal esineb HER2 üleekspressioon ja üks või enam kemoteraapiaskeemi ei ole andnud soovitud tulemust (ainult trastuzumab).

Trastuzumabi kombineeritud ravi paklitakseeli või dotsetakseeliga on kasutatud ka rinnanäärmevähiga patsientidel, kes ei ole oma metastaatilise haiguse tõttu eelnevalt kemoteraapiat saanud. Eelnevalt antratsükliinil põhinevat adjuvantset kemoteraapiat saanud patsientidele manustati raviks paklitakseeli (175 mg/m2 infusiooni teel 3 tunni jooksul) koos trastuzumabiga või ilma. Keskses uuringus, kus dotsetakseeli (100 mg/m2 infusiooni teel 1 tunni jooksul) manustati koos trastuzumabiga või ilma, oli 60% patsientidest eelnevalt saanud antratsükliinil põhinevat adjuvantset kemoteraapiat. Patsiente raviti trastuzumabiga kuni haiguse progresseerumiseni.

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

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

Keskses uuringus, kus dotsetakseeli manustati koos trastuzumabiga või ilma, oli põhiline meetod HER2 positiivsuse määramiseks immuunhistokeemia. Vähestel patsientidel kasutati fluorestsents *in situ* hübridisatsiooni (FISH). 87% sellesse uuringusse lülitunud patsientidest olid IHC 3+ kasvajaga ja 95% IHC 3+ kasvajaga ja/või FISH-positiivsed.

#### Iganädalane annustamine metastaatilise rinnanäärmevähi puhul

Tabelis 4 on toodud monoteraapia ja kombinatsioonravi efektiivsuse tulemused.

**Tabel 4. Monoteraapia ja kombinatsioonravi uuringute efektiivsuse tulemused**

| **Näitaja** | **Monoteraapia** | **Kombinatsioonravi** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Trastuzumab1**  **N = 172** | **Trastuzumab + paklitakseel2**  **N = 68** | **Paklitakseel2**  **N = 77** | **Trastuzumab +**  **dotsetakseel3**  **N = 92** | **Dotsetakseel3**  **N = 94** |
| **Ravile allumine (95% CI)** | 18%  (13…25) | 49%  (36…61) | 17%  (9…27) | 61%  (50…71) | 34%  (25…45) |
| **Ravivastuse kestuse mediaan (kuudes) (95% CI)** | 9,1  (5,6…10,3) | 8,3  (7,3…8,8) | 4,6  (3,7…7,4) | 11,7  (9,3…15,0) | 5,7  (4,6…7,6) |
| **AP mediaan**  **(kuudes) (95% CI)** | 3,2  (2,6…3,5) | 7,1  (6,2…12,0) | 3,0  (2,0…4,4) | 11,7  (9,2…13,5) | 6,1  (5,4…7,2) |
| **Elulemuse mediaan**  **(kuudes) (95% CI)** | 16,4  (12,3…ne) | 24,8  (18,6…33,7) | 17,9  (11,2…23,8) | 31,2  (27,3…40,8) | 22,74  (19,1…30,8) |

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

1. uuring H0649g: IHC3+ patsientide alamrühm

2. uuring H0648g: IHC3+ patsientide alamrühm

3. uuring M77001: täielik analüüsirühm (*intent-to-treat*), 24 kuu tulemused

#### Kombinatsioonravi trastuzumabi ja anastrosooliga

Trastuzumabi on uuritud kombinatsioonis anastrosooliga HER2 üleekspressiooniga, hormoon-retseptor (st östrogeen-retseptor (ÖR) ja/või progesteroon-retseptor (PR)) positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga menopausi järgses eas patsientidel esmavaliku ravis. Progressioonivaba elulemus kahekordistus trastuzumabi pluss anastrosooli rühmas võrreldes anastrosooli monoteraapiaga (4,8 kuud *versus* 2,4 kuud). Teised näitajad, mille osas kombinatsioonravi paremaid tulemusi andis, olid: üldine ravivastus (16,5% *versus* 6,7%); kliinilise paranemise määr (42,7% *versus* 27,9%); aeg progressioonini (4,8 kuud *versus* 2,4 kuud). Ravivastuse saabumise aja ja kestuse osas uuringurühmade vahel erinevusi ei täheldatud. Keskmine üldine elulemus pikenes kombinatsioonravi saanud patsientidel 4,6 kuud. Erinevus ei olnud statistiliselt oluline, kuid siiski läksid enam kui pooled anastrosooli monoteraapia rühma patsientidest pärast haiguse progresseerumist üle trastuzumabi sisaldavale raviskeemile.

#### Annustamine kolmenädalaste intervallidega metastaatilise rinnanäärmevähi puhul

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

**Tabel 5. Mittevõrdlevate monoteraapia ja kombinatsioonravi uuringute efektiivsuse tulemused**

| **Näitaja** | **Monoteraapia** | | **Kombinatsioonravi** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Trastuzumab1**  **N = 105** | **Trastuzumab2**  **N = 72** | **Trastuzumab + paklitakseel3**  **N = 32** | **Trastuzumab +**  **dotsetakseel4**  **N = 110** |
| **Ravile allumine**  **(95% CI)** | 24%  (15…35) | 27%  (14…43) | 59%  (41…76) | 73%  (63...81) |
| **Ravivastuse kestuse mediaan (kuudes)**  **(vahemik)** | 10,1  (2,8…35,6) | 7,9  (2,1…18,8) | 10,5  (1,8…21) | 13,4  (2,1…55,1) |
| **AP mediaan (kuudes)**  **(95% CI)** | 3,4  (2,8…4,1) | 7,7  (4,2…8,3) | 12,2  (6,2…ne) | 13,6  (11…16) |
| **Elulemuse mediaan (kuudes)**  **(95% CI)** | ne | ne | ne | 47,3  (32…ne) |

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

1. uuring WO16229: küllastusannus 8 mg/kg, millele järgnes 6 mg/kg manustamine iga 3 nädala järel

2. uuring MO16982: küllastusannus 6 mg/kg nädalas 3 nädala jooksul; millele järgnes 6 mg/kg manustamine iga 3 nädala järel

3. uuring BO15935

4. uuring MO16419

#### Haiguse progresseerumise paikmed

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

### *Varajases staadiumis rinnanäärmevähk (adjuvantravi)*

Varajases staadiumis rinnanäärmevähki defineeritakse kui mittemetastaseerunud primaarset invasiivset rinnanäärme kartsinoomi.

Trastuzumabi kasutamist adjuvantravina uuriti neljas suures mitmekeskuselises juhuslikustatud uuringus.

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

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

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

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

Uuringu BO16348 efektiivsuse tulemuste kokkuvõte pärast mediaanset 12-kuulist\* ja 8-aastast\*\* järelkontrolli on esitatud tabelis 6.

**Tabel 6. Efektiivsuse tulemused uuringust BO16348**

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

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

\*\* Lõplik analüüs (sh 52% vaatlusrühma patsientide ristsiire trastuzumabiga).

\*\*\* Üldise valimi suuruses on näha erinevusi pärast lõpptähtaega 12-kuuliseks mediaanseks järelkontrolliks juhuslikustatud patsientide väikese arvu tõttu.

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

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

Selles lõplikus analüüsis ei näidanud trastuzumabi ravi pikendamine 2 aastani lisakasu võrreldes 1‑aastase raviga [haigusvaba elulemuse 2 aastat *versus* 1 aasta HR ravikavatsusega populatsioonis oli 0,99 (95% CI: 0,87…1,13), p-väärtus = 0,90 ja üldise elulemuse HR = 0,98 (0,83…1,15), p‑väärtus = 0,78]. Asümptomaatilise südame düsfunktsiooni esinemismäär oli 2-aastase ravi rühmas suurenenud (8,1% *versus* 4,6% 1-aastase ravi rühmas). Rohkem patsiente koges 2-aastase ravi rühmas vähemalt ühte 3. või 4. astme kõrvaltoimet (20,4%) võrreldes 1-aastase ravi rühmaga (16,3%).

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

Doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidi manustati samal ajal järgmiselt:

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

Paklitakseeli kombinatsioonis trastuzumabiga manustati järgmiselt:

* intravenoosne paklitakseel 80 mg/m2 intravenoosse püsiinfusioonina, manustatuna iga nädal 12 nädala jooksul;

või

* intravenoosne paklitakseel 175 mg/m2 intravenoosse püsiinfusioonina, manustatuna iga 3 nädala järel 4 tsükli jooksul (iga tsükli 1. päeval).

Tabelis 7 on toodud kokkuvõte uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 kombineeritud analüüsi efektiivsuse tulemustest haigusvaba elulemuse lõpliku analüüsi\* ajal. Keskmine järelkontrolli kestus oli 1,8 aastat AC→P rühma patsientidel ja 2,0 aastat AC→PH rühma patsientidel.

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

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

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

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

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

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

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

Uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 kombineeritud analüüsi andmetel põhinev üldise elulemuse ettemääratud lõplik analüüs viidi läbi siis, kui oli esinenud 707 surmajuhtumit (järelkontrolli kestuse mediaanväärtus 8,3 aastat AC→PH grupis). AC→PH ravi tulemusena paranes üldine elulemus statistiliselt olulisel määral AC→P raviga võrreldes (stratifitseeritud riski suhtarv HR = 0,64; 95% CI [0,55, 0,74]; logaritmiline astak-p-väärtus < 0,0001). 8 aasta möödudes oli elulemuse määr AC→PH rühmas hinnanguliselt 86,9% ja AC→P rühmas 79,4%; absoluutne kasu 7,4% (95% CI: 4,9%, 10,0%).

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

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

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

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

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

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

Dotsetakseeli manustati järgmiselt:

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

või

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

millele järgnes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lisaks tehti NSABP B-31/NCCTG N9831\* ja BCIRG 006 kliiniliste uuringute kombineeritud analüüsi andmestikule uuriv *post hoc* analüüs, milles kombineeriti haigusvaba elulemuse sündmused ja sümptomaatilised kardiaalsed sündmused, mis on kokku võetud tabelis 11.

**Tabel 11. NSABP B-31/NCCTG N9831\* ja BCIRG 006 kliiniliste uuringute kombineeritud analüüsi andmestiku uuriv *post hoc* analüüs, milles kombineeriti haigusvaba elulemuse sündmused ja sümptomaatilised kardiaalsed sündmused**

|  | **AC→PH**  **(*vs.* AC→P)**  **(NSABP B-31 ja**  **NCCTG N9831)\*** | **AC→DH**  **(*vs.* AC→D)**  **(BCIRG 006)** | **DCarbH**  **(*vs.* AC→D)**  **(BCIRG 006)** |
| --- | --- | --- | --- |
| Esmane tõhususanalüüs  Haigusvaba elulemuse riskitiheduste suhted  (95% CI)  p-väärtus | 0,48  (0,39; 0,59)  p < 0,0001 | 0,61  (0,49; 0,77)  p < 0,0001 | 0,67  (0,54; 0,83)  p = 0,0003 |
| Pikaajalise järelkontrolli efektiivsusanalüüs\*\*  Haigusvaba elulemuse riskitiheduste suhted  (95% CI)  p-väärtus | 0,61  (0,54; 0,69)  p < 0,0001 | 0,72  (0,61; 0,85)  p < 0,0001 | 0,77  (0,65; 0,90)  p = 0,0011 |
| *Post hoc* uuriv analüüs koos haigusvaba elulemuse ja  sümptomaatiliste kardiaalsete sündmustega  Pikaajaline järelkontroll\*\*  Riskitiheduste suhted  (95% CI) | 0,67  (0,60; 0,75) | 0,77  (0,66; 0,90) | 0,77  (0,66; 0,90) |

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

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

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

*Varases staadiumis rinnanäärmevähk (neoadjuvant-adjuvantravi)*

Seni puuduvad trastuzumabi efektiivsust võrdlevad tulemused ravimi manustamisel koos kemoteraapiaga adjuvantravina ja neoadjuvant/adjuvantravina.

Neoadjuvant-adjuvantravi mitmekeskuselise juhuslikustatud uuringu MO16432 eesmärk oli hinnata samaaegselt manustatud trastuzumabi ja neoadjuvantse kemoteraapia, mis sisaldas nii antratsükliini kui taksaani ning millele järgnes adjuvantravina trastuzumab (ravi kestis kokku 1 aasta), kliinilist tõhusust. Uuringusse kaasati esmaselt diagnoositud lokaalselt kaugelearenenud (III staadium) või põletikulise rinnanäärmevähiga patsiendid. HER2+ kasvajatega patsiendid juhuslikustati saama kas neoadjuvantset kemoteraapiat koos neoadjuvantse-adjuvantse trastuzumabiga või ainult neoadjuvantset kemoteraapiat.

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

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

millele järgnes

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

millele järgnes

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

millele pärast operatsiooni järgnesid

* täiendavad tsüklid adjuvantse trastuzumabiga (ravi kestuse 1 aasta lõpuni viimiseks).

Tabelis 12 on toodud kokkuvõte uuringust MO16432 saadud efektiivsuse tulemustest. Keskmine järelkontrolli kestus trastuzumabi rühmas oli 3,8 aastat.

**Tabel 12. Uuringu MO16432 efektiivsuse tulemused**

| **Näitaja** | **Kemoteraapia +**  **trastuzumab**  **(n = 115)** | **Ainult kemoteraapia**  **(n = 116)** |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tüsistustevaba elulemus |  |  | Riskitiheduste suhe  (95% CI) |
| Tüsistusega patsientide arv | 46 | 59 | 0,65 (0,44; 0,96)  p = 0,0275 |
| Täielik ravivastus kokku\* (95% CI) | 40%  (31,0, 49,6) | 20,7%  (13,7, 29,2) | p = 0,0014 |
| Üldine elulemus |  |  | Riskitiheduste suhe  (95% CI) |
| Tüsistusega patsientide arv | 22 | 33 | 0,59 (0,35; 1,02)  p = 0,0555 |

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

Absoluutne kasu 13 protsendipunkti trastuzumabi rühma kasuks arvutati 3-aastase tüsistustevaba elulemuse põhjal (65% *versus* 52%).

*Metastaatiline maovähk*

Trastuzumabi on uuritud ühes juhuslikustatud, avatud III faasi uuringus ToGA (BO18255) kombinatsioonis kemoteraapiaga võrreldes ainult kemoteraapiaga.

Kemoteraapiat manustati järgmiselt:

* kapetsitabiin 1000 mg/m2 suu kaudu kaks korda päevas 14 päeva jooksul iga 3 nädala järel 6 tsüklit (iga tsükli 1. päeva õhtust kuni 15. päeva hommikuni).

või

* intravenoosne 5-fluorouratsiil 800 mg/m2/päevas intravenoosse püsiinfusioonina 5 päeva jooksul, manustatuna iga 3 nädala järel 6 tsüklit (iga tsükli päevadel 1...5).

Kumbagi manustati koos:

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

Tabelis 13 on esitatud uuringu BO18225 efektiivsuse tulemuste kokkuvõte.

**Tabel 13. Uuringu BO18225 efektiivsuse tulemused**

| **Näitaja** | **FP**  **N = 290** | **FP+H**  **N = 294** | **HR (95% CI)** | **p-väärtus** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Üldise elulemuse mediaan kuudes | 11,1 | 13,8 | 0,74 (0,60…0,91) | 0,0046 |
| Progressioonivaba elulemuse mediaan kuudes | 5,5 | 6,7 | 0,71 (0,59…0,85) | 0,0002 |
| Haiguse progresseerumiseni kulunud aja mediaan kuudes | 5,6 | 7,1 | 0,70 (0,58…0,85) | 0,0003 |
| Üldine ravivastuse sagedus, % | 34,5% | 47,3% | 1,70a (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 Riskitiheduste suhe

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

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

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

### Lapsed

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

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Trastuzumabi farmakokineetikat hinnati populatsiooni farmakokineetilise mudeli analüüsi põhjal, kus kasutati 1582 isikult saadud kombineeritud andmeid. Nende hulka kuulsid HER2-positiivse metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi, kaugelearenenud maovähi või teiste kasvajavormidega patsiendid ning terved vabatahtlikud, kes said 18-s I, II ja III faasi uuringus intravenoosselt manustatavat trastuzumabi. Trastuzumabi kontsentratsiooniaja profiili kirjeldas kahekambriline mudel paralleelse lineaarse ja mittelineaarse eliminatsiooniga tsentraalsest kambrist. Mittelineaarse eliminatsiooni tõttu suurenes kogukliirens kontsentratsiooni vähenemisel. Seetõttu ei saa tuletada trastuzumabi poolväärtusaja konstantset väärtust. t½ väheneb kontsentratsiooni vähenemisel manustamisintervalli jooksul (vt tabel 16). Metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel olid sarnased farmakokineetilised parameetrid (nt kliirens (CL), tsentraalne jaotusruumala (Vc)) ja populatsiooni prognoositud püsiva plasmakontsentratsiooni väärtused (Cmin, Cmax ja AUC). Lineaarne kliirens oli 0,136 l/päevas metastaatilise rinnanäärmevähi, 0,112 l/päevas varajases staadiumis rinnanäärmevähi ja 0,176 l/päevas kaugelearenenud maovähi puhul. Mittelineaarse eliminatsiooni parameeterväärtused olid 8,81 mg/päevas maksimaalse eliminatsiooni kiiruse (Vmax) ja 8,92 µg/ml Michaelis-Menteni konstandi (Km) kohta metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel. Tsentraalne jaotusruumala oli 2,62 l metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel ning 3,63 l kaugelearenenud maovähiga patsientidel. Lõplikus populatsiooni farmakokineetilises mudelis tuvastati lisaks primaarsele kasvaja tüübile trastuzumabi plasmakontsentratsiooni mõjutavate statistiliselt oluliste kaasmuutujatena kehakaal, seerumi asparaataminotransferaasi ja albumiini sisaldus. Kuid nende kaasmuutujate toime ulatus trastuzumabi plasmakontsentratsioonile näitab, et nendel kaasmuutujatel ei ole tõenäoliselt kliiniliselt olulist toimet trastuzumabi kontsentratsioonile.

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

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

| **Raviskeem** | **Primaarne kasvaja tüüp** | **N** | **Cmin**  **(µg/ml)** | **Cmax**  **(µg/ml)** | **AUC0...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  iganädalaselt | Metastaatiline rinnanäärmevähk | 805 | 37,4  (8,7…58,9) | 76,5  (49,4…114) | 1073  (597…1584) |
| Varajases staadiumis rinnanäärmevähk | 390 | 38,9  (25,3…58,8) | 76,0  (54,7…104) | 1074  (783…1502) |

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

| **Raviskeem** | **Primaarne kasvaja tüüp** | **N** | **Cmin,ss\***  **(µg/ml)** | **Cmax,ss\*\* (µg/ml)** | **AUCss, 0...21 päeva (µg.päev/ml)** | **Püsiva plasmakontsent- ratsiooni**  **saabumiseni kuluv aeg\*\*\***  **(nädalad)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 8 mg/kg +  6 mg/kg iga  3 nädala järel | Metastaatiline rinnanäärme-vähk | 805 | 44,2  (1,8…85,4) | 179  (123…266) | 1736  (618…2756) | 12 |
| Varajases staadiumis  rinnanäärme-vähk | 390 | 53,8  (28,7…85,8) | 184  (134…247) | 1927  (1332…2771) | 15 |
| Kaugele-arenenud maovähk | 274 | 32,9  (6,1…88,9) | 131  (72,5…251) | 1338  (557…2875) | 9 |
| 4 mg/kg +  2 mg/kg  iga-nädalaselt | Metastaatiline rinnanäärme-vähk | 805 | 63,1  (11,7…107) | 107  (54,2…164) | 1710  (581…2715) | 12 |
| Varajases staadiumis  rinnanäärme-vähk | 390 | 72,6  (46…109) | 115  (82,6…160) | 1893  (1309…2734) | 14 |

\*Cmin,ss – Cmin püsiva plasmakontsentratsiooni seisundis

\*\*Cmax,ss = Cmax püsiva plasmakontsentratsiooni seisundis

\*\*\*aeg 90% püsiva plasmakontsentratsiooni saabumiseni

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

| **Raviskeem** | **Primaarne kasvaja tüüp** | **N** | **Kogukliirensi vahemik Cmax,ss kuni Cmin,ss**  **(l/päevas)** | **t1/2 vahemik Cmax,ss kuni Cmin,ss**  **(päevad)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 8 mg/kg +  6 mg/kg iga  3 nädala järel | Metastaatiline rinnanäärmevähk | 805 | 0,183…0,302 | 15,1…23,3 |
| Varajases staadiumis rinnanäärmevähk | 390 | 0,158…0,253 | 17,5…26,6 |
| Kaugelearenenud maovähk | 274 | 0,189…0,337 | 12,6…20,6 |
| 4 mg/kg +  2 mg/kg  iganädalaselt | Metastaatiline rinnanäärmevähk | 805 | 0,213…0,259 | 17,2…20,4 |
| Varajases staadiumis rinnanäärmevähk | 390 | 0,184…0,221 | 19,7…23,2 |

### Trastuzumabi väljaviimine organismist

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

### Tsirkuleeriv HER2-ECD

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

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

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuni 6 kuud kestnud uuringutes ei ilmnenud ägedat või kroonilist annusest sõltuvat toksilisust. Teratogeensusuuringutes, emaslooma fertiilsuse või hilisgestatsioonitoksilisuse/platsentaarbarjääri läbivuse uuringutes ei ilmnenud kahjulikku toimet reproduktsioonivõimele. Trastuzumab ei ole genotoksiline. Uuringus trehaloosiga ei avaldanud see peamine abiaine mingit toksilist toimet.

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

# 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

## 6.1 Abiainete loetelu

Histidiin

Histidiinmonovesinikkloriid

Trehaloosdihüdraat

Polüsorbaat 20

## 6.2 Sobimatus

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

KANJINTI’t ei tohi lahjendada glükoosi sisaldavate lahustega, kuna need põhjustavad proteiini agregatsiooni.

## 6.3 Kõlblikkusaeg

### Avamata viaalid

3 aastat

### Aseptiline manustamiskõlblikuks muutmine ja lahjendamine

Pärast aseptilist manustamiskõlblikuks muutmist steriilse süsteveega on manustamiskõlblikuks muudetud lahuse keemilis‑füüsikaline stabiilsus tõestatud 48 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C.

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

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

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei tohi lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõigud 6.3 ja 6.6.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

### KANJINTI 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

I tüüpi läbipaistvast klaasist 20 ml viaal butüülkummist korgiga, mis on kaetud fluorovaigust kilega ja alumiiniumist eemaldatava tolmukattega, sisaldab 150 mg trastuzumabi.

Igas karbis on üks viaal.

### KANJINTI 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

I tüüpi läbipaistvast klaasist 50 ml viaal butüülkummist korgiga, mis on kaetud fluorovaigust kilega ja alumiiniumist eemaldatava tolmukattega, sisaldab 420 mg trastuzumabi.

Igas karbis on üks viaal.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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

### Aseptiline ettevalmistamine, käsitsemine ja säilitamine

Infusiooni ettevalmistamisel tuleb tagada aseptiline käsitlus. Ettevalmistus peab toimuma

* koolitatud personali poolt aseptilistes tingimustes vastavuses hea tava eeskirjadega, eriti arvestades parenteraalsete ravimite aseptilise ettevalmistamisega;
* laminaarse õhuvooluga tõmbekapis või bioohutuskapis, kasutades standardseid ettevaatusabinõusid intravenoossete ainete ohutuks käsitlemiseks;
* koos järgneva ettevalmistatud intravenoosse infusioonilahuse nõuetekohase säilitamisega, et tagada aseptiliste tingimuste säilimine.

KANJINTI’t tuleb lahustamise ajal käsitseda ettevaatlikult. Liigne vahutekitamine lahustamisel või valmislahuse raputamine võib raskendada KANJINTI vajaliku koguse väljatõmbamist viaalist.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei tohi lasta külmuda.

### *KANJINTI 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber*

KANJINTI 150 mg ühe viaali sisu lahustatakse 7,2 ml steriilses süstevees (ei ole pakendile lisatud). Teiste lahustite kasutamist tuleb vältida.

Lahustamisel saadakse 7,4 ml lahust ühekordseks kasutamiseks, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi, mille pH on ligikaudu 6,1. Lisamaht 4% kindlustab, et ühest viaalist saab vajaliku annuse 150 mg.

### *KANJINTI 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber*

KANJINTI 420 mg ühe viaali sisu lahustatakse 20 ml steriilses süstevees (ei ole pakendile lisatud). Teiste lahustite kasutamist tuleb vältida.

Lahustamisel saadakse 21 ml lahust ühekordseks kasutamiseks, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi, mille pH on ligikaudu 6,1. Lisamaht 5% kindlustab, et ühest viaalist saab vajaliku annuse 420 mg.

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

### Aseptilise lahustamise juhised

1) Kasutades steriilset süstalt, süstida aeglaselt vajalik kogus (nagu eespool märgitud) steriilset süstevett lüofiliseeritud KANJINTI’t sisaldavasse viaali, suunates joa lüofilisaadile.

2) Lahustumise soodustamiseks pöörata viaali ettevaatlikult. MITTE LOKSUTADA.

Vähese vahu teke lahustamisel on tavaline. Laske viaalil rahulikult seista ligikaudu 5 minutit. KANJINTI valmislahus on värvitu kuni kahvatukollane läbipaistev vedelik, mis ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi.

### Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse aseptilise lahjendamise juhised

Arvutage vajalik lahuse kogus:

* küllastusannuseks 4 mg trastuzumabi/kg kehakaalu kohta või järgnevaks iganädalaseks annuseks 2 mg trastuzumabi/kg kehakaalu kohta järgnevalt:

**Kogus** (ml) = **kehakaal** (kg) × **annus** (küllastusannuseks **4**mg/kg või säilitusannuseks **2**mg/kg**)**

**21**(mg/ml, valmislahuse kontsentratsioon)

* küllastusannuseks 8 mg trastuzumabi/kg kehakaalu kohta või järgnevaks iga 3 nädala järel manustatavaks annuseks 6 mg trastuzumabi/kg kehakaalu kohta järgnevalt:

**Kogus** (ml) = **kehakaal** (kg) × **annus** (küllastusannuseks **8** mg/kg või säilitusannuseks **6**mg/kg)

**21**(mg/ml, valmislahuse kontsentratsioon)

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

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

Sobimatust KANJINTI ja polüvinüülkloriid-, polüetüleen- või polüpropüleenkottide vahel ei ole täheldatud.

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

# 7. MÜÜGILOA HOIDJA

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

NL‑4817 ZK Breda

Holland

# 8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1281/001

EU/1/18/1281/002

# 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. mai 2018

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

# 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**II LISA**

1. **BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
2. **HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
3. **MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
4. **RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
5. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

### Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Immunex Rhode Island Corporation

40 Technology Way

West Greenwich

Rhode Island, 02817

Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
NL-4817 ZK Breda  
Holland

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgia

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

1. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

1. 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.

1. 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

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

KANJINTI 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

trastuzumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Viaal sisaldab 150 mg trastuzumabi.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml kontsentraati 21 mg trastuzumabi.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinmonovesinikkloriid, trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 20.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne 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.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

NL‑4817 ZK Breda,

Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1281/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

KANJINTI 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

trastuzumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Viaal sisaldab 150 mg trastuzumabi.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml kontsentraati 21 mg trastuzumabi.

3. ABIAINED

Histidiin, histidiinmonovesinikkloriid, trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 20.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

i.v.

Intravenoosne.

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.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

NL‑4817 ZK Breda,

Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1281/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

KANJINTI 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

trastuzumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Viaal sisaldab 420 mg trastuzumabi.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml kontsentraati 21 mg trastuzumabi.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinmonovesinikkloriid, trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 20.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne 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.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

NL‑4817 ZK Breda,

Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1281/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

KANJINTI 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

trastuzumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Viaal sisaldab 420 mg trastuzumabi.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml kontsentraati 21 mg trastuzumabi.

3. ABIAINED

Histidiin, histidiinmonovesinikkloriid, trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 20.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.

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.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

NL‑4817 ZK Breda,

Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1281/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

###### Pakendi infoleht: teave kasutajale

**KANJINTI 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber**

**KANJINTI 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber**

trastuzumab (*trastuzumabum*)

# 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 KANJINTI ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne KANJINTI kasutamist
3. Kuidas KANJINTI’t kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas KANJINTI’t säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on KANJINTI ja milleks seda kasutatakse

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

Arst võib määrata KANJINTI’t rinnavähi ja maovähi raviks juhul, kui:

• teil on varajases staadiumis rinnavähk kõrge HER2-ks nimetatud valgu tasemega.

• teil on metastaatiline rinnavähk (rinnavähk, mis on levinud algkoldest kaugemale) kõrge HER2 tasemega. KANJINTI’t võidakse määrata kombinatsioonis keemiaravi preparaatide paklitakseeli või dotsetakseeliga metastaatiline rinnavähi esmavaliku ravina või üksinda, kui teised raviskeemid ei ole olnud edukad. Samuti kasutatakse seda kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriteks nimetatud ravimitega patsientidel, kellel on kõrge HER2 tase ja hormoonretseptor-positiivne metastaatiline rinnavähk (vähk, mis on tundlik naissuguhormoonide suhtes).

• teil on metastaatiline maovähk kõrge HER2 tasemega, kus seda kasutatakse kombinatsioonis teiste vähiravimite kapetsitabiini või 5-fluorouratsiili ja tsisplatiiniga.

2. Mida on vaja teada enne KANJINTI kasutamist

# KANJINTI’t ei tohi kasutada, kui

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

# Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Arst kontrollib teid ravi ajal väga hoolikalt.

# Südametegevuse kontrollid

Ravi ainult KANJINTI’ga või koos taksaanidega võib mõjutada südant, eriti kui te olete kunagi 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 KANJINTI’ga (kahe kuni viie aasta jooksul) teie südame tööd. Kui teil tekivad mis tahes südamepuudulikkuse (süda ei pumpa verd piisavalt) sümptomid, kontrollitakse teie südametegevust sagedamini (iga kuue kuni kaheksa nädala järel), te võite saada südamepuudulikkuse ravi või osutub vajalikuks KANJINTI’ga ravi lõpetamine.

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

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

Kui te saate KANJINTI’t koos teiste vähiraviks kasutatavate ravimitega, nagu paklitakseeli, dotsetakseeli, aromataasi inhibiitori, kapetsitabiini, 5-fluorouratsiili või tsisplatiiniga, peate lugema ka nende ravimite pakendi infolehti.

# Lapsed ja noorukid

KANJINTI’t ei soovitata kasutada ühelgi alla 18-aastasel isikul.

# Muud ravimid ja KANJINTI

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

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

# Rasedus

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

**Imetamine**

Ravi ajal KANJINTI’ga ja kuni 7 kuud pärast viimast annust ei tohi last rinnapiimaga toita, sest KANJINTI võib rinnapiima kaudu jõuda lapseni.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

# Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

**Naatrium**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas KANJINTI’t kasutada

Enne ravi alustamist määrab arst kindlaks HER2 hulga teie kasvajas. KANJINTI’ga ravitakse ainult patsiente, kellel on kõrge HER2 tase. KANJINTI’t tohib manustada ainult arst või meditsiiniõde. Arst määrab teile sobiliku annuse ja raviskeemi. KANJINTI annus sõltub teie kehakaalust.

Tähtis on kontrollida pakendi märgistust veendumaks, et manustatakse määratud õige ravimvorm. KANJINTI intravenoosne ravimvorm ei ole ette nähtud subkutaanseks manustamiseks ning seda tohib manustada ainult veeniinfusiooni teel.

KANJINTI 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 järgnevad annused manustada 30 minuti jooksul (vaata lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Infusioonide arv, mida te saate, sõltub teie allumisest ravile (ravitoimest). Arst arutab seda teiega.

Ravimi kasutusvigade vältimiseks on tähtis kontrollida viaali etiketti ja veenduda, et valmistatav ja manustatav ravim on KANJINTI (trastuzumab), mitte mõni teine trastuzumabi sisaldav ravimpreparaat (nt trastuzumabemtansiin või trastuzumabderukstekaan).

Varajases staadiumis rinnanäärmevähi, metastaatilise rinnanäärmevähi ja metastaatilise maovähi korral manustatakse KANJINTI’t iga 3 nädala järel. Metastaatilise rinnanäärmevähi raviks võib KANJINTI’t manustada ka üks kord nädalas.

# Kui te lõpetate KANJINTI kasutamise

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

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

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

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

**Tõsised kõrvaltoimed**

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

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

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

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

Kui teil tekib mõni ülalloetletud sümptomitest pärast KANJINTI’ga ravi lõppu, pöörduge oma arsti poole ja öelge talle, et olete enne saanud ravi KANJINTI’ga.

**Muud kõrvaltoimed**

**Väga sagedad kõrvaltoimed** (võivad tekkida enam kui 1 inimesel 10-st):

* infektsioonid
* kõhulahtisus
* kõhukinnisus
* kõrvetised (düspepsia)
* väsimus
* nahalööbed
* valu rindkeres
* kõhuvalu
* liigesvalu
* väike vere puna- ja valgeliblede (need aitavad võidelda nakkusega) arv, millega kaasneb mõnikord palavik
* lihasvalu
* konjunktiviit
* vesised silmad
* ninaverejooksud
* nohu
* juuste väljalangemine
* värisemine (treemor)
* kuumahood
* pearinglus
* küünte muutused
* kehakaalu langus
* isutus
* unetus
* maitsetundlikkuse muutused
* madal vereliistakute arv
* verevalumid
* sõrmede ja varvaste tuimus või surisemine, mis mõnikord võib edasi levida ülejäänud jäsemele
* suu ja/või kurgu punetus, turse või haavandid
* käte ja/või jalgade valu, turse, punetus või surisemine
* hingeldus
* peavalu
* köha
* oksendamine
* iiveldus

**Sagedad kõrvaltoimed** (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

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

**Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (**võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

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

**Harvaesinevad kõrvaltoimed** (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):

* kollasus
* anafülaktilised reaktsioonid

**Teadmata sagedusega kõrvaltoimed** (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

* vere hüübimishäired
* kõrge kaaliumitase
* silmapõhja turse või verejooks
* šokk
* südame rütmihäired
* respiratoorne distress
* hingamispuudulikkus
* äge kopsuturse (vedeliku kogunemine kopsudes)
* äge hingamisteede ahenemine
* ebanormaalselt madal hapnikusisaldus veres
* raskendatud hingamine lamavas asendis
* maksakahjustus
* näo, huulte ja kõri turse
* neerupuudulikkus
* last emakas ümbritseva vedeliku vähesus
* emakasisene loote kopsude arengupeetus
* emakasisene loote neerude arenguhäire

Mõned teil ilmnevatest kõrvaltoimetest võivad olla tingitud teie vähihaigusest. Kui te saate KANJINTI’t kombinatsioonis keemiaraviga, võivad mõned kõrvaltoimed olla tingitud ka keemiaravist.

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

# Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas KANJINTI’t säilitada

KANJINTI’t säilitavad tervishoiuspetsialistid haiglas või kliinikus.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei tohi lasta külmuda. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Infusioonilahused tuleb ära kasutada kohe pärast lahjendamist. Kui lahust ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C. Ärge kasutage KANJINTI’t, kui märkate enne manustamist lahuses võõrosakesi või lahuse värvuse muutust.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

# Mida KANJINTI sisaldab

* Toimeaine on trastuzumab. Iga viaal sisaldab kas:
  + 150 mg trastuzumabi, mis tuleb lahustada 7,2 ml süstevees või
  + 420 mg trastuzumabi, mis tuleb lahustada 20 ml süstevees.
* Saadud lahus sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi.
* Abiained on histidiin, histidiinmonovesinikkloriid, trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 20.

# Kuidas KANJINTI välja näeb ja pakendi sisu

KANJINTI on lahuse kontsentraadi pulber, mis on kummikorgiga klaasviaalis, mis sisaldab 150 mg või 420 mg trastuzumabi. Pulber on valged kuni kahvatukollased ravimkuulikesed. Iga karp sisaldab 1 viaali pulbriga.

# Müügiloa hoidja ja tootja

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

NL‑4817 ZK Breda

Holland

# Müügiloa hoidja

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

NL‑4817 ZK Breda

Holland

**Tootja**

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgia

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  s.a. Amgen n.v.  Tel/Tél: +32 (0)2 7752711 | **Lietuva**  Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  Tel: +370 5 219 7474 |
| **България**  Амджен България ЕООД  Тел.: +359 (0)2 424 7440 | **Luxembourg/Luxemburg**  s.a. Amgen  Belgique/Belgien  Tel/Tél: +32 (0)2 7752711 |
| **Česká republika**  Amgen s.r.o.  Tel: +420 221 773 500 | **Magyarország**  Amgen Kft.  Tel.: +36 1 35 44 700 |
| **Danmark**  Amgen, filial af Amgen AB, Sverige  Tlf: +45 39617500 | **Malta**  Amgen S.r.l.  Tel: +39 02 6241121 |
| **Deutschland**  Amgen GmbH  Tel.: +49 89 1490960 | **Nederland**  Amgen B.V.  Tel: +31 (0)76 5732500 |
| **Eesti**  Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  Tel: +372 586 09553 | **Norge**  Amgen AB  Tel: +47 23308000 |
| **Ελλάδα**  Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  Τηλ.: +30 210 3447000 | **Österreich**  Amgen GmbH  Tel: +43 (0)1 50 217 |
| **España**  Amgen S.A.  Tel: +34 93 600 18 60 | **Polska**  Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 581 3000 |
| **France**  Amgen S.A.S.  Tél: +33 (0)9 69 363 363 | **Portugal**  Amgen Biofarmacêutica, Lda.  Tel: +351 21 4220606 |
| **Hrvatska**  Amgen d.o.o.  Tel: +385 (0)1 562 57 20 | **România**  Amgen România SRL  Tel: +4021 527 3000 |
| **Ireland**  Amgen Ireland Limited  Tel: +353 1 8527400 | **Slovenija**  AMGEN zdravila d.o.o.  Tel: +386 (0)1 585 1767 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Amgen Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 321 114 49 |
| **Italia**  Amgen S.r.l.  Tel: +39 02 6241121 | **Suomi/Finland**  Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland  Puh/Tel: +358 (0)9 54900500 |
| **Kύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ.: +357 22741 741 | **Sverige**  Amgen AB  Tel: +46 (0)8 6951100 |
| **Latvija**  Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  Tel: +371 257 25888 | **United Kingdom (Northern Ireland)**  Amgen Limited  Tel: +44 (0)1223 420305 |

# Infoleht on viimati uuendatud

# Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

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

------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

# Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele

Ravimi kasutusvigade vältimiseks on tähtis kontrollida viaali etiketti ja veenduda, et valmistatav ja manustatav ravim on KANJINTI (trastuzumab), mitte mõni teine trastuzumabi sisaldav ravimpreparaat (nt trastuzumabemtansiin või trastuzumabderukstekaan).

Seda ravimit tuleb alati hoida suletud originaalpakendis ja külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C.

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

Steriilse süsteveega (ei ole lisatud pakendile) aseptiliselt manustamiskõlblikuks muudetud KANJINTI’i viaal on keemilis-füüsikaliselt stabiilne kuni 48 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C ja seda ei tohi külmutada.

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

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

### Aseptiline ettevalmistamine, käsitsemine ja säilitamine

Infusiooni ettevalmistamisel tuleb tagada aseptiline käsitlus. Ettevalmistus peab toimuma

* koolitatud personali poolt aseptilistes tingimustes vastavuses hea tava eeskirjadega, eriti arvestades parenteraalsete ravimite aseptilise ettevalmistamisega;
* laminaarse õhuvooluga tõmbekapis või bioohutuskapis, kasutades standardseid ettevaatusabinõusid intravenoossete ainete ohutuks käsitlemiseks;
* koos järgneva ettevalmistatud intravenoosse infusioonilahuse nõuetekohase säilitamisega, et tagada aseptiliste tingimuste säilimine.

### *KANJINTI 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber*

KANJINTI 150 mg ühe viaali sisu lahustatakse 7,2 ml steriilses süstevees (ei ole pakendile lisatud). Teiste lahustite kasutamist tuleb vältida. Lahustamisel saadakse 7,4 ml lahust ühekordseks kasutamiseks, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi. Lisamaht 4% kindlustab, et ühest viaalist saab vajaliku annuse 150 mg.

### *KANJINTI 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber*

KANJINTI 420 mg ühe viaali sisu lahustatakse 20 ml steriilses süstevees (ei ole pakendile lisatud). Teiste lahustite kasutamist tuleb vältida. Lahustamisel saadakse 21 ml lahust ühekordseks kasutamiseks, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi. Lisamaht 5% kindlustab, et ühest viaalist saab vajaliku annuse 420 mg.

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

### Aseptilise lahustamise juhised

KANJINTI’t tuleb lahustamise ajal käsitseda ettevaatlikult. Liigne vahutekitamine lahustamisel või valmislahuse raputamine võib raskendada KANJINTI vajaliku koguse väljatõmbamist viaalist.

1) Kasutades steriilset süstalt, süstida aeglaselt vajalik kogus (nagu eespool märgitud) steriilset süstevett lüofiliseeritud KANJINTI’t sisaldavasse viaali, suunates joa lüofilisaadile.

2) Lahustumise soodustamiseks pöörata viaali ettevaatlikult. MITTE LOKSUTADA.

Vähese vahu teke lahustamisel on tavaline. Laske viaalil rahulikult seista ligikaudu 5 minutit. KANJINTI valmislahus on värvitu kuni kahvatukollane läbipaistev vedelik, mis ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse aseptilise lahjendamise juhised

Arvutage vajalik lahuse kogus:

* küllastusannuseks 4 mg trastuzumabi/kg kehakaalu kohta või järgnevaks iganädalaseks annuseks 2 mg trastuzumabi/kg kehakaalu kohta järgnevalt:

**Kogus** (ml) = **kehakaal** (kg) × **annus** (küllastusannuseks **4**mg/kg või säilitusannuseks **2**mg/kg**)**

**21**(mg/ml, valmislahuse kontsentratsioon)

* küllastusannuseks 8 mg trastuzumabi/kg kehakaalu kohta või järgnevaks iga 3 nädala järel manustatavaks annuseks 6 mg trastuzumabi/kg kehakaalu kohta järgnevalt:

**Kogus** (ml) = **kehakaal** (kg) × **annus** (küllastusannuseks **8** mg/kg või säilitusannuseks **6**mg/kg)

**21**(mg/ml, valmislahuse kontsentratsioon)

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