

See dokument on ravimi Herzuma heakskiidetud ravimiteave, milles kuvatakse märgituna pärast eelmist menetlust tehtud muudatused, mis mõjutavad ravimiteavet (EMA/N/0000247053).

Lisateave on Euroopa Ravimiameti veebilehel:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/herzuma>

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Herzuma 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Herzuma 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Herzuma 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

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 spetsiifiliste viiruste inaktiveerimise ja eemaldamise protseduuride teel.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Ravim sisaldab 0,6 mg polüsorbaat 20 ühes 150 mg annuses.

Herzuma 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

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

Manustamiskõlblikuks muudetud Herzuma lahus sisaldab 21 mg/ml trastuzumabi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Ravim sisaldab 1,7 mg polüsorbaat 20 ühes 420 mg annuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

Valge kuni kahvatukollane lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rinnanäärmevähk

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Herzuma on näidustatud HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähi raviks täiskasvanutele:

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

arvatud juhul, kui patsientidele on see raviviis sobimatu.

- kombinatsioonis paklitakseeliga patsientidele, kes ei ole varem metastaatilise haiguse raviks kemoterapiat saanud ning kellele antratsükliin ei sobi.
- kombinatsioonis dotsetakseeliga patsientidele, kes ei ole varem metastaatilise haiguse raviks kemoterapiat saanud.
- kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga menopausi järgses eas hormoonretseptor-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidele, kellele ei ole varem trastuzumabi manustatud.

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk

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

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

Herzumat tuleb kasutada ainult metastaatilise või varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel, kelle kasvaja esineb HER2 üleekspressioon või HER2 geeni amplifikatsioon, mis on kindlaks tehtud täpse ja valideeritud analüüsiga (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Metastaatiline maovähk

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

Herzumat tuleb kasutada ainult metastaatilise maovähiga patsientidel, kelle kasvaja esineb HER2 üleekspressioon, mida määratakse kui IHC2+ ja kinnitavat SISH või FISH+ tulemust või IHC 3+ tulemust. Kasutama peab täpseid ja valideeritud analüüsimeetodeid (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). Herzuma'igavõib ravi alustada ainult tsütotoksilise kemoterapia läbiviimise kogemustega arst (vt lõik 4.4) ja seda tohib manustada ainult tervishoiutöötaja.

Ravimi kasutusvigade vältimiseks on tähtis kontrollida viaali etiketti ja veenduda, et valmistatav ja manustatav ravimpreparaat on Herzuma (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 kolmenädalaste intervallidega manustatav säilitusannus on 6 mg/kg, alustades kolm nädalat pärast küllastusannuse manustamist.

Iganädalane raviskeem

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

Manustamine kombinatsioonis paklitakseeli või dotsetakseeliga

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

Manustamine kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga

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

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk

Kolmenädalaste intervallidega ja iganädalane raviskeem

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

Iganädalase raviskeemina (küllastusannus 4 mg/kg, millele järgneb 2 mg/kg igal nädalal) koos paklitakseeliga pärast kemoteeraapiat doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga.

Kemoteeraapiaga kombineeritud annustamine vt lõik 5.1.

Metastaatiline maovähk

Kolmenädalaste intervallidega raviskeem

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

Rinnanäärmevähk ja maovähk

Ravi kestus

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

Annuse vähendamine

Kliiniliste uuringute käigus ei vähendatud kordagi Herzuma'i annuseid. Patsiendid võivad ravi jätkata mööduvate, kemoteeraapiast põhjustatud müelosupressiooni perioodide ajal, kuid neid peab sel ajal hoolikalt jälgima neutroopenia komplikatsioonide suhtes. Paklitakseeli, dotsetakseeli või aromataasi inhibiitori annuse vähendamise või edasilükkamise kohta vt vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kui vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) protsent langeb ≥ 10 punkti 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 Herzuma'iga -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 Herzuma 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. Kui patsiendile annuse manustamine hilines, siis mitte oodata järgmise plaanilise tsüklini. Järgnevad säilitusannused tuleb manustada 7 päeva või 21 päeva pärast vastavalt iganädalase või kolmenädalaste intervallidega raviskeemi puhul.

Kui Herzuma annuse manustamine hilineb üle ühe nädala, tuleb manustada Herzuma uus küllastusannus ligikaudu 90 minuti jooksul (iganädalane raviskeem: 4 mg/kg; kolmenädalaste intervallidega raviskeem: 8 mg/kg) niipea kui võimalik. Herzuma 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 jaotumist.

Lapsed

Puudub Herzuma asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

Herzuma on ette nähtud ainult intravenoosseks kasutamiseks. Küllastusannus tuleb manustada 90-minutilise intravenoosse infusioonina. Mitte manustada intravenoosse boolusena. Herzuma 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.

Herzuma intravenoosse ravimvormi manustamiskõlglisuse muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus trastuzumabi, hiirevalgu või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Tugev rahuoleku düspnoe, mis on tingitud kaugelearenenud pahaloolumulise haiguse tüsistustest 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 Herzuma adjuvantravina saanud patsientidel.

Kardiaalne düsfunktsioon

Üldised kaalutlused

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

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

Kõikide olemasolevate andmete populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal võib trastuzumab vereringes püsida kuni 7 kuud pärast Herzuma'iga-ravi lõpetamist (vt lõik 5.2). Patsientidel, kes saavad antratsükliini pärast Herzuma ärajätmist, võib olla suurem risk kardialse düsfunktsiooni tekkeks. Võimalusel peavad arstid hoiduma antratsükliinil baseeruvast ravist kuni 7 kuud pärast Herzuma 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 funktsiooni langus püsib, kuid jääb asümptomaatiliseks, peaks arst kaaluma Herzuma'iga -ravi lõpetamist juhul, kui see ei ole andnud patsiendi kliinilise seisundi paranemist.

Patsientidel, kellel tekib kardialne düsfunktsioon, ei ole Herzuma'iga -ravi jätkamise või taas alustamise ohutust prospektiivselt uuritud. Kui LVEFi protsent langeb ≥ 10 punkti võrra algväärtusest JA allapoole 50%, tuleb ravi peatada 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 Herzuma'iga -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 Herzuma'i-ravi ajal tekib sümptomaatiline südamepuudulikkus, tuleb seda ravida südame paispuudulikkuse standardravimitega. Enamus patsiente, kellel kesksetes uuringutes tekkis südame paispuudulikkus või asümptomaatiline kardialne düsfunktsioon, paranes südame paispuudulikkuse

standardraviga, mis sisaldas angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorit või angiotensiini retseptorite blokaatorit (ARB) ja beetablokaatorit. Enamus kardiaalsete sümptomitega patsiente, kellel trastuzumabravi kliiniliselt toimis, jätkasid ravi ilma lisanduvate kardiaalsete kõrvaltoimeteta.

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Metastaatilise rinnanäärmevähi korral ei tohi Herzuma ja antratsükliine samaaegselt manustada.

Metastaatilise rinnanäärmevähiga patsiendid, kes on eelnevalt saanud antratsükliine, on Herzuma'i-ravi ajal samuti ohustatud kardiaalse düsfunktsiooni tekkest, kuigi risk on väiksem kui Herzuma'i 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 Herzuma viimasest manustamisest. Antratsükliini sisaldavat kemoteraapiat saavate patsientide puhul on soovitatav edasine kontroll, mis peaks toimuma kord aastas kuni 5 aastat pärast Herzuma 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 medikamentooset ravi vajav stenokardia, varasem või olemasolev südame paispuudulikkus (NYHA II...IV klass), LVEF < 55%, muu kardiomiopaatia, medikamentooset ravi vajav arütmia, kliiniliselt väljendunud südameklapi haigus, ravile halvasti alluv hüpertensioon (siia ei kuulunud standardravile alluv hüpertensioon) ja hemodünaamiliselt oluline perikardi efusioon, ning seetõttu ei saa ravi nendele patsientidele soovitada.

Adjuvantravi

Adjuvantravina ei tohi Herzumat kasutada samaaegselt kombinatsioonis antratsükliinidega.

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

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

Neoadjuvant-adjuvantravi

Varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel, kes on sobivad saama neoadjuvant-adjuvantravi, tohib Herzumat koos antratsükliinidega kasutada ainult patsientidel, kes ei ole varem kemoteraapiat saanud, ning ainult väikeses annuses antratsükliini sisaldavate raviskeemidega (st maksimaalsed kumulatiivsed annused on doksorubitsiinil 180 mg/m² või epirubitsiinil 360 mg/m²).

Kui patsient on saanud neoadjuvantravina samaaegselt väikeses annuses antratsükliinide ja Herzuma täieliku ravikuuri, 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).

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

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

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

Kliiniline kogemus üle 65-aastastel patsientidel on piiratud.

Infusiooniga seotud reaktsioonid ja ülitundlikkus

Kirjeldatud on tõsiseid Herzuma 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 järgnevat trastuzumabi infusioone. Tõsiseid reaktsioone on edukalt ravitud toetavate meetmetega nagu hapnik, beeta-adrenomimeetikumid ja kortikosteroidid. Harva on need reaktsioonid lõppenud surmaga. Risk surmaga lõppeva infusioonireaktsiooni tekkeks võib olla suurenenud patsientidel, kellel esineb rahuoleku düspnoe kaugelearenenud kasvajalise haiguse või kaasuvate haiguste tõttu. Seetõttu ei tohi selliseid patsiente Herzumaga 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 tundidega ja kuni ühe nädala jooksul pärast infusiooni. Väga harvadel juhtudel on infusiooniga seotud sümptomid ja pulmonaalsed reaktsioonid tekkinud rohkem kui kuus tundi pärast trastuzumabi infusiooni algust. Patsiente tuleb teavitada nende reaktsioonide nii hilise tekke võimalusest ning juhendada, et nende sümptomite tekkimisel tuleb ühendust võtta oma arstiga.

Pulmonaalsed reaktsioonid

Trastuzumabi turuletulekujärgsel kasutamisel 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 Herzumaga ravida (vt lõik 4.3). Ettevaatlik peab olema pneumoniidi tekke

suhtes, eriti samaaegset taksaanravi saavatel patsientidel.

Teadaolevat toimet omavad abiaineid

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

Ravim sisaldab 0,6 mg polüsorbaat 20 ühes 150 mg annuses. Ravim sisaldab 1,7 mg polüsorbaat 20 ühes 420 mg annuses. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimite koostoimeid ei ole nõuetekohaselt uuritud. Kliinilistes uuringutes ei ole Herzuma 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 intravenoosne küllastusannus, millele järgneb vastavalt 6 mg/kg intravenoosne manustamine 3-nädalaste intervallide järel või 2 mg/kg iganädalane intravenoosne manustamine.). Samas võib trastuzumabi toimel 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/m² intravenoosselt) ühe rühmaga uuringust JP16003, mis viidi läbi HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga Jaapani naistel, näitasid, et trastuzumabi samaaegsel manustamisel puudus toime dotsetakseeli ühekordse annuse farmakokineetikale. Uuring JP19959 oli BO18255 (ToGA) lisauuring, kus osalesid kaugelarenenud 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 monoterapiat (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 monoterapiana (W016229 ja MO16982) HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga naistele, saadud farmakokineetiliste andmete võrdlus näitas, et trastuzumabi individuaalsed ja keskmised minimaalsed kontsentratsioonid seerumis varieerusid uuringute siseselt ja vaheliselt, kuid puudus paklitakseeli samaaegse manustamise selge toime trastuzumabi

farmakokineetikale. Uuringust M77004, kus HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga naised said samaaegset ravi trastuzumabi, paklitakseeli ja doksorubitsiiniga, saadud trastuzumabi farmakokineetiliste andmete võrdlemisel trastuzumabi farmakokineetiliste andmetega uuringutest, kus trastuzumabi manustati monoteraapiana (H0649g) või kombinatsioonis antratsükliini pluss tsüklofosfamiidi või paklitakseeliga (uuring H0648g), ei ilmnenud doksorubitsiini ja paklitakseeli toimet trastuzumabi farmakokineetikale.

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

Anastrosooli samaaegne manustamine ei mõjutanud trastuzumabi farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised /Rasestumisvastased vahendid

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

Rasedus

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

Turuletulekujärgselt on trastuzumabi saavatel rasedatel 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 Herzumaga või kui patsient rasestub Herzuma saamise ajal või 7 kuu jooksul pärast Herzuma 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 inimese IgG1 eritub inimese rinnapiima ja riski suurus vastsündinule ei ole teada, ei tohiks naised ravi ajal Herzuma'iga ja kuni 7 kuud pärast viimast manustamiskorda last rinnaga toita.

Fertiilsus

Puuduvad andmed fertiilsuse kohta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Herzuma mõjutab kergeltaojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.8). Ravi ajal Herzumaga võib esineda peeringlust ja unisust (vt lõik 4.8). Infusiooniga seotud sümptomitega (vt lõik 4.4) patsientidel tuleb soovitada hoiduda autojuhtimisest ja masinate käsitlemisest seni, kuni

nähud on möödunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

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

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

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

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

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Psühhiaatrilised häired	Tuumori lüüsi sündroom	Teadmata
	Hüperkaleemia	Teadmata
	Unetus	Väga sage
	Ärevus	Sage
Närvisüsteemi häired	Depressioon	Sage
	¹ Treemor	Väga sage
	Pearinglus	Väga sage
	Peavalu	Väga sage
	Paresteesia	Väga sage
	Maitsehäire	Väga sage
	Perifeerne neuropaatia	Sage
	Hüpertoonia	Sage
Silma kahjustused	Somnolentsus	Sage
	Konjunktiviit	Väga sage
	Suurenenud pisaraeritus	Väga sage
	Kuivsilmsus	Sage
	Papillödeem	Teadmata
Kõrva ja labürindi kahjustused	Võrkkesta verevalum	Teadmata
	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
	⁺ Südame (pais)puudulikkus	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

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

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia	Väga sage
	Rindkerevalu	Väga sage
	Külmavärinad	Väga sage
	Väsimus	Väga sage
	Gripitaolised sümptomid	Väga sage
	Infusiooniga seotud reaktsioon	Väga sage
	Valu	Väga sage
	Palavik	Väga sage
	Limaskestapõletik	Väga sage
	Perifeersed tursed	Väga sage
	Halb enesetunne	Sage
	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 Herzuma kasutamisega seotud sage kõrvaltoime, mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4). Trastuzumabiga ravitud patsientidel on täheldatud kardialse düsfunktsiooni nähtusid ja sümptomeid, nagu hingeldus, ortopnoe, kõha süvenemine, kopsuturse, S3-galopp või vatsakese väljutusfraktsiooni langus (vt lõik 4.4).

Kolmes keskses kliinilises uuringus, kus trastuzumabi adjuvantravi kasutati kombinatsioonis kemoterapiaga, oli 3./4. astme südame funktsioonihäirete (eriti sümptomaatilise südame paispuudulikkuse) esinemissagedus sarnane patsientidel, kes said ainult kemoterapiat (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 trastuzumabravi 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 $\geq 50\%$ 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% kardialse düsfunktsiooniga seotud juhtumitest ilmnasid pärast trastuzumabravi lõppu.

Intravenoosse trastuzumabi kesksetes metastaatilise haiguse uuringutes jäi kardialse düsfunktsiooni esinemissagedus vahemikku 9...12%, kui seda kombineeriti paklitakseliga, võrreldes 1...4%-ga ainult paklitakseeli puhul. Monoterapia puhul oli esinemissagedus 6...9%. Kardialse 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 infusiooniga seotud mingit tüüpi reaktsioon hinnanguliselt ligikaudu 40%-l trastuzumabiga ravitud patsientidest. Samas on enamik infusiooniga seotud reaktsioone kerge kuni keskmise raskusega (NCI-CTC hindamissüsteem) ning ilmneb üldjuhul ravi alguses, st esimese, teise ja kolmanda infusiooni ajal; järgnevate infusioonide 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 kemoterapiaga või monoterapiaga.

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

Üksikutel juhtudel on täheldatud anafülaktoidseid reaktsioone.

Hematotoksilisus

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

Pulmonaalsed kõrvaltoimed

Trastuzumabi kasutamisega seoses tekivad rasked 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 ELi riskijuhtimiskavaga, on toodud lõigus 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“.

Immunogeensus

Varajases staadiumis rinnanäärmevähi neoadjuvant-adjuvant uuringus (BO22227), mille jälgimisperiood oli enam kui 70 kuud, tekkisid trastuzumabi vastased antikehad 10,1 %-l (30/296) trastuzumabi intravenooset ravimvormi saanud patsientidest. Trastuzumabi vastased neutraliseerivad antikehad tuvastati pärast ravi algust võetud proovides kahel trastuzumabi intravenooset ravimvormi saanud patsiendil 24-st.

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

Trastuzumabi kasutamise kohta maovähi ravis immunogeensussega seotud andmed puuduvad.

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, mis on loetletud [V isas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes ei ole üleannustamisest teatatud. Herzuma 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

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

Trastuzumab on inimese epidermaalse kasvufaktori retseptori 2 (HER2) vastane rekombinantne inimesele omaseks muudetud IgG1-tüüpi monoklonaalne antikeha. HER2 üleekspressioon on täheldatav 20...30% primaarse rinnanäärmevähi juhtudel. HER2-positiivsuse sageduse uuringud maovähi korral, mis kasutasid immunohistokeemilist meetodit (IHC) ja fluorestsents *in situ* hübriidisatsiooni (FISH) või kromogeenset *in situ* hübriidisatsiooni (CISH), on näidanud HER2-positiivsuse varieeruvust IHC puhul vahemikus 6,8...34,0% ja 7,1...42,6% FISH puhul. Uuringud näitavad, et rinnanäärmevähiga patsientidel, kelle kasvaja 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 domeeniga külgnev membraani regioon. Trastuzumabi seondumine HER2-ga inhibeerib ligandist sõltumatuid HER2 signaaliradasid ja takistab selle ekstratsellulaarse domeeni proteolüütilist lõhustamist, mis on HER2 aktivatsioonimehhanism. Selle tulemusena inhibeeris trastuzumab nii *in vitro* uuringutes kui ka loomkatsetes HER2 üleekspressiooniga inimese kasvajakudede proliferatsiooni. Lisaks on trastuzumab tugev antikeha-sõltuva rakulise tsütotoksilisuse mediaator. *In vitro* katsetega tõestati, et trastuzumabi poolt vahendatud antikeha-sõltuv rakuline tsütotoksilisus toimib eelistatult HER2 üleekspressiooniga kasvajakudetes võrreldes kasvajakudede, kus HER2 üleekspressioon puudub.

HER2 üleekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni määramine

HER2 üleekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni määramine rinnanäärmevähi korral

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

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

Soovitav punktisüsteem IHC vastuse hindamiseks on toodud tabelis 2:

Tabel 2. Soovitav punktisüsteem IHC vastuse hindamiseks rinnavähi korral

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

FISH loetakse üldjuhul positiivseks, kui kasvajaraku HER2 geeni koopiate arvu ja 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% kasvajarakkudest on tuuma kohta üle 5 HER2 geeni koopia.

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

Mistahes muu meetodi puhul, mida võib kasutada HER2 proteiini või geeniekspressiooni hindamiseks, tuleb analüüsida 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 mõõdukas (tase 2+) HER2 üleekspressiooni tugevast (tase 3+).

HER2 üleekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni määramine maovähi korral

HER2 üleekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni määramiseks tuleb kasutada täpset ja valideeritud analüüsi. Esimene soovitatav määramismeetod on IHC ning juhtudel, kui on vaja määrata ka HER2 geeni amplifikatsiooni staatust, tuleb kasutada kas hõbedaga rikastatud *in situ* hübriidatsiooni (*silver-enhanced in situ hybridization*, SISH) või FISH meetodit. Kasvaja histoloogia ja morfoloogia paralleelseks hindamiseks on siiski soovitatav kasutada SISH meetodit. Et tagada määramismeetodite valideerimine 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 analüüsides kaasas olevas kasutusjuhendis.

Uuringus ToGA (BO18255) loeti HER2-positiivseteks ja kaasati uuringusse patsiendid, kelle kasvaja oli IHC3+ või FISH positiivne. Kliinilise uuringu tulemuste põhjal piirdus kasulik toime patsientidega, kellel oli suurim HER2 valgu üleekspressioon, mida defineeriti kui skoori IHC 3+ või IHC 2+ ja positiivset FISH tulemust.

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

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

Soovitav punktisüsteem IHC vastuse hindamiseks on toodud tabelis 3:

Tabel 3. Soovitav 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 kasvajakudedes	Negatiivne
1+	Nõrk/vaevalt märgatav membraani värvuse muutus $\geq$ 10% kasvajakudest; rakkude membraan on ainult osaliselt värvust muutnud	Kasvajakude kogumis nõrk/vaevalt märgatav membraani värvuse muutus hoolimata värvunud kasvajakude protsendist	Negatiivne
2+	Nõrk kuni mõõdukas täielik, basolateraalne või lateraalne membraani värvuse muutus $\geq$ 10% kasvajakudest	Kasvajakude kogumis nõrk kuni mõõdukas täielik, basolateraalne või lateraalne membraani värvuse muutus hoolimata värvunud kasvajakude protsendist	Ebakindel
3+	Tugev täielik, basolateraalne või lateraalne membraani värvuse muutus $\geq$ 10% kasvajakudest	Kasvajakude kogumis tugev täielik, basolateraalne või lateraalne membraani värvuse muutus hoolimata värvunud kasvajakude protsendist	Positiivne

SISH või FISH loetakse üldjuhul positiivseks, kui kasvajaku HER2 geeni koopiate arvu ja 17. kromosoomi koopiate arvu suhe on $\geq$ 2.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Metastaatiline rinnanäärmevähk

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

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

Trastuzumabi efektiivsust kombinatsioonis paklitakseeliga ei ole uuritud patsientidel, kes ei ole eelnevalt adjuvantset antratsükliinravi saanud. 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 kasvajakude värvumise aste 2+ või 3+. Patsiente, kellel kasutatud testis oli kasvajakude värvumise aste 0 või 1+, ei kaasatud. Enam kui 70%-l kaasatud patsientidest esines 3+ üleekspressioon. Andmete põhjal võib oletada, et ravitulemus on parem patsientidel, kellel

HER2 üleekspressioon on kõrgem (3+).

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

Iganädalane annustamine metastaatilise rinnanäärmevähi puhul

Tabelis 4 on toodud monoterapia ja kombinatsioonravi efektiivsuse tulemused:

Tabel 4. Monoterapia ja kombinatsioonravi uuringute efektiivsuse tulemused

Näitaja	Monoterapia	Kombinatsioonravi			
	Trastuzumab ¹	Trastuzuma b + paklitakseel ²	Paklitakseel ²	Trastuzuma b + dotsetakseel ³	Dotsetakseel ³
	N = 172	N = 68	N = 77	N = 92	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: IHC3+ patsientide alamrühm
2. Uuring H0648g: IHC3+ patsientide alamrühm
3. Uuring M77001: Täielik (ravikavatsuslik) analüüsirühm, 24 kuu tulemused

Kombinatsioonravi trastuzumabi ja anastroooliga

Trastuzumabi on uuritud kombinatsioonis anastroooliga HER2 üleekspressiooniga, hormoon-retseptor (st östrogeen-retseptor ja/või progesteron-retseptor) positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga menopausi järgses eas patsientidel esmavaliku ravis. Progreessioonivaba elulemus kahekordistus trastuzumabi pluss anastroooli rühmas võrreldes anastroooli monoterapiaga (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 progresseerumiseni (4,8 kuud *versus* 2,4 kuud). Ravivastuse saabumise aja ja kestuse osas uuringurühmade vahel erinevusi ei täheldatud. Kombinatsioonravi saanud patsientidel pikenes üldise elulemuse mediaan 4,6 kuud. Erinevus ei olnud statistiliselt oluline, kuid siiski läksid enam kui pooled anastroooli monoterapiana saanud patsientidest peale haiguse progresseerumist üle trastuzumabi sisaldavale raviskeemile.

Annustamine kolmenädalaste intervallidega metastaatilise rinnanäärmevähi puhul

Mittevõrdlevate monoterapia ja kombinatsioonravi uuringute efektiivsuse tulemuste kokkuvõte on esitatud tabelis 5:

Tabel 5. Mittevõrdlevate monoterapia ja kombinatsioonravi uuringute efektiivsuse tulemused

Näitaja	Monoterapia		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 metastaasideta primaarseid invasiivset rinnanäärme kartsinoomi. Trastuzumabi kasutamist adjuvantravina uuriti neljas suures mitmekeskeskelises randomiseeritud uuringus:

- Uuringu BO16348 eesmärk oli võrrelda ühe ja kahe aasta jooksul iga kolme nädala järel manustatud trastuzumabravi vaatlusega HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel pärast operatsiooni, kemoterapiat ja kiiritusravi (kui on kohaldatav). Lisaks tehti kahe aasta pikkuse trastuzumabravi ja ühe aasta pikkuse trastuzumabravi võrdlus. Trastuzumabirühma 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 AC kemoterapiale järgneva trastuzumabi ja paklitakseeli kombinatsioonravi kliinilist kasulikkust; peale selle hinnati NCCTG N9831 uuringus ka trastuzumabi lisamist järjestikku AC→P kemoterapiale HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel pärast operatsiooni.
- Uuringu BCIRG 006 eesmärk oli uurida trastuzumabravi kombineerimist dotsetakseeliga kas pärast AC kemoterapiat või kombinatsioonis dotsetakseeli ja karboplatiiniga HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel pärast operatsiooni.

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

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

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

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

Tabel 6. Efektiivsuse tulemused uuringust BO16348

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

* 1-aastane *versus* vaatlus haigusvaba elulemuse kaastulemusnäitaja vastas ettemääratud statistilisele piirmäärale.

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

*** Valimi üldsuurus on näha erinevusi pärast lõpptähtaega 12-kuuliseks mediaaneks järelkontrolliks randomiseeritud patsientide väikese arvu tõttu.

Efektiivsuse vaheanalüüsis ületasid efektiivsuse tulemused 1-aastase trastuzumabravi ja vaatluse vahelises võrdluses protokollis ettemääratud statistilise piiri. 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%) trastuzumabirühma kasuks.

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

Selles lõppanalüüsis ei näidanud trastuzumabravi pikendamine 2 aastani lisakasu võrreldes 1-aastase raviga [haigusvaba elulemuse 2 aastat *versus* 1 aasta riskitiheduste suhe (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 kemoteeraapiat.

Doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidi manustati samal ajal järgmiselt:

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

Paklitakseeli kombinatsioonis trastuzumabiga manustati järgmiselt:

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

Tabelis 7 on toodud kokkuvõtte uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 kombineeritud analüüsi efektiivsuse tulemustest haigusvaba elulemuse lõpliku analüüsi* ajal. Järelkontrolli kestuse mediaan oli 1,8 aastat AC→P rühma patsientidel ja 2,0 aastat AC→PH rühma patsientidel.

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

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

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

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

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

Esmase tulemusnäitaja (haigusvaba elulemus) puhul viis trastuzumabi lisamine paklitakseeli kemoteeraapiale 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) rühma kasuks.

Ohutusandmete uuendamise ajal pärast mediaanselt 3,5...3,8 aastat kestnud järelkontrolli kinnitab haigusvaba elulemuse analüüs uuesti haigusvaba elulemuse lõplikus analüüsis näidatud kasu suurust. Hoolimata kontrollrühma üleminekust trastuzumabile, vähendas trastuzumabi lisamine paklitakseeli kemoterapiale haiguse retsidiveerumise riski 52%. Trastuzumabi lisamine paklitakseeli kemoterapiale 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 rühmas). AC→PH ravi tulemusena paranes üldine elulemus statistiliselt olulisel määral AC→P raviga võrreldes (stratifitseeritud riskitiheduste suhtarv [HR] = 0,64; 95% CI [0,55;0,74]; logaritmiline astak testi p-väärtus < 0,0001). 8 aasta möödudes oli elulemuse määr AC→PH rühmas hinnanguliselt 86,9% ja AC→P rühmas 79,4%; absoluutne kasu 7,4% (95% CI 4,9%; 10,0%).

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

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

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

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

Haigusvaba elulemust analüüsiti ka uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 kombineeritud analüüsi üldise elulemuse lõppanalüüsis. 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 kemoterapiat (AC→DH) või kombinatsioonis dotsetakseeli ja karboplatiiniga (DCarBH).

Dotsetakseeli manustati järgmiselt:

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

või

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

millele järgnes:

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

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

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

Tabel 9. Ülevaade uuringu BCIRG 006 efektiivsusanalüüsist 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 Juhuga patsientide arv	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001
Kaugmetastaasid Juhuga patsientide arv	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p < 0,0001
Surm (üldise elulemuse juht) Juhuga 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 efektiivsusanalüüsist AC→D versus DCarbH

Parameeter	AC→D (n = 1073)	DCarbH (n = 1074)	Riskitiheduste suhe vs AC→D (95% CI)
Haigusvaba elulemus Juhuga patsientide arv	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Kaugmetastaasid Juhuga patsientide arv	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p = 0,0008
Surm (üldise elulemuse juhtum) Juhuga 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 elulemus) 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) rühma kasuks ja 4,6%-list erinevust (85,5% versus 80,9%) DCarbH (trastuzumabi) rühma kasuks võrreldes AC→D'ga.

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

Lisaks tehti NSABP B-31/NCCTG N9831* ja BCIRG006 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 sündmused ja sümptomaatilised kardiaalsed sündmused

Näitaja	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
<i>Post hoc</i> uuriv analüüs koos haigusvaba elulemuse ja sümptomaatiliste kardiaalsete sündmustega Pikaajaline järelkontroll** Riskitiheduste suhted (95% CI)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

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

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

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

Varases staadiumis rinnanäärmevähk (neoadjuvant-adjuvantravi)

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

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

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

järgmiselt:

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

millele järgnes

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

millele järgnes

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

millele pärast operatsiooni järgnesid

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

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

Tabel 12. Uuringu MO16432 efektiivsuse tulemused

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

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

Absoluutne kasu – 13 protsendipunkti trastuzumabirühma kasuks – arvutati 3-aastase tüsistuste vaba elulemuse põhjal (65% versus 52%).

Metastaatiline maovähk

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

Kemoterapiat manustati järgmiselt:

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

Kumbagi manustati koos:

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

Tabelis 13 on esitatud uuringu BO18225 efektiivsuse tulemuste kokkuvõtte:

Tabel 13. Uuringu BO18225 efektiivsuse tulemused

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

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

Post-hoc alarühma analüüsid näitavad, et positiivne ravitoime piirdub suurema HER2 valgu ekspressiooniga kasvajatega (IHC 2+/FISH+ või IHC 3+). Suure HER2 ekspressiooniga rühmas oli üldise elulemuse mediaan 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+ rühmas ja HR oli 0,58 (95% CI 0,41...0,81) IHC 3+/FISH+ rühmas.

Uurivas alarühma 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 Raviamet 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 kasvajaformidega 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. $t_{1/2}$ väheneb kontsentratsiooni vähenemisel manustamisintervalli jooksul (vt Tabel 16). Metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi patsientidel olid sarnased farmakokineetilised parameetrid (nt kliirens [CL], tsentraalne jaotusruumala [V_c]) ja populatsiooni prognoositud püsiva plasmakontsentratsiooni väärtused (C_{min} , C_{max} ja AUC). Lineaarne kliirens olid 0,136 l/ööpäevas metastaatilise rinnanäärmevähi, 0,112 l/ööpäevas varajases staadiumis rinnanäärmevähi ja 0,176 l/ööpäevas kaugelearenenud maovähi puhul. Mittelineaarse eliminatsiooni parameeterväärtused olid 8,81 mg/ööpäevas 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 metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel oli 2,62 l ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel 3,63 l. Lõplikus populatsiooni farmakokineetilises mudelis tuvastati lisaks primaarsele kasvaja tüübile trastuzumabi plasmakontsentratsiooni mõjutavate statistiliselt oluliste kaasmuutujatena kehakaal, seerumi asparaataminotransferaasi ja albumiini sisaldus. Kuid nende kaasmuutujate toime ulatus trastuzumabi plasmakontsentratsioonile näitab, et nendel kaasmuutujatel ei ole tõenäoliselt kliiniliselt olulist toimet trastuzumabi kontsentratsioonile.

Populatsiooni prognoositud farmakokineetilised plasmakontsentratsiooni väärtused (mediaan koos 5. kuni 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. tsükel), 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 intravenoosete raviskeemide puhul metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel

Raviskeem	Primaarse 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 plasmakontsentratsiooni farmakokineetilised väärtused (mediaan koos 5. kuni 95. protsentiliga) trastuzumabi intravenoosete raviskeemide puhul metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel

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

* $C_{min,ss}$ = C_{min} püsiva plasmakontsentratsiooni seisundis

** $C_{max,ss}$ = C_{max} püsiva plasmakontsentratsiooni seisundis

***aeg 90% püsiva plasmakontsentratsiooni saabumiseni

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

Raviskeem	Primaarse kasvaja tüüp	N	Kogukliirensi vahemik $C_{max,ss}$ kuni $C_{min,ss}$ (l/ööpäevas)	$t_{1/2}$ vahemik $C_{max,ss}$ kuni $C_{min,ss}$ (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 intravenooset 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 SGOT/ASAT taseme vahel; eraldunud antigeeni mõju kliirensile võib osaliselt seletada SGOT/ASAT tasemega.

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Herzuma'i kartsinogeensust ega mõju isaslooma fertiilsusele ei ole pikaajalistes loomkatsetes uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
histidiin
trehaloosdihüdraat
polüsorbaat 20

6.2 Sobimatus

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

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

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

6 aastat.

Aseptiline manustamiskõlblikuks muutmine ja lahjendamine

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

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

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb Herzuma'i infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja ning ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui

lahjendamine/manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C - 8°C).

Valmistatud lahusel mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõigud 6.3 ja 6.6.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Herzuma 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

I tüüpi läbipaistvast klaasist 20 ml viaal FluroTec-kattega butüülkummist punnkorgiga, sisaldab 150 mg trastuzumabi.

Karbis on 1 viaal.

Herzuma 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

I tüüpi läbipaistvast klaasist 50 ml viaal butüülkummist punnkorgiga, sisaldab 420 mg trastuzumabi.

Pakendis 1 viaal või 2 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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

Aseptiline ettevalmistus, käsitsemine ja säilitamine

Infusiooni ettevalmistamisel tuleb tagada aseptiline käitsemine. Ettevalmistus:

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

Herzuma 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Herzuma viaali sisu lahustatakse 7,2 ml steriilse süsteveega (ei ole pakendile lisatud). Teisi lahusteid ei tohi kasutada. Saadakse 7,4 ml lahust ühekordseks kasutamiseks, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi, pH-ga ligikaudu 6,0. 4%-line lahuse liig viaalis kindlustab, et igast viaalist saab 150 mg annuse.

Herzuma 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Herzuma viaali sisu lahustatakse 20 ml steriilse süsteveega (ei ole pakendile lisatud). Teisi lahusteid ei tohi kasutada. Saadakse 21 ml lahust ühekordseks kasutamiseks, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi, pH-ga ligikaudu 6,0. 4%-line lahuse liig viaalis kindlustab, et igast viaalist saab 420 mg annuse.

Herzuma'i tuleb lahustamise ajal käsitseda ettevaatlikult. Liigne vahu tekitamine lahustamisel või valmislahuse raputamine võib raskendada vajaliku koguse väljatõmbamist viaalist.

Valmistatud lahusel mitte lasta külmuda.

Aseptilise lahustamise juhised

- 1) Steriilset süstla abil süstida aeglaselt vajalik kogus (nagu eespool märgitud) steriilset süstevett lüofiliseeritud Herzumat sisaldavasse viaali, suunates joa lüofilisaadile.
- 2) Lahustumise soodustamiseks pöörata viaali ettevaatlikult. MITTE LOKSUTADA!

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

Valmistatud lahuse aseptilise lahjendamise juhised

Arvutage vajalik lahuse kogus:

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

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

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

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

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

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

Herzuma sobimatust polüvinüülkloriid-, polüetüleen- või polüpropüleenkottidega ei ole täheldatud.

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

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
1062 Budapest
Ungari

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1257/001
EU/1/17/1257/002
EU/1/17/1257/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 9. veebruar 2018

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 9. detsember 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

CELLTRION INC.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
KOREA VABARIIK

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Saksamaa

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Prantsusmaa

Kymos S.L.
Ronda Can Fatjó 7B
(Parque Tecnológico del Vallès)
Cerdanyola del Vallès,
08290 Barcelona,
Hispaania

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Saksamaa

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusuanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete 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 taotluse 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

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

Herzuma 150 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
trastuzumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Abiained: histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, histidiin, polüsorbaat 20, trehaloosdihüdraat. Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C)

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
1062 Budapest
Ungari

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/17/1257/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Herzuma 150 mg

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)

Herzuma 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
trastuzumab
Ainult intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Herzuma 420 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
trastuzumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Abiained: histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, histidiin, polüsorbaat 20, trehaloosdihüdraat. Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber

1 viaal

2 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C)

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
1062 Budapest
Ungari

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/17/1257/002 1 viaal
EU/1/17/1257/003 2 viaali

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Herzuma 420 mg

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)

Herzuma 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
trastuzumab
Ainult intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Herzuma 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber trastuzumab

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 Herzuma ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Herzuma manustamist
3. Kuidas Herzumat manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Herzumat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Herzuma ja milleks seda kasutatakse

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

Arst võib määrata Herzumat 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. Herzumat võidakse määrata kombinatsioonis keemiaravi preparaatide paklitakseeli või dotsetakseeliga metastaatilise rinnavähi esmavaliku ravina või ainsa ravimina, 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 Herzuma manustamist

Herzumat'i ei tohi kasutada,:

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Arst jälgib teie ravi väga hoolikalt.

Südamekontroll

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

Enne Herzuma 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 doksorubiitsiini või epirubiitsiini (ravimid vähiraviks). Need ravimid (või ükskõik millised teised antratsükliinid) võivad kahjustada südamelihast ja suurendada südameprobleemide tekkeriski trastuzumabravi ajal;
- 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 Herzumat 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

Herzumat ei soovitata kasutada ühelgi alla 18-aastaselt isikul.

Muud ravimid ja Herzuma

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

Herzuma täielikuks eritumiseks organismist võib kuluda kuni 7 kuud. Seetõttu peate ükskõik millise uue ravimi kasutuselevõtmisel kuni 7 kuu jooksul peale ravi lõpetamist teavitama eelnevast Herzumaga 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.
- Herzuma-ravi ajal ja vähemalt 7 kuu jooksul pärast ravi lõppu peate kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Arst teavitab teid Herzuma raseduse ajal kasutamisega kaasnevatest ohtudest ja oodatavast kasust. Herzumat saavatel rasedatel on väga harvadel juhtudel täheldatud lootevee (ümbritseb arenevat last emakas) hulga vähenemist. See seisund võib olla emakas olevale lapsele ohtlik ning seda on seostatud loote surmaga lõppeva kopsude ebaküpsusega.

Imetamine

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

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Naatrium

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

Polüsorbaat 20

Ravim sisaldab 0,6 mg polüsorbaat 20 ühes 150 mg annuses. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Herzumat manustatakse

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

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

Ravivigade vältimiseks on tähtis kontrollida viaali etiketti ja veenduda, et valmistatav ja manustatav ravim on Herzuma (trastuzumab), mitte mõni teine trastuzumabi sisaldav ravimpreparaat (nt trastuzumab emtansiin või trastuzumabderukstekaan).

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

Kui te lõpetate Herzuma 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.

Herzuma 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 meditsiiniõdega.

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.

Herzuma 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, kodade laperdus 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. Tervishoiutöötaja jälgib teid infusiooni ajal ja vähemalt kuus tundi pärast esimese infusiooni algust ning kaks tundi pärast ülejäänud infusioonide algust. Reaktsiooni tekkimisel aeglustatakse või peatatakse infusioon ning võidakse ravida teie kõrvaltoimeid. Pärast sümptomite taandumist võidakse infusiooni jätkata.

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

Tõsised kõrvaltoimed

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

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

Arst jälgib ravi ajal ja pärast ravi regulaarselt teie südamealutlust, 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), krampid, oksendamine või kõhulahtisus ning suu, käte või jalgade surisemine.

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

Muud väga sagedad kõrvaltoimed (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

Muud sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel kümnest):

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

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

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

Muud harvaesinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel tuhandest):

- kollasus
- anafülaktilised reaktsioonid

Muud teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

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

Mõned teil ilmnevatest kõrvaltoimetest võivad olla tingitud vähist. Kui te saate Herzumat 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 teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V isas](#), kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Herzumat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

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

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Herzuma 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 histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, histidiin, trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 20.

Kuidas Herzuma välja näeb ja pakendi sisu

Herzuma on pulber lahuse kontsentradi valmistamiseks. Seda on pakendatud kummist punnkorgiga klaasviaali, mis sisaldab 150 mg trastuzumabi. Pulber koosneb valgetest kuni kahvatukollastest ravimiterakestest. Iga karp sisaldab 1 viaali pulbriga.

Müügiloo hoidja

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
1062 Budapest
Ungari

Tootja

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Saksamaa

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Prantsusmaa

Kymos S.L.
Ronda Can Fatjó 7B
(Parque Tecnológico del Vallès)
Cerdanyola del Vallès,
08290 Barcelona,
Hispaania

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Saksamaa

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

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
Contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

España

CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA)
S.L.
Tel: +34 910 498 478

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 - 120

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247 927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige

Celltrion Sweden AB

Tηλ: +357 22741741

contact_se@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tālr.: +36 1 231 0493

Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA

Muud teabeallikad

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

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele

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

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

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

Steriilses süstevees (ei ole lisatud pakendile) aseptiliselt manustamiskõlblikuks muudetud Herzuma pulber on temperatuuril 2°C...8°C keemilis-füüsikaliselt stabiilne kuni 7 päeva. Lahust ei tohi külmuda.

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

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

Aseptiline ettevalmistus, käsitlemine ja säilitamine

Infusiooni ettevalmistamisel tuleb tagada aseptiline käitlemine. Ettevalmistus:

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

Iga Herzuma viaali sisu lahustatakse 7,2 ml steriilses süstevees (ei ole pakendile lisatud). Teisi manustamiskõlblikuks muutmise lahusteid ei tohi kasutada. Lahustamisel 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.

Herzuma'i tuleb lahustamise ajal käsitseda ettevaatlikult. Liigne vahu tekitamine lahustamisel või valmislahuse raputamine võib raskendada vajaliku koguse väljatõmbamist viaalist.

Aseptilise lahustamise juhised

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

Vähese vahu teke manustamiskõlblikuks muutmisel on tavaline. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb viaalil lasta rahulikult seista ligikaudu 5 minutit. Herzuma manustamiskõlblikuks muudetud lahus on värvitu kuni kahvatukollane läbipaistev vedelik, mis ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi.

Valmistatud lahuse aseptilise lahjendamise juhised

Arvutage vajalik lahuse kogus:

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

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

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

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

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

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Herzuma 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber trastuzumab

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 Herzuma ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Herzuma manustamist
3. Kuidas Herzumat manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Herzumat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Herzuma ja milleks seda kasutatakse

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

Arst võib määrata Herzumat 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. Herzumat võidakse määrata kombinatsioonis keemiaravi preparaatide paklitakseeli või dotsetakseeliga metastaatilise rinnavähi esmavaliku ravina või ainsa ravimina, 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 Herzuma manustamist

Herzumat, ei tohi kasutada:

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Arst jälgib teie ravi väga hoolikalt.

Südamekontroll

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

Enne Herzuma 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 doksorubiitsiini või epirubiitsiini (ravimid vähiraviks). Need ravimid (või ükskõik millised teised antratsükliinid) võivad kahjustada südamelihast ja suurendada südameprobleemide tekkeriski trastuzumabiga ravi ajal;
- 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 Herzumat 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

Herzumat ei soovitata kasutada ühelgi alla 18-aastaselt isikul.

Muud ravimid ja Herzuma

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

Herzuma täielikuks eritumiseks organismist võib kuluda kuni 7 kuud. Seetõttu peate ükskõik millise uue ravimi kasutuselevõtmisel kuni 7 kuu jooksul peale ravi lõpetamist teavitama eelnevast Herzumaga 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.
- Herzuma-ravi ajal ja vähemalt 7 kuu jooksul pärast ravi lõppu peate kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Arst teavitab teid Herzuma raseduse ajal kasutamisega kaasnevatest ohtudest ja oodatavast kasust. Herzumat saavatel rasedatel on väga harvadel juhtudel täheldatud lootevee (ümbritseb arenevat last emakas) hulga vähenemist. See seisund võib olla emakas olevale lapsele ohtlik ning seda on seostatud loote surmaga lõppeva kopsude ebaküpsusega.

Imetamine

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

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Naatrium

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

Polüsorbaat 20

Ravim sisaldab 1,7 mg polüsorbaat 20 ühes 420 mg annuses. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Herzumat manustatakse

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

Herzumat manustatakse infusiooni teel („tilguti“ abil) otse veeni. Esimene raviannus manustatakse 90 minuti jooksul ning meditsiinitöötaja jälgib teid ravimi manustamise ajal võimalike 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 (ravivastusest). Arst arutab seda teiega.

Ravivigade vältimiseks on tähtis kontrollida viaali etiketti ja veenduda, et valmistatav ja manustatav ravim on Herzuma (trastuzumab), mitte mõni teine trastuzumabi sisaldav ravimpreparaat (nt trastuzumab emtansiin või trastuzumabderukstekaan).

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

Kui te lõpetate Herzuma 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.

Herzuma 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 meditsiiniõdega.

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.

Herzuma 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, kodade laperdus 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. Tervishoiutöötaja jälgib teid infusiooni ajal ja vähemalt kuus tundi pärast esimese infusiooni algust ning kaks tundi pärast ülejäänud infusioonide algust. Reaktsiooni tekkimisel aeglustatakse või peatatakse infusioon ning võidakse ravida teie kõrvaltoimeid. Pärast sümptomite taandumist võidakse infusiooni jätkata.

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

Tõsised kõrvaltoimed

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

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

Arst jälgib ravi ajal ja pärast ravi regulaarselt teie südamealutlust, 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), krampid, oksendamine või kõhulahtisus ning suu, käte või jalgade surisemine.

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

Muud väga sagedad kõrvaltoimed (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

Muud sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel kümnest):

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

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

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

Muud harvaesinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel tuhandest):

- kollasus
- anafülaktilised reaktsioonid

Muud teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

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

Mõned teil ilmnevatest kõrvaltoimetest võivad olla tingitud vähist. Kui te saate Herzumat 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, mis on loetletud [V isas](#), kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Herzumat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

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

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Herzuma sisaldab

- Toimeaine on trastuzumab. Üks viaal sisaldab 420 mg trastuzumabi, mis tuleb lahustada 20 ml süstevees. Saadud lahus sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi.
- Teised koostisosad on histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, histidiin, trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 20.

Kuidas Herzuma välja näeb ja pakendi sisu

Herzuma on pulber lahuse kontsentradi valmistamiseks. Seda on pakendatud kummist punnkorgiga klaasviaali, mis sisaldab 420 mg trastuzumabi. Pulber koosneb valgetest kuni kahvatukollastest ravimiterakestest. Igas Herzuma pakendis on üks viaal või 2 viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
1062 Budapest
Ungari

Tootja

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Saksamaa

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Prantsusmaa

Kymos S.L.
Ronda Can Fatjó 7B
(Parque Tecnológico del Vallès)
Cerdanyola del Vallès,
08290 Barcelona,
Hispaania

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Saksamaa

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

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
Contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

España

CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA)
S.L.
Tel: +34 910 498 478

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 - 120

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247 927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige

Celltrion Sweden AB

Tηλ: +357 22741741

contact_se@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tālr.: +36 1 231 0493

Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA

Muud teabeallikad

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

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele

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

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

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

Steriilses süstevees (ei ole lisatud pakendile) aseptiliselt manustamiskõlblikuks muudetud Herzuma pulber on temperatuuril 2°C...8°C keemilis-füüsikaliselt stabiilne kuni 7 päeva. Lahust ei tohi külmuda.

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

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

Aseptiline ettevalmistus, käsitsemine ja säilitamine

Infusiooni ettevalmistamisel tuleb tagada aseptiline käitsemine. Ettevalmistus:

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

Iga Herzuma viaali sisu lahustatakse 20 ml steriilses süstevees (ei ole pakendile lisatud). Teisi manustamiskõlblikuks muutmise lahusteid ei tohi kasutada. Lahustamisel saadakse 21 ml lahust ühekordseks kasutamiseks, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi. 4%-line lahuse liig viaalis kindlustab, et igast viaalist saab 420 mg annuse.

Herzuma'i tuleb lahustamise ajal käsitseda ettevaatlikult. Liigne vahu tekitamine lahustamisel või valmislahuse raputamine võib raskendada vajaliku koguse väljatõmbamist viaalist.

Aseptilise lahustamise juhised

- 1) Kasutades steriilset süstalt, süstida aeglaselt 20 ml steriilset süstevett lüofiliseeritud Herzumat sisaldavasse viaali, suunates joa lüofilisaadile.
- 2) Lahustumise soodustamiseks pöörata viaali ettevaatlikult. MITTE LOKSUTADA!

Vähese vahu teke manustamiskõlblikuks muutmisel on tavaline. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb viaalil lasta rahulikult seista ligikaudu 5 minutit. Herzuma manustamiskõlblikuks muudetud lahus on värvitu kuni kahvatukollane läbipaistev vedelik, mis ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi.

Valmistatud lahuse aseptilise lahjendamise juhised

Arvutage vajalik lahuse kogus:

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

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

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

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

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