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

Herwenda 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Manustamiskõlblikuks muudetud Herwenda lahus sisaldab 21 mg/ml trastuzumabi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber (kontsentraadi pulber).

Valge kuni kahvatukollane lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rinnanäärmevähk

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Herwenda on näidustatud inimese epidermaalse kasvufaktori retseptori 2 (HER2) positiivse metastaatilise rinnanäärmevähi raviks täiskasvanutel:

- monoteraapiana patsientidele, kelle metastaatilist haigust on ravitud vähemalt kahe keemiaravi skeemiga. Eelnev keemiaravi peab olema sisaldanud vähemalt ühte antratsükliini ja ühte taksaani, välja arvatud juhul, kui patsientidele on need ravimid sobimatud. Hormoonretseptor-positiivsetel patsientidel peab olema ebaõnnestunud ka hormoonravi, välja arvatud juhul, kui patsientidele on see ravi sobimatu.

- kombinatsioonis paklitakseeliga patsientidele, kes ei ole varem metastaatilise haiguse raviks keemiaravi saanud ning kellele antratsükliin ei sobi.

- kombinatsioonis dotsetakseeliga patsientidele, kes ei ole varem metastaatilise haiguse raviks keemiaravi saanud.

- kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga hormoonretseptor-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga menopausijärgses eas patsientidele, kes ei ole varem ravi trastuzumabiga saanud.

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk

Herwenda 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 doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga kombinatsioonis paklitakseeli või dotsetakseeliga;

- kombinatsioonis adjuvantse keemiaraviga, mis sisaldab dotsetakseeli ja karboplatiini;

- kombinatsioonis neoadjuvantse keemiaraviga, millele järgneb adjuvantravi Herwendaga lokaalselt levinud (sh põletikulise) haiguse või > 2 cm läbimõõduga kasvajate korral (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Herwendat võib kasutada ainult metastaatilise või varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel, kelle kasvajal esineb HER2 üleekspressioon või HER2 geeni amplifikatsoon, mis on kindlaks määratud täpse ja valideeritud analüüsiga (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Metastaatiline maovähk

Herwenda kombinatsioonis kapetsitabiini või 5-fluorouratsiili (5-FU) 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.

Herwendat võib kasutada ainult metastaatilise maovähiga patsientidel, kelle kasvajal esineb HER2 üleekspressioon, mida määratletakse kui immunohistokeemilise värvimise intensiivsust 2+ (IHC 2+) ja kinnitavat hõbeda *in situ* hübridisatsiooni (SISH) või fluorestseeruva *in situ* hübridisatsiooni (FISH) tulemust või IHC 3+ tulemust. Määratlemisel tuleb kasutada 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). Trastuzumabiga võib ravi alustada ainult tsütotoksilise keemiaravi läbiviimise kogemustega arst (vt lõik 4.4) ja seda tohib manustada ainult tervishoiutöötaja.

Tähtis on kontrollida pakendi märgistust veendumaks, et patsiendile manustatakse õiget talle määratud ravimvormi (intravenoosset või subkutaanset fikseeritud annust sisaldavat ravimvormi). Herwenda intravenoosne ravimvorm ei ole ette nähtud subkutaanseks manustamiseks ning seda tohib manustada ainult intravenoosse infusiooni teel.

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

Annustamine

Metastaatiline rinnanäärmevähk

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

Iganädalane raviskeem
Soovitatav algne küllastusannus on 4 mg/kg. Soovitatav iganädalane säilitusannus on 2 mg/kg, alustades nädal pärast küllastusannuse manustamist.

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

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

<u>*Varajases staadiumis rinnanäärmevähk*</u>

Kolmenädalaste intervallidega ja iganädalane raviskeem
Kolmenädalaste intervallidega raviskeemina on soovitatav algne küllastusannus 8 mg/kg. Soovitatav säilitusannus kolmenädalaste intervallide järel on 6 mg/kg, alustades kolm nädalat pärast küllastusannuse manustamist.
Iganädalase raviskeemina (küllastusannus 4 mg/kg, millele järgneb 2 mg/kg iganädalane manustamine) koos paklitakseeliga pärast keemiaravi doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga.

Annused manustamisel kombinatsioonis keemiaraviga vt lõik 5.1.

<u>*Metastaatiline maovähk*</u>

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

<u>*Rinnanäärmevähk ja maovähk*</u>

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

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

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

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

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

Patsientide erirühmad

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

Lapsed
Puudub trastuzumabi asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

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

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

Ravimpreparaadi manustamiskõlbulikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

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

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

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

Kardiaalne düsfunktsioon

Üldised kaalutlused

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

Trastuzumabi ravi kandidaadid, eriti eelnevalt antratsükliini ja tsüklofosfamiidi saanud patsiendid peavad enne ravi läbima põhjalikud südameuuringud (sh anamnees, kehaline läbivaatus, elektrokardiogramm (EKG), ehhokardiogramm ja/või MUGA uuring (*multigated acquisition scan*) või magnetresonantstomograafia). Monitooring võib aidata kindlaks teha patsiendid, kellel tekib kardiaalne düsfunktsioon. Enne ravi tehtavaid südameuuringuid tuleb korrata ravi ajal iga 3 kuu järel ja pärast ravi lõpetamist iga 6 kuu järel kuni 24 kuu möödumiseni 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 ravi lõpetamist (vt lõik 5.2). Patsientidel, kes saavad antratsükliine pärast trastuzumabi ärajätmist, võib olla suurem risk kardiaalse düsfunktsiooni tekkeks. Võimalusel peavad arstid hoiduma antratsükliinil baseeruvast ravist kuni 7 kuud pärast trastuzumabi ärajätmist. Antratsükliinide kasutamise korral tuleb hoolikalt jälgida patsiendi südametegevust (vt allpool).

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

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

Kui trastuzumabi ravi ajal kujuneb sümptomaatiline südamepuudulikkus, tuleb seda ravida südamepuudulikkuse standardravimitega. Enamus patsiente, kellel kesksetes uuringutes tekkis südame paispuudulikkus või asümptomaatiline kardiaalne düsfunktsioon, paranes südame paispuudulikkuse 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 kardiaalsete kõrvaltoimeteta.

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Metastaatilise rinnanäärmevähi korral ei tohi Herwenda ja antratsükliine samaaegselt manustada.

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

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

Adjuvantravi

Adjuvantravina ei tohi trastuzumabi ja antratsükliine 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. Vaatamata kasutatud raviskeemile tekkis enamik sümptomaatilisi südamehäireid esimese 18 kuu jooksul. Ühes kolmest läbi viidud kesksest uuringust (BCIRG006), mille järekontroll kestis keskmiselt 5,5 aastat, täheldati sümptomaatiliste südame- või vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni häirete kumulatiivse esinemissageduse pidevat suurenemist kuni 2,37% patsientidel, kellele manustati trastuzumabi samal ajal taksaaniga pärast antratsükliinravi, võrreldes ligikaudu 1%-ga kahes võrdlusgrupis (antratsükliin pluss tsüklofosfamiid, millele järgnes taksaan, ning taksaan, karboplatiin ja trastuzumab).

Neljas suures adjuvantravi uuringus tuvastatud südamehäire riskifaktorid olid kõrgem vanus (> 50 aastat), madal LVEF (< 55%) ravieelselt, enne või pärast paklitakseelravi alustamist, LVEF langus 10...15 punkti võrra ning antihüpertensiivsete ravimite eelnev või samaaegne kasutamine. Patsientidel, kes said trastuzumabi pärast adjuvantse kemoteraapia lõppemist, seostati kardiaalse düsfunktsiooni tekkeriski enne trastuzumabiga ravi alustamist manustatud antratsükliini suurema kumulatiivse annusega ja kehamassiindeksiga (KMI) > 25 kg/m^2.

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 koos väikeseannuseliste antratsükliini raviskeemidega (st maksimaalsed kumulatiivsed annused on doksorubitsiinil 180 mg/m^2 või epirubitsiinil 360 mg/m^2).

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

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

Keskses uuringus MO16432 manustati trastuzumabi koos neoadjuvantse keemiaraviga, mis sisaldas kolme tsüklit doksorubitsiini (kumulatiivne annus 180 mg/m^2).

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

Keskses uuringus BO22227 manustati trastuzumabi koos neoadjuvantse keemiaraviga, mis sisaldas nelja tsüklit epirubitsiini (kumulatiivne annus 300 mg/m^2); mediaaniga enam kui 70 kuud kestnud järelkontrolli järgselt oli südamepuudulikkus/südame paispuudulikkuse esinemissagedus trastuzumabi intravenoosse ravi rühmas 0,3%.

Kliiniline kogemus üle 65-aastastel patsientidel on piiratud.

Infusiooniga seotud reaktsioonid ja ülitundlikkus

Kirjeldatud on tõsiseid trastuzumabi infusiooniga seotud reaktsioone, sealhulgas düspnoe, hüpotensioon, vilistav hingamine, hüpertensioon, bronhospasm, supraventrikulaarne tahhüarütmia, vere hapnikusaturatsiooni langus, anafülaksia, respiratoorne distress, urtikaaria ja angioödeem (vt lõik 4.8). Nende reaktsioonide tekkeriski vähendamiseks võib kasutada premedikatsiooni. Enamus selliseid reaktsioone tekib esimese infusiooni ajal või 2,5 tunni jooksul infusiooni algusest. Infusioonireaktsiooni ilmnemisel tuleb infusioon katkestada või infusiooni kiirust alandada ning patsienti jälgida kuni kõikide täheldatud sümptomite kadumiseni (vt lõik 4.2). Nende sümptomite raviks võib manustada valuvaigistit/antipüreetikumi (nt meperidiin või paratsetamool) või antihistamiinikumi (nt difenhüdramiin). Enamusel patsientidest sümptomid kadusid ning nad said järgnevaid trastuzumabi infusioone. Tõsised reaktsioonid on edukalt ravitavad 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).

Kirjeldatud on ka esialgset paranemist, millele järgnes kliinilise seisundi halvenemine ning hilist tüüpi reaktsioone koos kliinilise seisundi kiire halvenemisega. Surm on saabunud tundide ja kuni ühe nädala jooksul pärast infusiooni. Väga harvadel juhtudel on infusiooniga seotud sümptomid ja pulmonaalsed reaktsioonid tekkinud rohkem kui kuus tundi pärast trastuzumabi infusiooni algust. Patsiente tuleb teavitada nende reaktsioonide hilise tekke võimalusest ning juhendada, et nende sümptomite tekkimisel tuleb ühendust võtta oma arstiga.

Pulmonaalsed reaktsioonid

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

Naatrium

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Trastuzumabi toime teiste antineoplastiliste ainete farmakokineetikale

HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga naistel läbi viidud uuringutest BO15935 ja M77004 saadud farmakokineetilised andmed näitasid, et paklitakseeli ja doksorubitsiini (ning nende põhimetaboliitide 6-α-hüdroksüülpaklitakseeli [POH] ja doksorubitsinooli [DOL]) ekspositsioon ei muutunud trastuzumabi toimel (8 mg/kg või 4 mg/kg i.v. küllastusannus, millele järgneb vastavalt 6 mg/kg intravenoosne manustamine 3-nädalaste intervallide järel või 2 mg/kg iganädalane intravenoosne manustamine). Samas võib trastuzumabi toimel suureneda 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 intravenoosne küllastusannus ja 2 mg/kg intravenoosselt nädalas) ja dotsetakseeli (60 mg/m^2 intravenoosselt) ühe rühmaga uuringust JP16003, mis viidi läbi HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga Jaapani naistel, näitasid, et trastuzumabi samaaegsel manustamisel puudus toime dotsetakseeli ühekordse annuse farmakokineetikale. Uuring JP19959 oli BO18255 (ToGA) lisauuring, kus osalesid kaugelearenenud maovähiga Jaapani mees- ja naissoost patsiendid ning hinnati kapetsitabiini ja tsisplatiini farmakokineetikat nende kasutamisel koos trastuzumabiga või ilma. Selle lisauuringu tulemused näitasid, et kapetsitabiini bioaktiivsete metaboliitide (nt 5-FU) ekspositsiooni ei mõjutanud tsisplatiini või tsisplatiini pluss trastuzumabi samaaegne kasutamine. Kuid koos trastuzumabiga manustamisel täheldati kapetsitabiini enda kõrgemaid plasmakontsentratsioone ja pikemat poolväärtusaega. Andmed näitasid ka seda, et tsisplatiini farmakokineetikat ei mõjutanud kapetsitabiini või kapetsitabiini pluss trastuzumabi samaaegne kasutamine.

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

Antineoplastiliste ainete toime trastuzumabi farmakokineetikale

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

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

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

Anastrosooli samaaegne manustamine ei mõjutanud trastuzumabi farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / rasestumise vältimine

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

Rasedus

Reproduktsiooniuuringud on läbi viidud ahvidega, kellele manustati kuni 25 korda suuremaid annuseid kui inimestel kasutatavad iganädalased trastuzumabi intravenoosse ravimvormi säilitusannused 2 mg/kg. Uuringutes ei ilmnenud mingeid viiteid viljakuse pärssimisele ega lootekahjustuste tekkele. Uuriti trastuzumabi tungimist läbi platsentaarbarjääri loote arengu varases (20. kuni 50. tiinuspäeval) ja hilises (120. kuni 150. tiinuspäeval) perioodis. Ei ole teada, kas trastuzumab võib mõjutada reproduktiivsust. Reproduktsiooniuuringute andmed ei ole alati ülekantavad loomadelt inimestele. Seega tuleb trastuzumabi kasutamisest raseduse ajal hoiduda, välja arvatud juhul, kui ravist oodatav kasu emale ületab võimaliku riski lootele.

Turuletulekujärgselt on trastuzumabi saavatel rasedatel naistel teatatud oligohüdramnioniga seotud loote neerude kasvu- ja/või funktsioonihäirete juhtudest, millest 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 *Cynomolgus* ahvidega, kellele manustati tiinuse 120. kuni 150. päeval kuni 25 korda suuremaid annuseid kui inimestel kasutatavad iganädalased trastuzumabi intravenoosse ravimvormi säilitusannused 2 mg/kg, näitas, et trastuzumab eritub pärast poegimist ahvi piima. Emakasisene kokkupuude trastuzumabiga ja trastuzumabi olemasolu järglaste seerumis ei olnud seotud mingite kasvu ja arengut mõjutavate kõrvaltoimetega järglase sünnist kuni ühe kuu vanuseni. Ei ole teada, kas trastuzumab eritub inimeste rinnapiima. Kuna humaan-IgG1 eritub inimese rinnapiima ja riski suurus vastsündinule ei ole teada, ei tohi naised ravi ajal trastuzumabiga ja kuni 7 kuud pärast viimast manustamiskorda last rinnaga toita.

Fertiilsus

Puuduvad andmed fertiilsuse kohta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

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

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

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

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon	Väga sage
	Nasofarüngiit	Väga sage
	Neutropeeniline sepsis	Sage
	Tsüstiit	Sage
	Gripp	Sage
	Sinusiit	Sage
	Nahainfektsioon	Sage
	Riniit	Sage
	Ülemiste hingamisteede infektsioon	Sage
	Kuseteede infektsioon	Sage
	Farüngiit	Sage
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Pahaloomulise kasvaja progresseerumine	Teadmata
	Kasvaja progresseerumine	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	Febriilne neutropeenia	Väga sage
	Aneemia	Väga sage
	Neutropeenia	Väga sage
	Vere valgeliblede arvu langus/leukopeenia	Väga sage
	Trombotsütopeenia	Väga sage
	Hüpoprotrombineemia	Teadmata
	Immuunne trombotsütopeenia	Teadmata
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Sage
	+Anafülaktiline reaktsioon	Harv
	+Anafülaktiline šokk	Harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	Kehakaalu vähenemine/kaalulangus	Väga sage
	Anoreksia	Väga sage
	Tuumori lüüsi sündroom	Teadmata
	Hüperkaleemia	Teadmata

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
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
	Kardiomüopaatia	Sage
	[1]Südamepekslemine	Sage
	Perikardi efusioon	Aeg-ajalt
	Kardiogeenne šokk	Teadmata
	Galopprütmi esinemine	Teadmata
Vaskulaarsed häired	Kuumahood	Väga sage
	[+1]Hüpotensioon	Sage
	Vasodilatsioon	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	[+]Hingeldus	Väga sage
	Köha	Väga sage
	Ninaverejooks	Väga sage
	Rinorröa	Väga sage
	[+]Pneumoonia	Sage
	Astma	Sage
	Kopsukahjustus	Sage
	[+]Pleuraefusioon	Sage
	[+1]Vilisev hingamine	Aeg-ajalt
	Pneumoniit	Aeg-ajalt
	[+]Kopsufibroos	Teadmata
	[+]Respiratoorne distress	Teadmata
	[+]Hingamispuudulikkus	Teadmata
	[+]Kopsuinfiltraadid	Teadmata
	[+]Äge kopsuturse	Teadmata
	[+]Äge respiratoorne distress-sündroom	Teadmata
	[+]Bronhospasm	Teadmata
	[+]Hüpoksia	Teadmata
	[+]Hapnikusaturatsiooni langus	Teadmata
	Kõrituse	Teadmata
	Ortopnoe	Teadmata

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
	Kopsuturse	Teadmata
	Interstitsiaalne kopsuhaigus	Teadmata
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage
	Oksendamine	Väga sage
	Iiveldus	Väga sage
	[1]Huulte turse	Väga sage
	Kõhuvalu	Väga sage
	Düspepsia	Väga sage
	Kõhukinnisus	Väga sage
	Stomatiit	Väga sage
	Hemorroidid	Sage
	Suukuivus	Sage
Maksa ja sapiteede häired	Hepatotsellulaarne kahjustus	Sage
	Hepatiit	Sage
	Maksa hellus	Sage
	Ikterus	Harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Erüteem	Väga sage
	Lööve	Väga sage
	[1]Näo turse	Väga sage
	Alopeetsia	Väga sage
	Küünekahjustus	Väga sage
	Palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom	Väga sage
	Akne	Sage
	Kuiv nahk	Sage
	Täppverevalum	Sage
	Liighigistamine	Sage
	Makulopapulaarne lööve	Sage
	Sügelus	Sage
	Küünte murdumine	Sage
	Dermatiit	Sage
	Urtikaaria	Aeg-ajalt
	Angioödeem	Teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Liigesvalu	Väga sage
	[1]Lihaspinge	Väga sage
	Lihasvalu	Väga sage
	Liigesepõletik	Sage
	Seljavalu	Sage
	Luuvalu	Sage
	Lihasspasmid	Sage
	Kaelavalu	Sage
	Valu jäsemetes	Sage
Neerude ja kuseteede häired	Neerukahjustus	Sage
	Membranoosne glomerulonefriit	Teadmata
	Glomerulonefropaatia	Teadmata
	Neerupuudulikkus	Teadmata
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid	Oligohüdramnion	Teadmata
	Neerude hüpoplaasia	Teadmata
	Kopsude hüpoplaasia	Teadmata
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Rinnapõletik/mastiit	Sage
Üldised häired ja	Asteenia	Väga sage

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

+ Tähistab kõrvaltoimeid, millest on teatatud seoses surmlõppega.
1 Tähistab kõrvaltoimeid, millest on teatatud suurel määral seoses infusioonireaktsioonidega. Nende täpsed esinemissagedused on teadmata.
* Täheldatud kombineerimisel taksaanidega pärast ravi antratsükliinidega.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kardiaalne düsfunktsioon

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 kardiaalse düsfunktsiooni nähtusid ja sümptomeid, nagu hingeldus, ortopnoe, köha süvenemine, kopsuturse, S3-galopp või vatsakese väljutusfraktsiooni langus (vt lõik 4.4).

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

Kui trastuzumabi manustati pärast adjuvantravi lõppu, täheldati üheaastases rühmas NYHA III…IV klassi südamepuudulikkust 0,6%-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 trastuzumabi ravi rühmas 0,8% ning kerge sümptomaatilise ja asümptomaatilise vasaku vatsakese düsfunktsiooni esinemismäär 4,6%.

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

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

tekkis nendes uuringutes kardiaalne düsfunktsioon, paranes pärast südamepuudulikkuse standardravi saamist.

Infusiooniga seotud reaktsioonid, allergilist laadi reaktsioonid ja ülitundlikkus

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

Üksikutel juhtudel on täheldatud anafülaktoidseid reaktsioone.

Hematotoksilisus

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

Pulmonaalsed kõrvaltoimed

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

Üksikasjalikud andmed riski minimeerimise meetmete kohta, mis on kooskõlas EL-i riskijuhtimiskavaga, on toodud lõigus 4.4.

Immunogeensus

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

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

Puuduvad immunogeensuse andmed trastuzumabi kohta maovähi ravis.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

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

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

Toimemehhanism

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

HER2 üleekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni määramine

HER2 üleekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni määramine rinnanäärmevähi korral

trastuzumabi tuleks kasutada ainult neil patsientidel, kelle kasvajal esineb HER2 üleekspressioon või HER2 geeni amplifikatsioon, mis on kindlaks tehtud täpse ja valideeritud analüüsi abil.
HER2 üleekspressiooni tuleb määrata fikseeritud kasvajalõikudel IHC-meetodil (vt lõik 4.4).
HER2 geeni amplifikatsiooni tuleb määrata fikseeritud kasvajalõikudel FISHvõi CISH meetodil.
trastuzumabi 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, kus on tagatud valideeritud analüüsiprotseduurid.

Soovitatav punktisüsteem IHC vastuse hindamiseks on toodud tabelis 2:

Tabel 2. Soovitatav punktisüsteem IHC vastuse hindamiseks rinnavähi korral

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

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

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

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

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

HER2 üleekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni määramine maovähi korral

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

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

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

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

Soovitatav punktisüsteem IHC vastuse hindamiseks on toodud tabelis 3:

Tabel 3. Soovitatav punktisüsteem IHC vastuse hindamiseks maovähi korral

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Metastaatiline rinnanäärmevähk

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

Trastuzumabi kombineeritud ravi paklitakseeli või dotsetakseeliga on kasutatud ka rinnanäärmevähiga patsientidel, kes ei ole oma metastaatilise haiguse tõttu eelnevalt keemiaravi saanud. Eelnevalt antratsükliinil põhinevat adjuvantset keemiaravi saanud patsientidele manustati raviks paklitakseeli (175 mg/m^2 infusiooni teel 3 tunni jooksul) koos trastuzumabiga või ilma. Keskses uuringus, kus dotsetakseeli (100 mg/m^2 infusiooni teel 1 tunni jooksul) manustati koos trastuzumabiga või ilma, oli 60% patsientidest eelnevalt saanud antratsükliinil põhinevat adjuvantset keemiaravi. Patsiente raviti trastuzumabiga kuni haiguse progresseerumiseni.

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

Patsientide sobivust suurematesse trastuzumabi monoteraapia ja trastuzumabi + paklitakseeli kliinilistesse uuringutesse kaasamiseks hinnati nende HER2 üleekspressiooni järgi. Testina kasutati fikseeritud rinnanäärmevähikoe immunohistokeemilist värvimist HER2 määramiseks, milleks kasutati hiire monoklonaalseid antikehi CB11 ja 4D5. Koed fikseeriti formaliinis või Bouin'i fiksaatoriga. Kliinilise uuringu materjali hindamiseks kasutati kesklaboris skaalat 0 kuni 3+. Kaasati patsiendid, kellel kasutatud testis oli kasvajarakkude värvumise aste 2+ või 3+. Patsiente, kellel kasutatud testis

oli kasvajarakkude värvumise aste 0 või 1+, ei kaasatud. Enam kui 70%-l kaasatud patsientidest esines 3+ üleekspressioon. Andmete põhjal võib oletada, et ravitulemus on parem patsientidel, kellel HER2 üleekspressioon on kõrgem (3+).

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

Iganädalane annustamine metastaatilise rinnanäärmevähi korral
Tabelis 4 on toodud monoteraapia ja kombinatsioonravi efektiivsuse tulemused:

Tabel 4. Monoteraapia ja kombinatsioonravi uuringute efektiivsuse tulemused

Näitaja	**Monoteraapia**	**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)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% CI)	16,4 (12,3…ne)	24,8 (18,6…33,7)	17,9 (11,2…23,8)	31,2 (27,3…40,8)	22,74 (19,1…30,8)

AP – aeg progresseerumiseni; „ne“ näitab, et tulemust ei saa hinnata või on veel määramata.
1 Uuring H0649g: IHC 3+ patsientide alamrühm
2 Uuring H0648g: IHC 3+ 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 progesteroon-retseptor [PR]) positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga menopausi järgses eas patsientidel esmavaliku ravis. Progressioonivaba elulemus kahekordistus trastuzumabi pluss anastrosooli grupis võrreldes anastrosooli monoteraapiaga (4,8 kuud *versus* 2,4 kuud). Teised näitajad, mille osas kombinatsioonravi paremaid tulemusi andis, olid: üldine ravivastus (16,5% *versus* 6,7%); kliinilise paranemise määr (42,7% *versus* 27,9%); aeg progressioonini (4,8 kuud *versus* 2,4 kuud). Ravivastuse saabumise aja ja kestuse osas uuringugruppide vahel erinevusi ei täheldatud. Üldise elulemuse mediaan pikenes kombinatsioonravi saanud patsientidel 4,6 kuud. Erinevus ei olnud statistiliselt oluline, kuid siiski läksid enam kui pooled anastrosooli monoteraapiana saanud patsientidest peale haiguse progresseerumist üle trastuzumabi sisaldavale raviskeemile.

Annustamine kolmenädalaste intervallidega metastaatilise rinnanäärmevähi puhul
Mittevõrdlevate monoteraapia ja kombinatsioonravi uuringute efektiivsuse tulemuste kokkuvõte on esitatud tabelis 5:

Tabel 5. Mitte võrdlevate monoteraapia ja kombinatsioonravi uuringute efektiivsuse tulemused

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

AP – aeg progresseerumiseni; „ne“ näitab, et tulemust ei saa hinnata või on veel määramata.
1 Uuring WO16229: küllastusannus 8 mg/kg, millele järgnes 6 mg/kg manustamine iga 3 nädala järel
2 Uuring MO16982: küllastusannus 6 mg/kg nädalas 3 nädala jooksul; millele järgnes 6 mg/kg manustamine iga 3 nädala järel
3 Uuring BO15935
4 Uuring MO16419

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

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk (adjuvantravi)

Varajases staadiumis rinnanäärmevähki defineeritakse kui 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 trastuzumabi ravi vaatlusega HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel pärast operatsiooni, kemoteraapiat ja kiiritusravi (kui on kohaldatav). Lisaks tehti kahe aasta pikkuse trastuzumabi ravi ja ühe aasta pikkuse trastuzumabi 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 trastuzumabi ravi kombineerimisel paklitakseeliga pärast AC keemiaravi, 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 trastuzumabi 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 haaratuseta vähki (kasvaja suurus > 1 cm ja östrogeenretseptor-negatiivne või kasvaja suurus > 2 cm hoolimata hormonaalsest staatusest).

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

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

Tabel 6. Efektiivsuse tulemused uuringust BO16348

	12-kuuline järelkontrolli mediaan		**8-aastane järelkontrolli mediaan**	
Näitaja	**Vaatlus N = 1693**	**Trastuzumab 1 aasta N = 1693**	**Vaatlus N = 1697*** **	**Trastuzumab 1 aasta N = 1702*** **
Haigusvaba elulemus				
- Tüsistustega patsientide arv	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 versus vaatlus	< 0,0001		< 0,0001	
Riskitiheduste suhe *versus* vaatlus	0,54		0,76	
Retsidiivivaba elulemus				
- 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 *versus* vaatlus	< 0,0001		< 0,0001	
Riskitiheduste suhe *versus* vaatlus	0,51		0,73	
Pikaajaline haigusvaba elulemus				
- 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 *versus* vaatlus	< 0,0001		< 0,0001	
Riskitiheduste suhe *versus* vaatlus	0,50		0,76	
Üldine elulemus (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 *versus* vaatlus	0,24		0,0005	
Riskitiheduste suhe *versus* vaatlus	0,75		0,76	

* 1-aastane *versus* vaatlus haigusvaba elulemuse kaasuv esmane tulemusnäitaja täitis ettemääratud statistilist piiri.
** Lõplik analüüs (sh 52% vaatlusrühma patsientide ristsiire trastuzumabiga).
*** Üldise valimi suuruses on näha erinevusi pärast lõpptähtaega 12-kuuliseks mediaanseks järelkontrolliks randomiseeritud patsientide väikese arvu tõttu.

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

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

Selles lõplikus analüüsis ei näidanud trastuzumabi ravi pikendamine 2 aastani lisakasu võrreldes 1-aastase raviga [haigusvaba elulemuse 2 aastat *versus* 1 aasta HR ravikavatsusega populatsioonis oli 0,99 (95% CI 0,87…1,13), p-väärtus = 0,9 ja üldise elulemuse HR = 0,98 (0,83…1,15), p-väärtus = 0,78]. Asümptomaatilise südame düsfunktsiooni esinemismäär oli 2-aastase ravi rühmas suurenenud (8,1% *versus* 4,6% 1-aastase ravi rühmas). Rohkem patsiente koges 2-aastase ravi rühmas vähemalt ühte 3. või 4. astme kõrvaltoimet (20,4%) võrreldes 1-aastase ravi rühmaga (16,3%).

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

Doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidi manustati samaaegselt järgmiselt:

- doksorubitsiin intravenoosse boolusena annuses 60 mg/m^2 iga 3 nädala järel 4 tsükli jooksul;

- intravenoosne tsüklofosfamiid annuses 600 mg/m^2 30 minuti jooksul, manustatuna iga 3 nädala järel 4 tsükli jooksul.

Paklitakseeli kombinatsioonis trastuzumabiga manustati järgmiselt:

- intravenoosne paklitakseel – 80 mg/m^2 intravenoosse püsiinfusioonina, manustatuna iga nädal 12 nädala jooksul;

või

- intravenoosne paklitakseel – 175 mg/m^2 intravenoosse püsiinfusioonina, manustatuna iga 3 nädala järel 4 tsükli jooksul (iga tsükli 1. päeval).

Tabelis 7 on toodud kokkuvõte uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 kombineeritud analüüsi efektiivsuse tulemustest haigusvaba elulemuse lõpliku analüüsi* ajal. Mediaanne järelkontrolli 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 tulemuste kokkuvõte haigusvaba elulemuse lõpliku analüüsi* ajal

Näitaja	**AC→P (n = 1679)**	**AC→PH (n = 1672)**	**Riskitiheduste suhe *vs.* AC→P (95% CI) p-väärtus**
Haigusvaba elulemus Patsientide arv (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001
Kaugmetastaasid Patsientide arv	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p < 0,0001
Surm (üldise elulemuse näitaja): 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 elulemuse p-väärtus ei ületanud AC→PH ja AC→P võrdluse ettemääratud statistilist piiri

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

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

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

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

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

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

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

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

Dotsetakseeli manustati järgmiselt:
- intravenoosne dotsetakseel – 100 mg/m^2 intravenoosse infusioonina 1 tunni jooksul, manustatuna iga 3 nädala järel 4 tsükli jooksul (esimese dotsetakseelitsükli 2. päeval, seejärel iga järgneva tsükli 1. päeval)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Uuringu BCIRG 006 esmase tulemusnäitaja (haigusvaba elulemuse) puhul on riskitiheduste suhe tõlgendatav absoluutseks kasuks, mis 3-aastase haigusvaba elulemuse puhul tähendab 5,8-punktilist erinevust (86,7% *versus* 80,9%) AC→DH (trastuzumabi) grupi kasuks ja 4,6%-list erinevust (85,5% *versus* 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 elulemuse osas (riskitiheduste suhe = 1,16, 95% CI [0,73; 1,83] DCarbH (TCH) *versus* AC→D (AC→T); riskitiheduste suhe 0,97, 95% CI [0,60; 1,55] AC→DH (AC→TH) *versus* AC→D).

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

Tabel 11. NSABP B-31/NCCTG N9831* ja BCIRG006 kliiniliste uuringute kombineeritud analüüsi andmestiku uuriv *post hoc* analüüs, milles kombineeriti haigusvaba elulemuse juhud ja sümptomaatilised kardiaalsed juhud

	AC→PH (*vs.* AC→P) (NSABP B-31 ja NCCTG N9831)*	**AC→DH (*vs.* AC→D) (BCIRG 006)**	**DCarbH (*vs.* AC→D) (BCIRG 006)**
Esmase tõhususanalüüsi haigusvaba elulemuse riskitiheduste suhted (95% CI) p-väärtus	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Pikaajalise järelkontrolli efektiivsusanalüüs** Haigusvaba elulemuse riskitiheduste suhted (95% CI) p-väärtus	0,61 (0,54; 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p = 0,0011
Post hoc uuriv analüüs koos haigusvaba elulemuse ja sümptomaatiliste kardiaalsete juhtudega Pikaajaline järelkontroll** Riskitiheduse 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 elulemuse lõpliku analüüsi ajal. Järelkontrolli kestuse mediaanväärtus oli 1,8 aastat AC→P grupis ja 2,0 aastat AC→PH grupis

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

Varases staadiumis rinnanäärmevähk (neoadjuvant-adjuvantravi)

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

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

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

- doksorubitsiin 60 mg/m^2 ja paklitakseel 150 mg/m^2, manustatuna kolmenädalaste intervallidega 3 tsükli jooksul,

millele järgnes

- paklitakseel 175 mg/m^2, manustatuna kolmenädalaste intervallidega 4 tsükli jooksul,

millele järgnes

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

millele pärast operatsiooni järgnesid

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

Tabelis 12 on toodud kokkuvõte 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)**	
Juhtudeta elulemus Juhtudega patsientide arv	 46	 59	Riskitiheduse 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 Juhtudega 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 juhtudeta elulemuse põhjal (65% *versus* 52%).

Metastaatiline maovähk

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

Keemiaravi manustati järgmiselt:

- kapetsitabiin – 1000 mg/m^2 suu kaudu kaks korda päevas 14 päeva jooksul iga 3 nädala järel 6 tsüklit (iga tsükli 1. päeva õhtust kuni 15. päeva hommikuni)

või

- intravenoosne 5-fluorouratsiil – 800 mg/m^2/päevas intravenoosse püsiinfusioonina 5 päeva jooksul, manustatuna iga 3 nädala järel 6 tsüklit (iga tsükli päevadel 1...5)

Kumbagi manustati koos:

- tsisplatiiniga – 80 mg/m^2 iga 3 nädala järel 6 tsüklit iga tsükli 1. päeval.

Tabelis 13 on esitatud uuringu BO18225 efektiivsuse tulemuste kokkuvõte:

Tabel 13. Uuringu BO18225 efektiivsuse tulemused

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

FP + H: fluoropürimidiin/tsisplatiin + trastuzumab
FP: fluoropürimidiin/tsisplatiin
[a] šansside suhe

Uuringusse värvati patsiendid, kes ei olnud eelnevalt saanud mao või mao-söögitoru ühenduskoha HER2-positiivse mitteopereeritava lokaalselt levinud või retsidiveerunud ja/või metastaatilise, kuratiivsele ravile allumatu adenokartsinoomi ravi. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus, mida defineeriti kui aega randomiseerimise päevast kuni mis tahes põhjusel tekkinud surma päevani. Analüüsi teostamise ajal oli surnud kokku 349 randomiseeritud patsienti: 182 patsienti (62,8%) 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 elulemuse mediaan 11,8 kuud *versus* 16 kuud, HR 0,65 (95% CI 0,51...0,83) ja progressioonivaba elulemuse mediaan 5,5 kuud *versus* 7,6 kuud, HR 0,64 (95% CI 0,51...0,79) vastavalt FP *versus* FP + H puhul. Üldise elulemuse osas oli HR 0,75 (95% CI 0,51...1,11) IHC 2+/FISH+ grupis ja HR oli 0,58 (95% CI 0,41...0,81) IHC 3+/FISH+ grupis.

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

Lapsed

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Trastuzumabi farmakokineetikat hinnati populatsiooni farmakokineetilise mudeli analüüsi põhjal, kus kasutati 1582 isikult saadud kombineeritud andmeid. Nende hulka kuulsid HER2-positiivse metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi, kaugelearenenud maovähi või teiste kasvajavormidega patsiendid ning terved vabatahtlikud, kes said 18-s I, II ja III faasi uuringus intravenoosselt manustatavat trastuzumabi. Trastuzumabi kontsentratsiooni-aja profiili kirjeldas kahekambriline mudel paralleelse lineaarse ja mittelineaarse eliminatsiooniga tsentraalsest kambrist. Mittelineaarse eliminatsiooni tõttu suurenes kogukliirens kontsentratsiooni vähenemisel. Seetõttu ei saa tuletada trastuzumabi poolväärtusaja konstantset väärtust. $t_{½}$ väheneb kontsentratsiooni vähenemisel manustamisintervalli jooksul (vt tabel 16). Metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel olid sarnased farmakokineetilised parameetrid (nt kliirens [CL], tsentraalne jaotusruumala [V_c]) ja populatsiooni prognoositud püsiva plasmakontsentratsiooni väärtused (C_{min}, C_{max} ja AUC). Lineaarne kliirens olid 0,136 l/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 rinnanäärmevähiga patsientidel ning 3,63 l kaugelearenenud maovähiga patsientidel. Lõplikus populatsiooni farmakokineetilises mudelis tuvastati lisaks primaarsele kasvaja tüübile trastuzumabi plasmakontsentratsiooni mõjutavate statistiliselt oluliste kaasmuutujatena kehakaal, seerumi asparaataminotransferaasi ja albumiini sisaldus. Kuid nende kaasmuutujate toime ulatus trastuzumabi plasmakontsentratsioonile näitab, et nendel kaasmuutujatel ei ole tõenäoliselt kliiniliselt olulist toimet transtuzumabi kontsentratsioonile.

Populatsiooni 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 (püsiv plasmakontsentratsioon) ja tabelis 16 (farmakokineetilised parameetrid) allpool.

Tabel 14. Populatsiooni 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	Primaarne kasvaja tüüp	N	C_{min} (µg/ml)	C_{max} (µg/ml)	$AUC_{0...21\ päeva}$ (µg.päev/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg iga 3 nädala järel	Metastaatiline rinnanäärmevähk	805	28,7 (2,9…46,3)	182 (134…280)	1376 (728…1998)
	Varajases staadiumis rinnanäärmevähk	390	30,9 (18,7…45,5)	176 (127…227)	1390 (1039…1895)
	Kaugelearenenud maovähk	274	23,1 (6,1…50,3)	132 (84,2…225)	1109 (588…1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg iganädalaselt	Metastaatiline rinnanäärmevähk	805	37,4 (8,7…58,9)	76,5 (49,4…114)	1073 (597…1584)
	Varajases staadiumis rinnanäärmevähk	390	38,9 (25,3…58,8)	76,0 (54,7…104)	1074 (783…1502)

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

Raviskeem	Primaarne kasvaja tüüp	N	$C_{min,ss*}$ (µg/ml)	$C_{max,ss**}$ (µg/ml)	$AUC_{ss,\ 0...21\ päeva}$ (µg.päev/ml)	Püsiva plasmakont-sentratsiooni saabumiseni kuluv aeg*** (nädalad)
8 mg/kg + 6 mg/kg iga 3 nädala järel	Metastaatiline rinnanäärme- vähk	805	44,2 (1,8…85,4)	179 (123…266)	1736 (618…2756)	12
	Varajases staadiumis rinnanäärme- vähk	390	53,8 (28,7…85,8)	184 (134…247)	1927 (1332…2771)	15
	Kaugelearenenud maovähk	274	32,9 (6,1…88,9)	131 (72,5…251)	1338 (557…2875)	9

Raviskeem	Primaarne kasvaja tüüp	N	$C_{min,ss}$* (µg/ml)	$C_{max,ss}$** (µg/ml)	$AUC_{ss,\ 0...21\ päeva}$ (µg.päev/ml)	Püsiva plasmakont-sentratsiooni saabumiseni kuluv aeg*** (nädalad)
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} tasakaaluseisundis
**$C_{max,ss}$ = C_{max} tasakaaluseisundis
***aeg 90% tasakaaluseisundi saabumiseni

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

Raviskeem	Primaarne 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) 7 kuuga.

Tsirkuleeriv HER2-ECD

Kaasmuutujate uurivad analüüsid ainult patsientide alamrühma kohta saadud andmetega näitasid, et suurema eraldunud HER2-ECD tasemega patsientidel oli kiirem mittelineaarne kliirens (madalam K_m) ($p < 0,001$). Esines korrelatsioon eraldunud antigeeni ja seerumi glutamüüli-oksaaloatsetaadi transaminaasi / aspartaataminotransferaasi (SGOT/ASAT) sisalduse vahel; vabanenud antigeeni mõju kliirensile võib osaliselt seletada SGOT/ASAT sisaldusega.

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuni kuus kuud kestnud uuringutes ei ilmnenud ägedat või kroonilist annusest sõltuvat toksilisust. Teratogeensusuuringutes, emaslooma fertiilsuse või hilisgestatsioonitoksilisuse/platsentaarbarjääri läbivuse uuringutes ei ilmnenud kahjulikku toimet reproduktsioonivõimele. 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

Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Histidiin
Trehaloosdihüdraat
Polüsorbaat 20 (E 432)

6.2 Sobimatus

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

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

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat.

Aseptiline manustamiskõlblikuks muutmine ja lahjendamine

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

Pärast aseptilist lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust sisaldavates polüvinüülkloriid-, polüetüleen- või polüpropüleenkottides on Herwenda keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud kuni 33 päeva jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ja seejärel 48 tunni jooksul temperatuuril alla 30 °C.

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

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõigud 6.3 ja 6.6.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi läbipaistvast klaasist 20 ml viaal, millel on fluoropolümeeriga kaetud butüülkummist punnkork ja eemaldatava kattega alumiiniumümbris, sisaldab 150 mg trastuzumabi.

Karbis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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

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

Aseptiline ettevalmistus, käsitsemine ja säilitamine

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

Herwenda tuleb manustamiskõlblikuks muutmisel käsitseda ettevaatusega. Liigne vahutekitamine manustamiskõlblikuks muutmisel või manustamiskõlblikuks muudetud lahuse raputamine võib raskendada vajaliku koguse väljatõmbamist viaalist.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust mitte lasta külmuda.

Herwenda 150 mg viaali sisu muudetakse manustamiskõlblikuks 7,2 ml steriilse süsteveega (ei ole pakendile lisatud). Teiste manustamiskõlblikuks muutmise lahuste kasutamist tuleb vältida. Manustamiskõlblikuks muutmisel saadakse 7,4 ml lahust ühekordseks kasutamiseks, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi, pH-ga ligikaudu 6,0.
4%-line lahuse liig viaalis tagab, et igast viaalist saab 150 mg annuse.

Aseptilise lahustamise juhised

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

Vähese vahu teke lahustamisel on tavaline. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist peab viaalil laskma seista ligikaudu 5 minutit. Herwenda 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 järgnevaks iganädalaseks annuseks (2 mg trastuzumabi/kg) järgnevalt:

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

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

Kogus (ml) = **kehakaal** (kg) x **annus** (küllastusannuseks **8** mg/kg või säilitusannuseks **6** mg/kg)
21 (mg/ml, valmislahuse kontsentratsioon)

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

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

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

Herwenda on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks, kuna ravimpreparaat ei sisalda säilitusaineid. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6520 Kundl
Austria

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1762/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. november 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

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

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

Eir Genix, Inc.
Zhubei Facility
No. 168, Sec. 1, Shengyi Rd., Zhubei City
Hsinchu County, 30261
Taiwan, Hiina Rahvavabariik

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

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1526 Ljubljana
Sloveenia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Herwenda 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
trastuzumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal pulbriga sisaldab 150 mg trastuzumabi.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml kontsentraati 21 mg trastuzumabi.

3. ABIAINED

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

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kontsentraadipulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1762/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Herwenda 150 mg kontsentraadi pulber
trastuzumab
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist i.v. kasutamiseks

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Herwenda 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
trastuzumab

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

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

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

1. Mis ravim on Herwenda ja milleks seda kasutatakse

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

Arst võib määrata Herwendat rinnavähi ja maovähi raviks juhul, kui:
- teil on varajases staadiumis rinnavähk kõrge HER2-ks nimetatud valgu tasemega.
- teil on metastaatiline rinnavähk (rinnavähk, mis on levinud algkoldest kaugemale) kõrge HER2 tasemega. Herwendat 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 Herwenda manustamist

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Arst kontrollib teid ravi ajal väga hoolikalt.

Südamekontroll
Ravi ainult Herwendaga või koos taksaanidega võib mõjutada südant, eriti kui te olete kunagi

kasutanud antratsükliine (taksaanid ja antratsükliinid on kaks teist tüüpi ravimit, mida kasutatakse vähiravis). Kahjustus võib olla mõõdukas kuni raske ning lõppeda surmaga. Seetõttu kontrollitakse enne ravi, ravi ajal (iga kolme kuu järel) ja pärast ravi Herwendaga (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 Herwendaga ravi lõpetamine.

Enne Herwenda 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.
- kui te olete kunagi saanud või saate praegu doksorubitsiini või epirubitsiini (ravimid vähiraviks). Need ravimid (või ükskõik millised teised antratsükliinid) võivad kahjustada südamelihast ja suurendada südameprobleemide tekke riski ravi ajal trastuzumabiga.
- kui teil esineb hingeldust, eriti kui te kasutate praegu taksaani. Trastuzumab võib põhjustada hingamisraskust, eriti ravi alguses. See võib olla tõsisem, kui teil juba esineb hingeldust. Trastuzumabi manustamisega seoses on väga harva esinenud surmajuhtumeid patsientide seas, kellel esines tõsiseid hingamishäireid enne ravi alustamist.
- kui te olete kunagi saanud mõnda muud vähiravi.

Kui te saate Herwendat 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
Herwendat ei soovitata kasutada ühelgi alla 18-aastasel isikul.

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

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

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

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

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

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

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

3. Kuidas Herwendat manustatakse

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

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

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

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

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

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

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

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

saada ravi kõrvaltoimete vastu. Pärast sümptomite taandumist võidakse infusiooni jätkata.

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

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

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

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

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

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

Väga sagedased (võivad tekkida enam kui ühel inimesel kümnest):

- infektsioonid
- kõhulahtisus
- kõhukinnisus
- kõrvetised (düspepsia)
- väsimus
- nahalööbed
- valu rindkeres
- kõhuvalu
- liigesvalu
- väike vere puna- ja valgeliblede (need aitavad võidelda nakkusega) arv, millega kaasneb mõnikord palavik
- lihasvalu
- konjunktiviit
- vesised silmad
- ninaverejooksud
- nohu
- juuste väljalangemine
- värisemine (treemor)
- kuumahood
- pearinglus
- küünte muutused
- kehakaalu langus
- isutus
- unetus
- maitsetundlikkuse muutused

- madal vereliistakute arv
- verevalumid
- sõrmede ja varvaste tuimus või surisemine, mis mõnikord võib edasi levida ülejäänud jäsemele
- suu ja/või kurgu punetus, turse või haavandid
- käte ja/või jalgade valu, turse, punetus või surisemine
- hingeldus
- peavalu
- köha
- oksendamine
- iiveldus

Sagedased (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

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

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

Harva esinevad (võivad tekkida kuni ühel inimesel tuhandest):

- kollasus
- anafülaktilised reaktsioonid

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

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

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

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

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Herwendat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Infusioonilahused tuleb ära kasutada kohe pärast lahjendamist. Kui lahust ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C. Manustamiskõlblikuks muudetud lahust mitte lasta külmuda.

Ärge kasutage seda ravimit, 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 Herwenda 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 koostisosad on histidiinveinikkloriidmonohüdraat, histidiin, trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 20 (E 432).

Kuidas Herwenda välja näeb ja pakendi sisu

Herwenda on pulber infusioonilahuse kontsentraadi valmistamiseks, mis on kummikorgiga klaasviaalis, mis sisaldab 150 mg trastuzumabi. Pulber on valged kuni kahvatukollased ravimkuulikesed. Iga karp sisaldab 1 viaali pulbriga.

Müügiloa hoidja

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

Tootja

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1526 Ljubljana
Sloveenia

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

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf/Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 81280696

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Infoleht on viimati uuendatud

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Herwenda 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 Herwenda (trastuzumab), mitte mõni teine trastuzumabi sisaldav ravimpreparaat (nt trastuzumabemtansiin või trastuzumabderukstekaan).

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

Manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise protseduuri peab läbi viima vajalikke aseptika nõudeid järgides. Hoolikalt tuleb jälgida, et manustamiskõlblikuks muudetud lahuse steriilsus on tagatud. Kuna ravim ei sisalda antimikroobseid säilitusaineid ega bakteriostaatilisi aineid, tuleb järgida aseptika nõudeid.

Süstevees (ei ole lisatud pakendile) aseptiliselt manustamiskõlblikuks muudetud Herwenda pulber on temperatuuril 2 ºC...8 ºC keemilis-füüsikaliselt stabiilne kuni 7 päeva, manustamiskõlblikuks muudetud lahust mitte lasta külmuda.

Pärast aseptilist lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust sisaldavates polüvinüülkloriid-, polüetüleen- või polüpropüleenkottides on Herwenda keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud kuni 33 päeva jooksul temperatuuril 2 ºC...8 ºC ja seejärel 48 tunni jooksul temperatuuril alla 30 ºC.

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

<u>Aseptiline ettevalmistus, käsitsemine ja säilitamine</u>

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

Iga Herwenda viaali sisu muudetakse manustamiskõlblikuks 7,2 ml steriilse süsteveega (ei ole pakendile lisatud). Teiste manustamiskõlblikuks muutmise lahuste kasutamist tuleb vältida. Manustamiskõlblikuks muutmisel saadakse 7,4 ml lahust ühekordseks kasutamiseks, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi. 4%–line lahuse liig viaalis kindlustab, et igast viaalist saab 150 mg annuse.

<u>Aseptilise lahustamise juhised</u>

Herwendat tuleb manustamiskõlblikuks muutmisel käsitseda ettevaatusega. Liigne vahu tekitamine manustamiskõlblikuks muutmisel või Herwenda manustamiskõlblikuks muudetud lahuse loksutamine võib raskendada vajaliku koguse väljatõmbamist viaalist.

1) Kasutades steriilset süstalt, süstida aeglaselt 7,2 ml süstevett lüofiliseeritud Herwendat 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. Herwenda valmislahus 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 järgnevaks iganädalaseks annuseks (2 mg trastuzumabi/kg) järgnevalt:

Kogus (ml) = **kehakaal** (kg) x **annus** (küllastusannuseks **4** mg/kg või säilitusannuseks **2** mg/kg)
21 (mg/ml, valmislahuse kontsentratsioon)

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

Kogus (ml) = **kehakaal** (kg) x **annus** (küllastusannuseks **8** mg/kg või säilitusannuseks 6 mg/kg)
21 (mg/ml, valmislahuse kontsentratsioon)

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

Parenteraalseid lahuseid tuleb enne kasutamist osakeste ja värvimuutuse suhtes visuaalselt kontrollida.