

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dazublys 150 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Manustamiskõlblikuks muudetud Dazublys'e lahus sisaldab 21 mg/ml trastuzumabi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.(kontsentradi pulber)

Valge kuni kahvatukollane lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rinnanäärmevähk

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Dazublys on näidustatud HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähi raviks täiskasvanutel:

- monoteraapiana patsientidele, kellele on metastaatilise haiguse raviks rakendatud vähemalt kahte keemiaraviskeemi. Eelnev keemiaravi 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 keemiaravi saanud;
- kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga hormoonretseptor-positiivsetele metastaatilise rinnanäärmevähiga menopausijärgses eas patsientidele, kes ei ole varem trastuzumabi saanud.

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk

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

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

Dazublys't võib kasutada ainult metastaatilise või varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel, kelle kasvaja on täpse ja valideeritud analüüsiga kindlaks tehtud HER2 üleekspressioon või HER2 geeni amplifikatsioon (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Metastaatiline maovähk

Dazublys 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.

Dazublys't võib kasutada ainult metastaatilise maovähiga (MMV) patsientidel, kelle kasvaja esineb HER2 üleekspressioon, mida määratletakse kui IHC2+ ja kinnitavat SISH või FISH tulemust või IHC 3+ tulemust. Kasutama peab täpseid ja valideeritud analüüsi meetodeid (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

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

Kui vajalik on muu manustamisviis, tuleb kasutada teisi trastuzumabi sisaldavaid ravimeid, mis seda võimaldavad.

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

Annustamine

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Kolmenädalaste intervallidega raviskeem

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

Iganädalane raviskeem

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

Manustamine kombinatsioonis paklitakseeli või dotsetakseeliga

Kesksetes uuringutes (H0648g, M77001) manustati paklitakseeli või dotsetakseeli trastuzumabi esimesele annusele järgneval päeval (paklitakseeli või dotsetakseeli annuse kohta vt vastavat ravimi

omaduste kokkuvõtet) ja vahetult pärast trastuzumabi järgnevaid annuseid, kui patsient talus eelmist trastuzumabi annust hästi.

Manustamine kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga

Kesktes uuringus (BO16216) manustati trastuzumabi ja anastrosooli esimesest päevast alates. Puudusid piirangud trastuzumabi ja anastrosooli manustamise suhtelisele ajastusele (anastrosooli või teiste aromataasi inhibiitorite annuse kohta vt vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet).

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk

Kolmenädalaste intervallidega ja iganädalane raviskeem

Kolmenädalaste intervallidega raviskeemina on trastuzumabi soovitatav algne küllastusannus 8 mg/kg. Trastuzumabi soovitatav säilitusannus kolmenädalaste intervallidega 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 keemiaravi doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga.

Keemiaraviga kombineeritud annustamise kohta vt lõik 5.1.

Metastaatiline maovähk

Kolmenädalaste intervallidega raviskeem

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

Rinnanäärmevähk ja maovähk

Ravi kestus

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

Annuse vähendamine

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

Kui vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) protsent langeb ≥ 10 punkti võrra algväärtusest JA alla 50%, tuleb ravi katkestada ja korrata LVEF mõõtmist ligikaudu 3 nädala jooksul. Kui LVEF ei ole paranenud või on veel langenud või kui on tekkinud sümptomaatiline südame paispuudulikkus, tuleb tõsiselt kaaluda trastuzumabiga ravi lõpetamist, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu individuaalsele patsiendile kaalub üles riskid. Kõik sellised patsiendid tuleb suunata kardioloogi konsultatsioonile ning neid tuleb jälgida.

Vahelejäänud annused

Kui trastuzumabi 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 pärast (iganädalane raviskeem) või 21 päeva pärast (kolmenädalaste intervallidega raviskeem).

Kui trastuzumabi annuse manustamine hilineb üle ühe nädala, tuleb manustada trastuzumabi uus küllastusannus ligikaudu 90 minuti jooksul (iganädalane raviskeem: 4 mg/kg; kolmenädalaste intervallidega raviskeem: 8 mg/kg) niipea kui võimalik. Trastuzumabi järgnevad säilitusannused (iganädalane raviskeem: 2 mg/kg; kolmenädalaste intervallidega raviskeem: 6 mg/kg) tuleb manustada 7 päeva pärast (iganädalane raviskeem) või 21 päeva pärast (kolmenädalaste intervallidega raviskeem). südame paispuudulikkuse (*congestive heart failure*,

Patsientide erirühmad

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

Lapsed

Puudub trastuzumabi asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

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

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

Trastuzumabi intravenoosse ravimvormi manustamiseelsed manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

Trastuzumabi manustamiseks kasutatavad infusioonikotid peavad olema DEHP-vabad.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus trastuzumabi, hiirevalgu või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Tugev rahuoleku düspnoe, mis on tingitud kaugelearenenud pahaloolumisest 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 adjuvantravi saanud patsientidel.

Südame funktsioonihäired

Üldised kaalutlused

Trastuzumabiga ravitud patsientidel on suurem risk südame paispuudulikkuse (*New York Heart Association* [NYHA] II kuni IV klass) või asümptomaatilise kardialse 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 kardialse riskiga (nt hüpertensioon, dokumenteeritud südame isheemiatõbi, südame paispuudulikkus, LVEF < 55%, ja kõrgem vanus) patsientide ravimisel.

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

Kõikide olemasolevate andmete populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal võib trastuzumab vereringes püsida kuni 7 kuud pärast Dazublys'ega ravi lõpetamist (vt lõik 5.2). Patsientidel, kes saavad antratsükliini pärast trastuzumabi ärajätmist, võib olla suurem risk südame funktsioonihäirete tekkeks. Võimalusel peavad arstid hoiduma antratsükliinipõhisest ravist kuni 7 kuud pärast trastuzumabi ärajätmist. Antratsükliinide kasutamise korral tuleb hoolikalt jälgida patsiendi südamegevust.

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 tuvastada südame funktsioonihäirega patsiente. Patsientidel, kellel tekib asümptomaatiline südamefunktsiooni häire, on soovitatav sagedasem jälgimine (nt iga 6...8 nädala tagant). Kui vasaku vatsakese funktsioon jätkuvalt halveneb, kuid jääb asümptomaatiliseks, peab arst kaaluma trastuzumabiga ravi lõpetamist juhul, kui ravist ei ole olnud kliinilist kasu.

Südame funktsioonihäirega patsientidel ei ole trastuzumabiga ravi jätkamise või taasalustamise ohutuse prospektiivseid uuringuid tehtud. Kui LVEF protsent langeb ≥ 10 punkti võrra algväärtusest JA alla 50%, tuleb ravi jätkata ja korrata LVEF mõtmist ligikaudu 3 nädala jooksul. Kui LVEF ei ole paranenud või on veel langenud või on tekkinud sümptomaatiline südame paispuudulikkus, tuleb tõsiselt kaaluda trastuzumabiga ravi lõpetamist, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu individuaalsele patsiendile kaalub üles riskid. Kõik sellised patsiendid tuleb suunata kardioloogi konsultatsioonile ning neid tuleb jälgida.

Kui trastuzumabiga ravi ajal tekib sümptomaatiline südamepuudulikkus, tuleb seda ravida südamepuudulikkuse standardravimitega. Enamus patsiente, kellel keskses uuringutes tekkis kongestiivne südamepuudulikkus või asümptomaatiline kardialne düsfunktsioon, paranes kongestiivse südamepuudulikkuse standardraviga, mis sisaldas angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorit või angiotensiini retseptorite blokaatorit (ARB) ja beetablokaatorit. Enamus kardiaalsete sümptomitega patsiente, kellel trastuzumabi ravi kliiniliselt toimis, jätkasid ravi trastuzumabiga ilma lisanduvate kliiniliste südamehäireteta.

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Metastaatilise rinnanäärmevähi korral ei tohi trastuzumabi ja antratsükliini samaaegselt manustada. Metastaatilise rinnanäärmevähi patsiendid, kes on eelnevalt saanud antratsükliini, on trastuzumabiga ravi ajal samuti ohustatud kardialse düsfunktsiooni tekkest, kuigi risk on väiksem kui trastuzumabi 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 trastuzumabi viimasest manustamisest. Antratsükliini sisaldavat kemoteraapiat saavate patsientide puhul on soovitatav edasine kontroll, mis peaks toimuma kord aastas kuni 5 aastat pärast trastuzumabi viimast manustamist või kauem, kui täheldatakse LVEF jätkuvat vähenemist.

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

Adjuvantravi

Adjuvantravina ei tohi trastuzumabi ja antratsükliini samaaegselt manustada.

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

Neljas ulatuslikus adjuvantravi uuringus tuvastatud südamehäire riskifaktorid olid kõrgem vanus (> 50 aastat), madal LVEF (< 55%) ravigeelset, enne või pärast paklitakselravi alustamist, LVEF langus 10...15 punkti võrra ning antihüpertensiivsete ravimite eelnev või samaaegne kasutamine. Patsientidel, kes said trastuzumabi pärast adjuvantse kemoteraapia lõppemist, seostati kardiale 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 trastuzumabi koos antratsükliinidega kasutada ainult patsientidel, kes ei ole varem keemiaravi saanud, ning ainult väikeses annuses antratsükliini sisaldavate raviskeemidega (st maksimaalsed kumulatiivsed annused on doksorubitsiinil 180 mg/m² või epirubitsiinil 360 mg/m²).

Kui patsient on saanud neoadjuvantravina samaaegselt väikeses annuses antratsükliinide täieliku ravikuuri ja trastuzumabi, ei tohi pärast kirurgilist operatsiooni manustada täiendavat tsütotoksilist keemiaravi. Teistes olukordades tehakse otsus täiendava tsütotoksilise keemiaravi vajaduse kohta lähtudes individuaalsetest teguritest.

Trastuzumabi ja väikesed annused antratsükliini raviskeemide samaaegse kasutamise kogemus piirub praegu uuringuga MO16432.

Keskse uuringu MO16432 manustati trastuzumabi koos neoadjuvantse keemiaraviga, mis sisaldas kolme tsükli doksorubitsiini (kumulatiivne annus 180 mg/m²).

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

Kliiniline kogemus üle 65-aastastel patsientidel on piiratud.

Infusiooniga seotud reaktsioonid ja ülitundlikkus

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

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

Teatatud on ka esialgset paranemisest, millele järgnes kliinilise seisundi halvenemine, ning hilist tüüpi reaktsioonidest koos kliinilise seisundi kiire halvenemisega. Surm on saanud tundide ja kuni ühe nädala jooksul pärast infusiooni. Väga harvadel juhtudel on infusiooniga seotud sümptomid ja pulmonaalsed reaktsioonid tekkinud rohkem kui kuus tundi pärast 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 turuletulekujärgsel kasutamisel on teatatud rasketest pulmonaalsetest reaktsioonidest (vt lõik 4.8). Need reaktsioonid on mõnikord lõppenud surmaga. Lisaks on teatatud üksikutest interstitsiaalse kopsuhaiguse, sh kopsuinfiltraatide, ägeda respiratoorse distressi sündroomi, pneumoonia, pneumoniidi, pleuraefusiooni, respiratoorse distressi, ägeda kopsuturse ja hingamispuudulikkuse juhtudest. Interstitsiaalse kopsuhaigusega seotud 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 trastuzumabiga ravida (vt lõik 4.3). Ettevaatlik peab olema pneumoniidi tekke suhtes, eriti samaaegset taksaanravi saavatel patsientidel.

Natrium

Dazublys sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt naatriumivaba.

Polüsorbaat 20

Ravim sisaldab 0,6 mg polüsorbaati 20 ühes 150 mg /viaalis (21 mg/ml) mis Vastab 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Trastuzumabi toime teiste antineoplastiliste ainete farmakokineetikale

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

Andmed trastuzumabi (4 mg/kg i.v. küllastusannus ja 2 mg/kg i.v. nädalas) ja dotsetakseeli (60 mg/m² i.v.) ühe rühmaga uuringust JP16003, mis viidi läbi HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga Jaapani naistel, näitasid, et 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) ekspositsiooni ei mõjutanud tsisplatiini või tsisplatiini pluss trastuzumabi samaaegne kasutamine. Kuid koos trastuzumabiga manustamisel täheldati kapetsitabiini enda kõrgemaid plasmakontsentratsioone ja pikemat poolväärtusaega. Andmed näitasid ka seda, et tsisplatiini farmakokineetikat ei mõjutanud kapetsitabiini või kapetsitabiini pluss trastuzumabi samaaegne kasutamine.

Metastaatilise või lokaalselt levinud mitteopereeritava HER2-positiivse vähiga patsientide uuringust H4613g/GO01305 saadud farmakokineetilised andmed näitasid, et trastuzumabil ei mõjuta karboplatiini farmakokineetikat.

Antineoplastiliste ainete toime trastuzumabi farmakokineetikale

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

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

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelistele naistele tuleb soovitada kasutada efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal trastuzumabiga ja 7 kuu jooksul pärast ravi lõppu (vt lõik 5.2).

Rasedus

Reproduktiiooniuringud on läbi viidud Jaava makaakidega, kellele manustati kuni 25 korda suuremaid annuseid kui inimestel kasutatavad iganädalased trastuzumabi intravenoosse ravimvormi säilitusannused 2 mg/kg. Uuringutes ei ilmnunud 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. Reproduktsiooniuringute andmed ei ole alati ülekantavad loomadelt inimestele. Seega tuleb trastuzumabi kasutamisest raseduse ajal hoiduda, välja arvatud juhul, kui ravist oodatav kasu emale ületab võimaliku riski lootele.

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

Imetamine

Uuring, mis viidi läbi Jaava makaakidega, 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 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 inimese IgG1 eritub inimese rinnapiima ja risk vastsündinule ei ole teada, ei tohi naised trastuzumabiga ravi ajal ja kuni 7 kuud pärast viimast manustamiskorda last rinnaga toita.

Fertiilsus

Puuduvad andmed fertiilsuse kohta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

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

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

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

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon	Väga sage
	Nasofarüingiit	Väga sage
	Neutropeeniline sepsis	Sage
	Tsüstiit	Sage
	Gripp	Sage
	Sinusiit	Sage
	Nahainfektsioon	Sage
	Riniit	Sage
	Ülemiste hingamisteede infektsioon	Sage
	Kuseteede infektsioon	Sage
	Farüingiit	Sage
Hea-, pahaloomulised jätkesustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Pahaloomulise kasvaja progresseerumine	Teadmata
	Kasvaja progresseerumine	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	Febriilne neutropeenia	Väga sage
	Aneemia	Väga sage
	Neutropeenia	Väga sage
	Vere valgeliblede arvu langus/leukopeenia	Väga sage
	Trombotsütopeenia	Väga sage
	Hüpoprotrombineemia	Teadmata
	Immuunse 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	¹ Treemor	Väga sage
	Pearinglus	Väga sage
	Peavalu	Väga sage
	Paresteesia	Väga sage
	Maitsehäire	Väga sage
	Perifeerne neuropaatia	Sage
	Hüpertoonia	Sage
	Somnolentsus	Sage
Silma kahjustused	Konjunktiviit	Väga sage
	Suurenenud pisaraeritus	Väga sage
	Kuivsilmsus	Sage
	Papillödeem	Teadmata
	Võrkkesta verevalum	Teadmata
Kõrva ja labürindi kahjustused	Kurtus	Aeg-ajalt
Südame häired	¹ Vererõhu langus	Väga sage
	¹ Vererõhu tõus	Väga sage
	¹ Ebakorrapärane südametegevus	Väga sage
	¹ Laperdus	Väga sage
	Väljutusfraktsiooni langus*	Väga sage
	+Südamepuudulikkus (paispuudulikkus)	Sage
	⁺¹ Supraventrikulaarne tahhüarütmia	Sage
	Kardiomiopaatia	Sage
	¹ Südamepekslemine	Sage
	Perikardi efusioon	Aeg-ajalt

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Vaskulaarsed häired	Kardiogeenne šokk	Teadmata
	Galopprütmis esinemine	Teadmata
	Kuumahood	Väga sage
	⁺¹ Hüpotensioon	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Vasodilatsioon	Sage
	⁺ Düspnoe	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 distressi sündroom	Teadmata
	⁺ Bronhospasm	Teadmata
	⁺ Hüpoksia	Teadmata
	⁺ Hapnikusaturatsioon vähenenud	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
	Küüne kahjustus	Väga sage
	Palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom	Väga sage
	Akne	Sage
	Kuiv nahk	Sage
	Täppverevalum	Sage
	Liigihigistamine	Sage
	Makulopapulaarne lööve	Sage
	Sügelus	Sage
	Küünte murdumine	Sage
	Dermatiit	Sage
	Urtikaaria	Aeg-ajalt
	Angioödeem	Teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Liigesevalu	Väga sage

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
	¹ Lihaste pinget	Väga sage
	Lihasevalu	Väga sage
	Liigesepõletik	Sage
	Seljavalu	Sage
	Luuvalu	Sage
	Lihasspasmid	Sage
	Kaelavalu	Sage
	Valu jäsemetes	Sage
Neerude ja kuseteede häired	Neerukahjustus	Sage
	Membranoosne glomerulonefriit	Teadmata
	Glomerulonefroopia	Teadmata
	Neerupuudulikkus	Teadmata
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid	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
	Püreeksia	Väga sage
	Limaskestapõletik	Väga sage
	Perifeersed tursed	Väga sage
	Halb enesetunne	Sage
	Turse	Väga
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Kontusioon	Sage

+ Tähistab kõrvaltoimeid, millest on teatatud seoses surmlõppega.

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

* Tähteldatud kombineerimisel taksaanidega pärast ravi antratsükliinidega.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Südame funktsioonihäired

Südame paispuudulikkus (NYHA II...IV klass) on trastuzumabi kasutamisega seotud sage kõrvaltoime, mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4). Trastuzumabiga ravitud patsientidel on täheldatud südame funktsioonihäirete nähtusid ja sümptomeid, nagu düspnoe, ortopnoe, kõha süvenemine, kopsuturse, S3-galopp või vatsakese väljutusfraktsiooni langus (vt lõik 4.4). Kolmes keskses kliinilises uuringus, kus trastuzumabi adjuvantravi kasutati kombinatsioonis keemiaraviga, oli 3./4. astme südame funktsioonihäirete (eriti sümptomaatilise südame paispuudulikkuse) esinemissagedus sarnane patsientidel, kes said ainult keemiaravi (st ei saanud trastuzumabi), ning patsientidel, kellele manustati trastuzumabi järjestikku pärast taksaani (0,3...0,4%). Esinemissagedus oli suurim patsientidel, kellele manustati trastuzumabi taksaaniga samal ajal (2,0%). Neoadjuvantravi puhul on trastuzumabi ja väikeseannuselise antratsükliini raviskeemi samaaegse kasutamise kogemus piiratud (vt lõik 4.4).

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

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

Kesksetes uuringutes, kus hinnati intravenoosse trastuzumabi kasutamist metastaatilise haiguse ravis, jäi kardialse düsfunktsiooni esinemissagedus vahemikku 9...12%, kui seda kombineeriti paklitakseeliga, võrreldes 1...4%-ga ainult paklitakseeli puhul. Monoteraapia puhul oli esinemissagedus 6...9%. Südame funktsioonihäireid täheldati kõige sagedamini 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 südame paispuudulikkuse esinemissagedus trastuzumabi ja dotsetakseeli saanud patsientidel 2,2% võrreldes 0%-ga ainult dotsetakseeli puhul. Enamik patsiente (79%), kellel tekkis nendes uuringutes südame funktsioonihäire, paranes pärast südamepuudulikkuse standardravi.

Infusiooniga seotud reaktsioonid, allergilist laadi reaktsioonid ja ülitundlikkus

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

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

Üksikutel juhtudel on täheldatud anafülaktoidseid reaktsioone.

Hematotoksilisus

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

Pulmonaalsed kõrvaltoimed

Trastuzumabi kasutamise ajal tekivad raskekujulised pulmonaalsed kõrvaltoimed, mida on seostatud surmlõppega. Nendeks on muu hulgas kopsuinfiltraadid, äge respiratoorne distressi sündroom, pneumoonia, pneumoniit, pleuraefusioon, respiratoorne distress, äge kopsuturse ja hingamispuudulikkus (vt lõik 4.4).

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

Immunogeensus

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

Nende antikehade kliiniline tähtsus on teadmata. Trastuzumabi vastaste antikehade esinemine ei mõjutanud ebasoodsalt trastuzumabi intravenoosse ravimvormi farmakokineetikat, efektiivsust (määrati patoloogilise täieliku ravivastuse [pCR] järgi ning sündmustevaba elumust EFS) ega ohutust

(määrati manustamisega seotud kõrvaltoimete esinemise järgi).

Puuduvad immunogeensuse andmed trastuzumabi kasutamise kohta maovähi ravis.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01FD01.

Trastuzumab on inimese epidermaalse kasvufaktori retseptori 2 (HER2) vastane rekombinantne inimesele omaseks muudetud IgG1-tüüpi monoklonaalne antikeha. HER2 üleekspressioon on täheldatud 20...30% esmase rinnanäärmevähi juhtudel. HER2-positiivsuse sageduse uuringud maovähi korral, kus kasutati 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% FISHi puhul. Uuringud näitavad, et rinnanäärmevähiga patsientidel, kelle kasvaja esineb HER2 üleekspressioon, on lühem haigusevaba elumus võrreldes patsientidega, kellel kasvaja HER2 üleekspressiooni ei esine. Retseptori ekstratsellulaarne domeen (ECD, p105) eraldub verre ja on määratav seerumist.

Toimemehhanism

Trastuzumab seondub suure afiinsuse ja spetsiifilisusega alamdomeeniga IV, mis on HER2 ekstratsellulaarse domeeniga külgnev membraani regioon. Trastuzumabi seondumine HER2-ga inhibeerib ligandist sõltumatuid HER2 signaaliradasid ja takistab tema ekstratsellulaarse domeeni, mis on HER2 aktivatsioonimehhanism, proteolüütilist lõhustamist. Selle tulemusena inhibeerib 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

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

Täpsete ja reprodutseeritavate tulemuste kindlustamiseks tuleb määramine läbi viia akrediteeritud laboris, milles on tagatud valideeritud analüüsiprotseduurid.

Soovitav punktisüsteem IHC vastuse hindamiseks on toodud tabelis 2.

Tabel 2. Soovitav punktisüsteem IHC värvuse muutuse hindamiseks rinnavähi korral

Tulemus	Värvuse muutuse kirjeldus	HER2 üleekspressioonihinnang
0	Värvuse muutust ei ole või esineb membraani värvuse muutus < 10% kasvajakaradest	Negatiivne
1+	Nõrk/vaevast märgatav membraani värvuse muutus > 10% kasvajakaradest. Rakud on ainult membraani osas värvust muutnud	Negatiivne
2+	Nõrk kuni mõõdukas täielik membraani värvuse muutus > 10% kasvajakaradest	Ebamäärane
3+	Tugev täielik membraani värvuse muutus > 10% kasvajakaradest	Positiivne

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

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

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

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

HER2 üleekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni määramine maovähi korral

HER2 üleekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni määramiseks tuleb kasutada täpset ja valideeritud analüüsi. Esimene soovitatav määramismeetod on IHC ning juhtudel, kui on vaja määrata ka HER2 geeni amplifikatsiooni staatust, tuleb kasutada kas hõbedaga rikastatud *in situ* hübriidatsiooni (*silver-enhanced in situ hybridization*, SISH) või FISH meetodit. Kasvaja histoloogia ja morfoloogia paralleelseks hindamiseks on siiski soovitatav kasutada SISH meetodit. Et tagada määramismeetodite validatsioon ning täpsuse ja reprodutseeritavate tulemuste saamine, tuleb HER2 määramine läbi viia laboris, kus töötab vastava väljaõppe saanud personal. Täielikud juhised analüüsi tegemise ja tulemuste tõlgendamise kohta on kasutatavate HER2 analüüsides 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 valguga üleekspressioon, mis defineeriti kui IHC tulemus 3+ või IHC tulemus 2+ ja positiivne FISH tulemus.

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

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

Soovitav punktisüsteem IHC vastuse hindamiseks on toodud tabelis 3.

Tabel 3. Soovitav punktisüsteem IHC värvuse muutuse hindamiseks maovähi korral

Tulemus	Operatsiooni käigus võetudproov -	Biopsia proov – värvuse muutus	HER2
---------	-----------------------------------	--------------------------------	------

	värvuse muutuse kirjeldus	kirjeldus	üleekspressiooni hinnang
0	Värvuse muutust ei ole või esineb membraani värvusemuutus < 10% rakkudest	Puudub värvuse muutus või membraani värvuse muutus kõikides kasvajakarakkudes	Negatiivne
1+	Nõrk/vaevalt märgatav membraani värvuse muutus ≥ 10% kasvajakarakkudest; rakud on ainult membraani osas värvust muutnud	Kasvajakarakkude kogumis nõrk/vaevalt märgatav membraani värvuse muutus hoolimata värvunud kasvajakarakkude protsendist	Negatiivne
2+	Nõrk kuni mõõdukas täielik, basolateraalne või lateraalne membraani värvuse muutus ≥ 10% kasvajakarakkudest	Kasvajakarakkude kogumis nõrk kuni mõõdukas täielik, basolateraalne või lateraalne membraani värvuse muutus sültumata värvunud kasvajakarakkude protsendist	Ebamäärane
3+	Tugev täielik, basolateraalne või lateraalne membraani värvuse muutus ≥ 10% kasvajakarakkudest	Kasvajakarakkude kogumis tugev täielik, basolateraalne või lateraalne membraani värvuse muutus sõltumata värvunud kasvajakarakkude protsendist	Positiivne

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Metastaatilise rinnavähi ravim

Trastuzumabi on kliinilistes uuringutes kasutatud monoteraapiana metastaatilise rinnavähi raviks, kui kasvaja esineb HER2 üleekspressioon ja üks või enam keemiaraviskeemi ei ole andnud soovitud tulemust (ainult trastuzumab).

Trastuzumabi on kasutatud ka kombinatsioonis paklitakseli või dotsetakseli nendel patsientidel, kelle metastaatilise haigust ei ole varem keemiaraviga ravitud. Eelnevalt antratsükliinil põhinevat adjuvantset keemiaravi saanud patsientidele manustati raviks paklitakseli (175 mg/m² infusiooni teel 3 tunni jooksul) koos trastuzumabiga või ilma. Kesktes uuringus, kus dotsetakseli (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 paklitakseliga ei ole uuritud patsientidel, kes ei ole eelnevalt adjuvantset antratsükliinravi saanud. Kuid trastuzumabi ja dotsetakseli kombinatsioon oli patsientidel efektiivne hoolimata sellest, kas nad olid eelnevalt adjuvantset antratsükliinravi saanud või mitte.

Patsientide sobivust suurematesse trastuzumabi monoteraapia ja trastuzumabi pluss paklitakseli kliinilistesse uuringutesse kaasamiseks hinnati nende HER2 üleekspressiooni järgi. Testina kasutati fikseeritud rinnavähi 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 kasvajakarakkude värvumise aste 2+ või 3+. Patsiente, kellel kasutatud testis oli kasvajakarakkude värvumise aste 0 või 1+, ei kaasatud. Enam kui 70%-l kaasatud patsientidest esines 3+ üleekspressioon. Andmete põhjal võib oletada, et ravitulemus on parem patsientidel, kellel HER2 üleekspressioon on kõrgem (3+).

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

Iganädalane annustamine metastaatilise rinnavähi puhul

Tabelis 4 on toodud monoterapia ja kombinatsioonravi efektiivsuse tulemused.

Tabel 4. Monoterapia ja kombinatsioonravi uuringute efektiivsuse tulemused

Näitaja	Monoterapia		Kombinatsioonravi		
	Trastuzumab ¹ N = 172	Trastuzumab + paklitakseel ² N = 68	Paklitakseel ² N = 77	Trastuzumab + dotsetakseel ³ N = 92	Dotsetakseel ³ N = 94
Ravivastuse määr (95% CI)	18% (13...25)	49% (36...61)	17% (9...27)	61% (50...71)	34% (25...45)
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)
Elumuse 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: Kõik analüüsid (*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 progesteron-retseptor (PR)) positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga postmenopausis patsientidel esmavaliku ravis. Progressioonivaba elumus kahekordistus trastuzumab pluss anastrosool grupis võrreldes anastrosooli monoterapiaga (4,8 kuud vs. 2,4 kuud). Teised näitajad, mille osas kombinatsioonravi paremaid tulemusi andis, olid: üldine ravivastus (16,5% vs.. 6,7%); kliinilise paranemise määr (42,7% vs.. 27,9%); aeg progressioonini (4,8 kuud vs.. 2,4 kuud). Ravivastuse saabumise aja ja kestuse osas uuringugruppide vahel erinevusi ei täheldatud. Üldine elumuse mediaan pikenes kombinatsioonravi saanud patsientidel 4,6 kuud. Erinevus ei olnud statistiliselt oluline, kuid siiski läksid enam kui pooled anastrosooli monoterapiat saanud patsientidest pärast haiguse progresseerumist üle trastuzumabi sisaldavale raviskeemile.

Annustamine kolmenädalaste intervallidega metastaatilise rinnanäärmevähi puhul

Mitte võrdlevate monoterapia ja kombinatsioonravi uuringute efektiivsuse tulemuste kokkuvõte on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. Mittevõrdlevate monoterapia ja kombinatsioonravi uuringute efektiivsuse tulemused

Näitaja	Monoteraapia		Kombinatsioonravi	
	Trastuzuma b ¹ N = 105	Trastuzuma b ² N = 72	Trastuzumab + paklitakse e ³ N = 32	Trastuzumab + dotsetakse e ⁴ N = 110
Ravivastuse määr (95% CI)	24% (15...35)	27% (14...43)	59% (41...76)	73% (63...81)
Ravivastuse kestuse mediaan (kuudes) (vahemik)	10,1 (2,8...35,6)	7,9 (2,1...18,8)	10,5 (1,8...21)	13,4 (2,1...55,1)
AP mediaan (kuudes) (95%CI)	3,4 (2,8...4,1)	7,7 (4,2...8,3)	12,2 (6,2...ne)	13,6 (11...16)
Elumuse 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% vs.. 45,7%; $p = 0,004$). Trastuzumabi ja paklitakseeliga ravitud patsientidel esines sagedamini haiguse progresseerumist kesknärvisüsteemis, võrreldes ainult paklitakseeli saanutega (12,6% vs.. 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 randomiseeritud 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, keemiaravi ja kiiritusravi (kui on kohaldatav). Lisaks tehti kahe aasta pikkuse trastuzumabiga ravi ja ühe aasta pikkuse trastuzumabiga ravi võrdlus. Trastuzumabi gruppi määratud patsiendid said küllastusannusena 8 mg/kg, millele järgnes 6 mg/kg manustamine iga kolme nädala järel kas ühe või kahe aasta jooksul.
- Kombineeritud analüüsi hõlmavate uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 eesmärk oli uurida kliinilist kasulikkust trastuzumabiga ravi kombineerimisel paklitakseeliga pärast AC kemoteraapiat. Peale selle hinnati NCCTG N9831 uuringus ka trastuzumabi lisamist järjestikku AC→P keemiaravile HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel pärast operatsiooni.
- Uuringu BCIRG 006 eesmärk oli uurida trastuzumabiga ravi kombineerimist dotsetakseeliga kas pärast AC keemiaravi või kombinatsioonis dotsetakseeli ja karboplatiiniga HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel pärast operatsiooni.

Uuringus HERA piirdus varajases staadiumis rinnanäärmevähk opereeritava primaarse invasiivse

rinnanäärme adenokartsinoomiga, mille läbimõõt oli vähemalt 1 cm, ning kaenlaalused lümfisõlmed olid haaratud või mitte.

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

Uuringus BCIRG 006 määratleti HER2-positiivset varajases staadiumis rinnanäärmevähki kui lümfisõlmede haaratusega vähki või suure riskiga lümfisõlmede haaratusega (pN0) vähki, mille puhul esineb vähemalt üks järgmistest teguritest: kasvaja suurus üle 2 cm, östrogenretseptor- ja progesteronretseptor-negatiivne, histoloogiline ja/või nukleaarne aste 2...3 või vanus < 35 aasta). Uuringu BO16348 efektiivsuse tulemuste kokkuvõtte pärast 12-kuulist* ja 8-aastast** mediaanset järelkontrolli on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. Efektiivsuse tulemused uuringust BO16348

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

* 1-aastane vs. vaatlus haigusvaba elumuse kaasuv esmane tulemusnäitaja vastas ettemääratudstatistilisele piirmääradele.

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

*** Valimi üldsuuruses on näha erinevusi pärast lõpptähtaega 12-kuulise mediaanajaga järelkontrolliks randomiseeritud patsientide väikese arvu tõttu.

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

Lõplik analüüs tehti pärast 8-aastase mediaanajaga järelkontrolli, milles näidati, et 1-aastane trastuzumabiga ravi on seotud 24% riski vähenemisega võrreldes ainult vaatlusrühmaga (HR = 0,76, 95% CI 0,67...0,86). See on tõlgendatav absoluutseks kasuks, mis 8-aastase elumuse puhul tähendab

6,4-protsendilist erinevust 1-aastase trastuzumabiga ravi kasuks.

Selles lõplikus analüüsis ei näidanud trastuzumabiga ravi pikendamine 2 aastani lisakasu võrreldes 1-aastase raviga [haigusvaba elumuse 2 aastat vs. 1 aasta HR ravikavatsusega populatsioonis oli 0,99 (95% CI 0,87...1,13), p-väärtus = 0,9 ja üldise elumuse HR = 0,98 (0,83...1,15), p-väärtus = 0,78]. Asümptomaatilise südame düsfunktsiooni esinemismäär oli 2-aastase ravi rühmas suurenenud (8,1% vs. 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 keemiaravi.

Doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidi manustati samal ajal järgmiselt:

- doksorubitsiin intravenoosselt 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 iganädal 12 nädala jooksul;

või

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

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

Tabel 7. Uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 kombineeritud analüüsi efektiivsuse tulemustekokkuvõtte haigusvaba elumuse lõpliku analüüsi ajal*

Näitaja	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	Riskisuhe vs. AC→P (95% CI) p-väärtus
Haigusvaba elumuse 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 elumuse juhtum) Patsientide arv	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p = 0,014**

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

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

** Üldise elumuse p-väärtus ei ületanud ettemääratud statistilist piiri AC→PH ja AC→P võrdluses

Esmase tulemusnäitaja (haigusvaba elumuse) puhul viis trastuzumabi lisamine paklitakseeli kemoteeraapiale haiguse retsidiveerumise riski 52% vähenemiseni. Riskitiheduste suhe on tõlgendatav kui absoluutne kasu, mis 3-aastase haigusvaba elumuse puhul tähendab 11,8%-list erinevust (87,2% vs. 75,4%) AC→PH (trastuzumabi) grupi kasuks.

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

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

olulisel määral AC→P raviga võrreldes (stratifitseeritud riskitiheduste suhe [HR] = 0,64; 95% CI [0,55, 0,74]; logaritmiline astak-p-väärtus < 0,0001). 8 aasta möödudes oli elumuse määr AC→PH grupis hinnanguliselt 86,9% ja AC→P grupis 79,4%; absoluutne kasu 7,4% (95% CI 4,9%, 10,0%). Tabelis 8 on toodud uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 kombineeritud analüüsil põhinevad lõplikud üldise elumuse tulemused.

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

Näitaja	AC→P (N = 2032)	AC→PH (N = 2031)	p-väärtus vs. AC→P	Riskitiheduste suhe vs. AC→P (95% CI)
Surm (üldise elumusenäitaja): 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 elumuse analüüs viidi läbi ka üldise elumuse lõpliku analüüsi ajal uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 kombineeritud analüüsi põhjal. Uuendatud haigusvaba elumuse analüüsi tulemused (stratifitseeritud HR = 0,61; 95% CI [0,54, 0,69]) näitasid sarnast kasu haigusvaba elumuse osas võrreldes lõpliku esmase haigusvaba elumuse analüüsiga hoolimata sellest, et 24,8% AC→P rühma patsientidest läks üle trastuzumabile. 8 aasta möödudes oli haigusvaba elumuse määrhinnanguliselt 77,2% (95% CI: 75,4, 79,1) AC→PH rühmas; absoluutne kasu 11,8% AC→P rühmagavõrreldes.

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 dotsetakselitsükli 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 kuuetsükli jooksul.

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

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

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

Näitaja	AC→D (n = 1073)	AC→DH (n = 1074)	Riskitiheduste suhe vs. AC→D (95% CI) p-väärtus
Haigusvaba elumus			
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 elumuse juhtum)	80	49	0,58 (0,40, 0,83)

Näitaja	AC→D (n = 1073)	AC→DH (n = 1074)	Riskitiheduste suhe vs. AC→D (95% CI) p-väärtus
Patsientide arv			p = 0,0024

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

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

Näitaja	AC→D (n = 1073)	DcarbH (n = 1074)	Riskitiheduste suhe vs AC→D (95% CI)
Haigusvaba elumuse 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 elumuse 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 elumuse) puhul on riskisuhe tõlgendatav absoluutseks kasuks, mis 3-aastase haigusvaba elumuse puhul tähendab 5,8-punktilist erinevust (86,7% vs. 80,9%) AC→DH (trastuzumabi) grupi kasuks ja 4,6%-list erinevust (85,5% vs. 80,9%) DCarbH (trastuzumabi) grupi kasuks võrreldes AC→D'ga.

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

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

Tabel 11. NSABP B-31/NCCTG N9831* ja BCIRG006 kliiniliste uuringute kombineeritud analüüsiandmestiku uuriv *post hoc* analüüs, milles kombineeriti haigusvaba elumuse 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) (BCIRG006)
Esmase efektiivsusanalüüsi haigusvaba elumuse 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 elumuse 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; 0,9) p = 0,0011
<i>Post hoc</i> uuriv analüüs koos haigusvaba elumuse ja sümptomaatiliste südame häiretega Pikaajaline järelkontroll** Riskitiheduste suhe (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 elumuse lõpliku analüüsi ajal. Järelkontrolli kestuse mediaan oli 1,8 aastat AC→P grupis ja 2,0 aastat AC→PH grupis
- ** Pikaajalise järelkontrolli kestuse mediaan 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 mediaan uuringus BCIRG 006 oli 10,3 aastat nii AC→D (vahemik: 0,0...12,6) kui DCarbH (vahemik: 0,0...13,1) harus ning 10,4 aastat (vahemik: 0,0...12,7) AC→DH harus.

Varases staadiumis rinnanäärmevähk (neoadjuvant-adjuvantravi)

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

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

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

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

millele järgnes

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

millele järgnes

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

millele pärast operatsiooni järgnesid

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

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

Tabel 12. Uuringu MO16432 efektiivsuse tulemused

Näitaja	Keemiaravi + trastuzumab (n = 115)	Ainult keemiaravi (n = 116)	
Tüsistusteta elumus Tüsistusega patsientide arv	46	59	Riskitiheduste suhe (95% CI) 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 Tüsistusega patsientide arv	22	33	Riskitiheduste suhe (95% CI) 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 grupi kasuks – arvutati 3-aastase tüsistusteta elulemuse põhjal (65% vs. 52%).

Metastaatiline maovähk

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

Keemiaravi manustati järgmiselt:

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

Kumbagi manustati koos:

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

Tabelis 13 on esitatud uuringu BO18225 efektiivsuse tulemuste kokkuvõte:

Tabel 13. Uuringu BO18225 efektiivsuse tulemused

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

FP + H: fluoropürimidiin/tsisplatiin + trastuzumab

FP: fluoropürimidiin/tsisplatiin

a šansside suhe

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

Post-hoc alagrupi analüüsid näitavad, et positiivne ravitoime piirdub suurema HER2 valgu ekspressiooniga kasvajatega (IHC 2+/FISH+ või IHC 3+). Suure HER2 ekspressiooniga grupis oli üldise elumuse mediaan 11,8 kuud vs. 16 kuud, HR 0,65 (95% CI 0,51...0,83) ja progressioonivaba elumuse mediaan 5,5 kuud vs. 7,6 kuud, HR 0,64 (95% CI 0,51...0,79) vastavalt FP vs. FP + H puhul. Üldise elumuse 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 elumusele, kui trastuzumab lisati patsientide raviskeemi, kellel oli uuringueelselt ECOG sooritusvõime 2 [HR 0,96 (95% CI 0,51...1,79)], mittemõõdetav [HR 1,78 (95% CI 0,87...3,66)] ja lokaalselt kaugelearenenud haigus [HR 1,20 (95% CI 0,29...4,97)].

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada referentsravimiga läbi viidud uuringute tulemused rinnanäärme- ja maovähiga laste kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Trastuzumabi farmakokineetikat hinnati populatsiooni farmakokineetilise mudeli analüüsi põhjal, kus kasutati 1582 isikult saadud kombineeritud andmeid. Nende hulka kuulsid HER2-positiivse metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi, kaugelearenenud maovähi või teiste kasvaja vormidega patsiendid ning terved vabatahtlikud, kes said 18-s I, II ja III faasi uuringus intravenoosselt manustatavat trastuzumabi. Trastuzumabi kontsentratsiooni-aja profiili kirjeldas kahekambiline mudel paralleelse lineaarse ja mittelineaarse eliminatsiooniga tsentraalsest kambri. Mittelineaarse eliminatsiooni tõttu suurenes kogukliirens kontsentratsiooni vähenemisel. Seetõttu ei saa tuletada trastuzumabi poolväärtusaja konstantset väärtust. $t_{1/2}$ väheneb kontsentratsiooni vähenemisel manustamisintervalli jooksul (vt tabel 16). Metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi patsientidel olid sarnased farmakokineetilised parameetrid (nt kliirens [CL], tsentraalne jaotusruumala [V_c]) ja populatsiooni prognoositud püsiva plasmakontsentratsiooni väärtused (C_{min} , C_{max} ja AUC). Lineaarne kliirens 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 (V_{max}) ja 8,92 µg/ml Michaelis-Menteni konstandi (K_m) kohta metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel. Tsentraalne jaotusruumala oli 2,62 l metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi 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 põhjal prognoositud farmakokineetilised plasmakontsentratsiooni väärtused (mediaan koos 5.–95. protsentiiliga) ja farmakokineetilised parameeterväärtused kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide puhul (C_{max} ja C_{min}) metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel, kes said heaks kiidetud iganädalast ja kolmenädalaste intervallidega raviskeemi, on toodud tabelis 14 (1. tsükkel), tabelis 15 (plasma tasakaalukontsentratsioon) ja tabelis 16 (farmakokineetilised parameetrid) allpool.

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

Raviskeem	Esmase kasvajatüüp	N	C_{min} (µg/ml)	C_{max} (µg/ml)	AUC _{0...21 päeva} (µg.päev/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg iga 3 nädalajärel	Metastaatilise rinnanäärmevähi	805	28,7 (2,9...46,3)	182 (134...280)	1376 (728...1998)
	Varajases staadiumis rinnanäärmevähi	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	Metastaatilise rinnanäärmevähi	805	37,4 (8,7...58,9)	76,5 (49,4...114)	1073 (597...1584)
	Varajases staadiumis rinnanäärmevähi	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	Esmase kasvaja tüüp	N	C _{min,ss} * (µg/ml)	C _{max,ss} ** (µg/ml)	AUC _{ss} , 0...21 päeva (µg.päev/ml)	Püsiva plasma- kontsentratsiooni saabumiseni kuluv aeg*** (nädalad)
8 mg/kg + 6 mg/kg iga 3 nädala järel	Metastaatiline rinnanäärmevähk	805	44,2 (1,8...85,4)	179 (123...266)	1736 (618...2756)	12
	Varajases staadiumis rinnanäärme- vähk	390	53,8 (28,7...85,8)	184 (134...247)	1927 (1332...2771)	15
	Kaugelearenenud maovähk	274	32,9 (6,1...88,9)	131 (72,5...251)	1338 (557...2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg iganädalaselt	Metastaatiline rinnanäärmevähk	805	63,1 (11,7...107)	107 (54,2...164)	1710 (581...2715)	12
	Varajases staadiumis rinnanäärmevähk	390	72,6 (46...109)	115 (82,6...160)	1893 (1309...2734)	14

* C_{min,ss} – C_{min} plasma tasakaalukontsentratsioonil

** C_{max,ss} = C_{max} plasma tasakaalukontsentratsioonil

*** aeg 90% plasma tasakaalukontsentratsioonil

Tabel 16. Populatsiooni prognoositud farmakokineetilised parameeterväärtused plasma tasakaalukontsentratsioonil trastuzumabi intravenoossete raviskeemide puhul metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel

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

Trastuzumabi väljaviimine organismist

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

Tsirkuleeriv HER2-ECD

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

Metastaatilise maovähiga patsientidel täheldatud vabanenud HER2-ECD ravieelne sisaldus oli sarnane

metastaatilise rinnanäärmevähi ja varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel täheldatuga, samuti puudus ilmne mõju trastuzumabi kliirensile.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuni kuus kuud kestnud uuringutes ei ilmnenud ägedat ega korduvtoksilisust. 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
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
 α,α -trehaloosdihüdraat
Polüsorbaat 20 (E432)**

**Ravim sisaldab 0,6 mg polüsorbaati 20 ühes 150 mg viaalis (21 mg/ml; mis vastab 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

6.2 Sobimatus

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

Seda ravimpreparaati ei tohi lahjendada glükoosi sisaldavate lahustega, kuna see põhjustab proteiini agregatsiooni.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat

Aseptiliselt manustamiskõlblikuks muutmisel ja lahjendamisel

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

Pärast aseptilist lahjendamist polüvinüülkloriidist, polüpropüleenist, ja polüetüleenist kottides, mis sisaldavad naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%), on trastuzumabi keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud kuni 48 tunni jooksul temperatuuril 5 °C $\pm$ 3 °C ja 30 °C $\pm$ 2 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahus ja trastuzumabi infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 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 lahus: Mitte lasta külmuda.

Ravimi säilitamistingimused vt lõigud 6.3 ja 6.6.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi läbipaistvast klaasist 15 ml viaal, millel on fluorovaigust kattega butüülkummist kork, sisaldab 150 mg trastuzumabi.

Karbis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Intravenoosne Dazublys on steriilsetes, säilitusaineteta ja mittepürogeensetes ühekordseks kasutamiseks mõeldud viaalides.

Manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise protseduuri läbiviimisel tuleb järgida asjakohaseid aseptika nõudeid. Hoolikalt tuleb jälgida, et tagataks valmistatud lahuste steriilsus. Kuna ravim ei sisalda antimikroobseid säilitusaineid ega bakteriostaatilisi aineid, tuleb järgida aseptika nõudeid.

Aseptiline ettevalmistus, käsitsemine ja säilitamine

Infusiooni ettevalmistamisel tuleb tagada aseptiline käsitsemine. Infusiooni ettevalmistamine:

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

Iga Dazublys viaal muudetakse manustamiskõlblikuks 7,2 ml steriilse süsteveega (ei ole kaasas). Teiste lahustite kasutamist manustamiskõlblikuks muutmiseks tuleb vältida.

Nii saadakse 7,4 ml lahust ühekordseks kasutamiseks, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi, pH-ga ligikaudu 6,0. 4%-line lahuse liig viaalis kindlustab, et igast viaalist saab märgistatud 150 mg annuse.

Dazublys tuleb manustamiskõlblikuks muutmise ajal käsitseda ettevaatlikult. Liigne vahutekitamine manustamiskõlblikuks muutmisel või manustamiskõlblikuks muudetud lahuse raputamine võib raskendada vajaliku trastuzumabi koguse väljatõmbamist viaalist.

Valmistatud lahusel mitte lasta külmuda.

Aseptilise lahustamise juhised

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

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

Valmistatud lahuse aseptilise lahjendamise juhised

Arvutage vajalik lahuse kogus:

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

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

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

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

Vajalik kogus lahust tõmmatakse viaalist välja kasutades steriilset nõela ja süstalt ning lisatakse infusioonikotti, mis sisaldab 250 ml 0,9% naatriumkloriidilahust. Glükoosi sisaldavaid lahuseid ei tohi kasutada (vt lõik 6.2). Lahuste segunemiseks tuleb kotti pöörata ettevaatlikult, et eitekiiks vahtu.

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Sobimatust trastuzumabi ning polüvinüülkloriidist, polüetüleenist või polüpropüleenist kotid vahel ei ole täheldatud. Trastuzumabi lahuse manustamiseks kasutatavad infusioonikotid peavad olema DEHP-vabad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prague 9,
Tšehhi.

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1949/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

II LISA

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

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

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

CuraTeQ Biologics Private Limited,
Survey No. 77/78, Indrakaran Village,
Kandi Mandal, SangaReddy District
Hyderabad - 502329,
India

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

APL Swift Services Malta Ltd. HF26,
Hal Far Industrial Estate,
Qasam Industrijali Hal Far,
Birzebbugia, BBG 3000
Malta

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

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

Dazublys 150 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
trastuzumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 150 mg trastuzumabi. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml kontsentradi 21 mg trastuzumabi. Muudetakse manustamiskõlblikuks 7,2 ml steriilse süsteveega.

3. ABIAINED

Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, histidiin, polüsorbaat 20 (E 432), α,α -trehaloosdihüdraat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber. 1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEED

Intravenosseks infusiooniks 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.
Manustamiskõlblikuks muudetud lahus: mitte lasta külmuda.
Hoida sisepakend välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

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

Kasutamata lahus hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prague 9,
Tšehhi.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1949/001

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)
--

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist mitte raputada.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Punktkirja lisamata jätmise põhjendus on aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

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

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Dazublys 150 mg kontsentraadi pulber
trastuzumabum
Ainult intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Dazublys 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

trastuzumab (*trastuzumabum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

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

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

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Dazublys ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Dazublys'e manustamist
3. Kuidas Dazublys't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Dazublys't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Dazublys ja milleks seda kasutatakse

Dazublys 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 Dazublys'e rinnavähi ja maovähi raviks, kui:

- teil on varajases staadiumis rinnavähk, mille HER2-ks nimetatud valgu sisaldus on suur;
- teil on metastaatiline rinnavähk (rinnavähk, mis on levinud algkoldest kaugemale) kõrge HER2 tasemega. Trastuzumabi 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 Dazublys'e manustamist

Dazublys't ei tohi kasutada

- 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 teie ravi väga hoolikalt.

Südamekontroll

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

Enne Dazublys'e 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 tekkeriski Dazublys'ega ravi ajal;
- teil esineb hingeldust, eriti kui te kasutate praegu taksaani. Dazublys võib põhjustada hingamisraskust, eriti ravi alguses. See võib olla tõsisem, kui teil juba esineb hingeldust. Dazublys'e 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 Dazublys'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

Dazublys't ei soovitata kasutada alla 18 aasta vanustel lastel.

Muud ravimid ja Dazublys

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

Dazublys'e täielikuks eritumiseks organismist võib kuluda kuni 7 kuud. Seetõttu peate ükskõik millise uue ravimi võtmisel kuni seitsme kuu jooksul pärast ravi lõppu Dazublys'ega teavitama 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 Dazublys'ega ravi ajal ja vähemalt seitsme kuu jooksul pärast ravi lõppu kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Arst teavitab teid Dazublys'e rasedusaegse kasutamisega kaasnevatest ohtudest ja oodatavast kasust. Trastuzumabi saavalatel 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 Dazublys'ega ja kuni seitse kuud pärast viimast Dazublys'e annust ei tohi last rinnaga toita, sest see ravim võib rinnapiima kaudu jõuda lapseni. Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või

apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Naatrium

Dazublys sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt naatriumivaba.

Polüsorbaat 20

Ravim sisaldab 0,6 mg polüsorbaati 20 ühes 150 mg /viaalis (21 mg/ml) mis Vastab 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Dazublys't manustatakse

Enne ravi alustamist määrab arst kindlaks HER2 hulga teie kasvajas. Dazublys'ega ravitakse ainult patsiente, kellel on kõrge HER2 tase. Dazublys't tohib manustada ainult arst või meditsiiniõde. Arst määrab teile sobiva annuse ja raviskeemi. Dazublys'e annus sõltub teie kehakaalust.

Esimene raviannus manustatakse 90 minuti jooksul ja meditsiinitöötaja jälgib teid ravimi manustamise ajal kõrvaltoimete suhtes. Kui esimene annus on hästi talutav, võidakse järgnevad annused manustada 30 minuti jooksul (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Infusioonide arv, mida te saate, sõltub teie vastusest ravile (ravitoimest). Arst arutab seda teiega.

Dazublys manustatakse veeniinfusioonina (intravenoosne infusioon, tilguti abil); see intravenoosne ravimvorm ei ole mõeldud subkutaanseks kasutamiseks ja seda tohib manustada ainult intravenoosse infusioonina.

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

Varajases staadiumis rinnanäärmevähi, metastaatilise rinnanäärmevähi ja metastaatilise maovähi korral manustatakse Dazublys't iga kolme nädala järel. Metastaatilise rinnanäärmevähi raviks võib Dazublys't manustada ka üks kord nädalas.

Kui te lõpetate Dazublys'e kasutamise

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

Dazublys'e täielikuks eritumiseks teie organismist võib kuluda kuni 7 kuud. Seetõttu võib arst otsustada, et jätkab teie südametegevuse kontrollimist ka pärast ravi lõppu.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Dazublys'e 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, puperdamine 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 tervishoiutöötaja järelevalve all. Reaktsiooni tekkimisel aeglustatakse või peatatakse infusioon ning võidakse ravida kõrvaltoimeid. Pärast sümptomite taandumist võidakse infusiooni jätkata.

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

Tõsised kõrvaltoimed

Mistahes tõsiste kõrvaltoimete ajal Dazublys'ega 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 ilmnedagi sellised sümptomid, nagu õhupuudus (ka öösel), köha, käte või jalgade turse (vedelikupeetus) ja südamepekslemine (ebaregulaarne südametegevus) (vt lõik 2. „Südamekontroll“).

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

- Tuumorilähustussündroom (rühm metaboolseid tüsistusi, mis esinevad pärast vähiravi ja mida iseloomustavad veres kõrge kaaliumi ja fosfaadi sisaldus ning veres madal kaltsiumisisaldus). Sümptomitest võivad olla neeruprobleemid (nõrkus, hingeldus, väsimus ja segasus), südameprobleemid (südame puperdamine või südametegevuse kiirenemine või aeglustumine), krampid, oksendamine või kõhulahtisus ning suu, käte või jalgade surisemine.

Kui teil tekib mõni ülalloetletud sümptomitest pärast Dazublys'ega ravi lõppu, pöörduge oma arsti poole ja öelge talle, et teid on ravitud Dazublys'ega.

Trastuzumabi väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida enam kui ühel inimesel kümnest):

- infektsioonid
- kõhulahtisus
- kõhukinnisus
- kõrvetised (düspepsia)
- väsimus
- nahalööbed
- valu rinnus
- kõhuvalu,
- liigesvalu
- väike punaste ja valgete vereliblede (need aitavad võidelda nakkusega) arv, millega kaasneb mõnikord palavik
- lihasvalu

- konjunktiviit
- vesised silmad
- ninaverejooksud
- nohu
- juuste väljalangemine
- värisemine (treemor)
- kuumahood
- pearinglus
- küünte muutused
- kehakaalu langus
- isutus
- unetus
- maitsetundlikkuse muutused
- madal vereliistakute arv
- verevalumid
- sõrmede ja varvaste tuimus või surisemine 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

Trastuzumabi sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel kümnest):

- 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

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

- kurtus

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

Trastuzumabi harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel tuhandest):

- kollasus
- anafülaktilised reaktsioonid

Muud kõrvaltoimed, milles on teatatud seoses trastuzumabi kasutamisega (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- vere hüübimishäired
- kõrge kaaliumisisaldus
- silmapõhja turse või verejooks
- šokk
- südame rütmihäired
- respiratoorne distress
- hingamispuudulikkus
- äge kopsuturse (vedeliku kogunemine kopsudes)
- äge hingamisteede ahenemine
- ebanormaalselt madal hapnikusisaldus veres
- raskendatud hingamine lamavas asendis
- maksakahjustus
- näo, huulte ja kõri turse
- neerupuudulikkus
- liiga vähe vedelikku, mis ümbritseb last emakas
- emakasisene loote kopsude arengupeatetus
- emakasisene loote neerude arenguhäire

Mõned teil ilmnevatest kõrvaltoimetest võivad olla tingitud vähist. Kui te saate Dazublys'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 ([V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Dazublys't säilitada

Dazublys't säilitavad tervishoiutöötajad haiglas või kliinikus.

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Avamata viaal: hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
- Manustamiskõlblikuks muudetud lahus: mitte lasta külmuda.
- Infusioonilahused tuleb ära kasutada kohe pärast lahjendamist. Kui lahust ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimuste kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 48 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C.
- Ärge kasutage Dazublys't, kui täheldate 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 Dazublys sisaldab

- Toimeaine on trastuzumab. Üks viaal sisaldab 150 mg trastuzumabi, mis tuleb lahustada 7,2 ml süstevees. Saadud lahus sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi.
- Teised abiained on histidiinveinikkloriidmonohüdraat, histidiin, α,α -trehaloosdihüdraat ja polüsorbaat 20 (E 432).
- Ravim sisaldab 0,6 mg polüsorbaati 20 ühes 150 mg viaalis (21 mg/ml; mis vastab 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

Kuidas trastuzumab välja näeb ja pakendi sisu

Trastuzumab on pulber infusioonilahuse kontsentradi valmistamiseks, mis on kummikorgiga klaasviaalis, mis sisaldab 150 mg trastuzumabi. Pulber on valge kuni kahvatukollane. Iga karp sisaldab ühte viaali pulbriga.

Müügiloa hoidja

CuraTeQ Biologics s.r.o.
Trtinova 260/1, Čakovice,
19600, Prague 9,
Tšehhi.

Tootja

APL Swift Services Malta Ltd.
HF26, Hal Far Industrial Estate,
Qasam Industrijali Hal Far,
Birzebbugia, BBG 3000
Malta

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

België/Belgique/Belgien Aurobindo NV/SA Tél/Tel: +32 24753540	Lietuva UAB Orion Pharma Tel: +370 5 276 9499
България Curateq Biologics s.r.o. Phone: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Luxembourg/Luxemburg Aurobindo NV/SA Tel/Tél: +32 24753540
Česká republika Curateq Biologics s.r.o. Phone: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Magyarország Orion Pharma Kft. Tel.: +36 1 239 9095
Danmark Orion Pharma A/S Tlf.: +45 8614 0000	Malta Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu

Deutschland PUREN Pharma GmbH Co. KG Tel: + 49 895589090	Nederland Aurobindo Pharma B.V. Tel: +31 35 542 99 33
Eesti Orion Pharma Eesti OÜ Tel: +372 66 44 550	Norge Orion Pharma AS Tlf: +47 4000 42 10
Ελλάδα Curateq Biologics s.r.o. Τηλ: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Österreich Orion Pharma GmbH Tel: +49 40 899 6890
España Aurovitas Spain, S.A.U Tel: +34 91 630 86 45	Polska Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 311 20 00
France ARROW GENERIQUES Tél: + 33 4 72 72 60 72	Portugal Generis Farmaceutica S. A Tel: +351 21 4967120
Hrvatska Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	România Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu
Ireland Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Slovenija Orion Pharma d.o.o. Tel: +386 (0) 1 600 8015
Ísland Vistor hf. Sími: +354 535 7000	Slovenská republika Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu
Italia Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l. Tel: +39 02 9639 2601	Suomi/Finland Orion Corporation Puh/Tel: +358 10 4261
Κύπρος Curateq Biologics s.r.o. Τηλ.: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Sverige Orion Pharma AB Tel: + 46 8 623 6440
Latvija Orion Corporation Orion Pharma pārstāvniecība Tel: +371 20028332	

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>. See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele

Intravenoosne Dazublys on saadaval steriilsetes, säilitusainevabades ja mittepürogeensetes ühekordseks kasutamiseks mõeldud viaalides.

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

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

Manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise protseduuri läbiviimisel tuleb järgida asjakohaseid aseptika nõudeid. Hoolikalt tuleb jälgida, et tagataks valmistatud lahuste steriilsus. Kuna ravim ei sisalda antimikroobseid säilitusaineid ega bakteriostaatilisi aineid, tuleb järgida aseptika nõudeid.

Steriilse süsteveega (ei ole lisatud pakendile) aseptiliselt manustamiskõlblikuks muudetud Dazublys'e keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 48 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus: mitte lasta külmuda.

Pärast aseptilist lahjendamist polüvinüülkloriidist, polüpropüleenist, ja polüetüleenist kottides, mis sisaldavad naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%), on Dazublys'e keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud kuni 48 tunni jooksul temperatuuril 5 °C ± 3 °C ja 30 °C ± 2 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb trastuzumabi infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C pikem kui 24 tundi, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine ja lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Aseptiline ettevalmistus, käsitsemine ja säilitamine

Infusiooni ettevalmistamisel tuleb tagada aseptiline käsitsemine. Infusiooni ettevalmistus:

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

Iga Dazublys viaal muudetakse manustamiskõlblikuks 7,2 ml süsteveega (ei ole kaasas). Teiste lahustite kasutamist manustamiskõlblikuks muutmiseks tuleb vältida. Nii saadakse 7,4 ml lahust ühekordseks kasutamiseks, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi, pH-ga ligikaudu 6,0. 4%-line lahuse liig viaalis kindlustab, et igast viaalist saab märgistatud 150 mg annuse.

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

Aseptilise lahustamise juhised:

- 1) Kasutades steriilset süstalt, süstida aeglaselt 7,2 ml süstevett lüofiliseeritud Dazublys't sisaldavasse viaali, suunates joa lüofilisaadile.
- 2) Lahustumise soodustamiseks pöörata viaali ettevaatlikult. MITTE LOKSUTADA!

Vähese vahu teke lahustamisel on tavaline. Pärast lahustamist peab viaalil laskma seista ligikaudu 5 minutit. Dazublys'e manustamiskõlblikuks muudetud lahus on värvitu kuni kahvatukollane läbipaistev vedelik, mis ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi.

Arvutage vajalik lahuse kogus:

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

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

- küllastusannuseks (8 mg trastuzumabi/kg) või järgneva iga 3 nädala järel manustatavaks

annuseks (6 mg trastuzumabi/kg) järgnevalt:

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

Vajalik kogus lahust tõmmatakse viaalist välja kasutades steriilset nõela ja süstalt ning lisatakse polüvinüülkloriidist, polüpropüleenist, või polüetüleenist kotid sisaldab 250 ml 0,9% naatriumkloriidilahust. Glükoosi sisaldavaid lahuseid ei tohi kasutada. Lahuste segunemiseks tuleb kotti pöörata ettevaatlikult, et ei tekiks vahtu. Parenteraalseid lahuseid tuleb enne kasutamist osakeste ja värvimuutuse suhtes visuaalselt kontrollida. Pärast infusoonilahuse valmistamist, tuleb see kohe manustada. Kui see on aseptiliselt lahjendatud, võib seda säilitada 48 tundi temperatuuril $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ ja $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$.