

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ogivri 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Ogivri 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ogivri 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 viiruste inaktiveerimise ja eemaldamise spetsiifiliste protseduuride teel.

Ogivri 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 viiruste inaktiveerimise ja eemaldamise spetsiifiliste protseduuride teel.

Ogivri valmislahus sisaldab 21 mg/ml trastuzumabi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks 150 mg viaal sisaldab 115,2 mg sorbitooli (E420).

Üks 420 mg viaal sisaldab 322,6 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber (kontsentraadi pulber).

Valge kuni kahvatukollane lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rinnanäärmevähk

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Ogivri on näidustatud HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähi (MRV) raviks täiskasvanutel:

- monoteraapiana patsientidele, kellele on metastaatilise haiguse raviks rakendatud vähemalt kahte keemiaraviskeemi. Eelnev keemiaravi peab olema sisaldanud vähemalt ühte antratsükliini ja ühte taksaani, välja arvatud juhul, kui patsientidele on need ravimid sobimatud. Hormoonretseptor-positiivsetel patsientidel peab olema ebaõnnestunud ka hormoonravi, välja arvatud juhul, kui patsientidele on see raviviis sobimatu.
- kombinatsioonis paklitakseliga patsientidele, kes ei ole varem metastaseerunud haiguse raviks keemiaravi saanud ning kellele antratsükliin ei sobi.

- kombinatsioonis dotsetakseeliga patsientidele, kes ei ole varem metastaatilise haiguse raviks keemiaravi saanud.
- kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga hormoonretseptor-positiivsetele MRV-ga menopausijärgses eas patsientidele, kellele ei ole varem trastuzumabi manustatud.

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk

Ogivri on näidustatud HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähi (VSRV) raviks täiskasvanutel:

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

Ogivri't tuleb kasutada ainult metastaatilise või VSRV-ga patsientidel, kelle kasvaja esineb HER2 üleekspressioon või HER2 geeni amplifikatsioon, mis on kindlaks määratud täpse ja valideeritud analüüsiga (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Metastaatiline maovähk

Ogivri 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.

Ogivri't tuleb kasutada ainult metastaatilise maovähiga (MMV) patsientidel, kelle kasvaja esineb HER2 üleekspressioon, mida määratletakse kui IHC2+ ja kinnitavat SISH või FISH+ tulemust või IHC 3+ tulemust. Kasutama peab täpseid ja valideeritud 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). Trastuzumab'iga võib ravi alustada ainult tsütotoksilise keemiaravi läbiviimise kogemustega arst (vt lõik 4.4) ja seda tohib manustada ainult tervishoiutöötaja.

Ogivri intravenoosne ravimvorm ei ole ette nähtud subkutaaneks manustamiseks ning seda tohib manustada ainult veeniinfusiooni teel.

Kui vajalik on muu manustamisviis, tuleb kasutada muid seda võimaldavaid trastuzumabi sisaldavaid ravimeid.

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

Annustamine

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Kolmenädalaste intervallidega raviskeem

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

Iganädalane raviskeem

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

Manustamine kombinatsioonis paklitakseeli või dotsetakseeliga

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

Manustamine kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga

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

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk

Kolmenädalaste intervallidega ja iganädalane raviskeem

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

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

Vt lõik 5.1 keemiaraviga kombineeritud annustamine.

Metastaatiline maovähk

Kolmenädalaste intervallidega raviskeem

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

Rinnanäärmevähk ja maovähk

Ravi kestus

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

Annuse vähendamine

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

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

Hilinenud annused

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

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

Patsientide erirühmad

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

Lapsed

Puudub trastuzumabi asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

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

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

Ravimi manustamiseelsed manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, hiirevalgu või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Tugev puhkeoleku düspnoe, mis on tingitud kaugelearenenud pahaloolumisest haigusest või mis vajab täiendavat hapnikravi.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

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

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

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

Kardiaalne düsfunktsioon

Üldised kaalutlused

Trastuzumabiga ravitud patsientidel on suurem risk kongestiivse südamepuudulikkuse (*New York Heart Association* [NYHA] II...IV klass) või asümptomaatilise kardialse düsfunktsiooni tekkeks. Neid on täheldatud patsientidel, kes on saanud trastuzumabi monoterapiana või kombinatsioonis paklitakseli või dotsetakseliga, eriti pärast antratsükliini (doksorubitsiini või epirubitsiini) sisaldanud keemiaravi. 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, kongestiivne südamepuudulikkus, LVEF < 55%, kõrgem vanus) patsientide ravimisel.

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

Kõikide olemasolevate andmete populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal võib trastuzumab vereringes püsida kuni 7 kuud pärast Ogivri'ga ravi lõpetamist (vt lõik 5.2). Patsientidel, kes saavad antratsükliini pärast trastuzumabi kasutamise lõpetamist, võib olla suurem risk kardialse düsfunktsiooni tekkeks. Võimalusel peavad arstid hoiduma antratsükliinil baseeruvast ravist kuni 7 kuud pärast trastuzumabi kasutamise lõpetamist. 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 kindlaks teha patsiendid, kellel tekib kardialne düsfunktsioon. Patsiente, kellel tekib asümptomaatiline südamefunktsiooni häire, on soovitatav sagedamini monitoorida (nt iga 6...8 nädala järel). Kui vasaku vatsakese funktsioon jätkuvalt halveneb, kuid jääb asümptomaatiliseks, peab arst kaaluma trastuzumabiga ravi lõpetamist juhul, kui see ei ole andnud patsiendi kliinilise seisundi paranemist.

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

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

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Metastaatilise rinnanäärmevähi korral ei tohi trastuzumabi ja antratsükliine samaaegselt manustada.

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

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk

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

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

Adjuvantravi

Adjuvantravina ei tohi trastuzumabi ja antratsükliine samaaegselt manustada.

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

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

Neoadjuvant-adjuvantravi

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

Kui patsient on saanud neoadjuvantravina samaaegselt väikeses annuses antratsükliinide täieliku ravikuuri ja trastuzumabi, ei tohi pärast operatsiooni manustada täiendavat tsütotoksilist keemiaravi.

Teistes olukordades tehakse otsus täiendava tsütotoksilise keemiaravi vajaduse kohta individuaalsete tegurite alusel.

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

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

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

Kliiniline kogemus üle 65-aastastel patsientidel on piiratud.

Infusiooniga seotud reaktsioonid ja ülitundlikkus

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

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

Pulmonaalsed reaktsioonid

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

Abiained

Sorbitooli sisaldus

Ogivri 150 mg sisaldab 115,2 mg sorbitooli ühes viaalis.

Ogivri 420 mg sisaldab 322,6 mg sorbitooli ühes viaalis.

Päriliku fruktoosi talumatusega (PFT) patsientidele ei tohi ravimit manustada, kui see pole tingimata vajalik. Enne käesoleva ravimi manustamist tuleb igalt patsiendilt võtta üksikasjalik anamnees PFT sümptomite suhtes.

Naatrium

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Kliinilistes uuringutes ei ole trastuzumabi ja samaaegselt kasutatud ravimite vahel kliiniliselt olulisi koostoimeid täheldatud.

Trastuzumabi toime teiste antineoplastiliste ainete farmakokineetikale

HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga naistel läbi viidud uuringutest BO15935 ja M77004 saadud farmakokineetilised andmed näitasid, et paklitakseeli ja doksorubitsiini (ning nende põhimetaboliitide 6- α -hüdoksüülpaklitakseeli [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 suurenedu ühe doksorubitsiini metaboliidi (7-deoksü-13-dihüdrido-doksorubitsinooni, D7D) üldine ekspositsioon. D7D bioaktiivsus ja selle metaboliidi sisalduse tõusu kliiniline mõju olid ebaselged.

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 kaugelearenenud maovähiga (AGC) 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 ja 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

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

Rasedus

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

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

Imetamine

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

Fertiilsus

Puuduvad andmed fertiilsuse kohta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

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

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

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

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon	Väga sage
	Nasofarügiit	Väga sage
	Neutropeeniline sepsis	Sage
	Tsüstiit	Sage
	Gripp	Sage
	Sinusiit	Sage
	Nahainfektsioon	Sage
	Riniit	Sage
	Ülemiste hingamisteede infektsioon	Sage
	Kuseteede infektsioon	Sage
	Farügiit	Sage
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Pahaloomulise kasvaja progresseerumine	Teadmata
	Kasvaja progresseerumine	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	Febriilne neutropeenid	Väga sage
	Aneemia	Väga sage
	Neutropeenid	Väga sage
	Vere valgeliblede arvu langus / leukopeenia	Väga sage
	Trombotsütopeenid	Väga sage
	Hüpoprotrombineemia	Teadmata
	Immuuntekkeline trombotsütopeenid	Teadmata
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Sage
	⁺ Anafülaktiline reaktsioon	Harv

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
	⁺ Anafülaktiline šokk	Harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	Kaalulangus / kehakaalu vähenemine	Väga sage
	Anoreksia	Väga sage
	Tuumori lüüsi sündroom	Teadmata
	Hüperkaleemia	Teadmata
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Väga sage
	Ärevus	Sage
	Depressioon	Sage
Närvisüsteemi häired	¹ Treemor	Väga sage
	Pearinglus	Väga sage
	Peavalu	Väga sage
	Paresteesiad	Väga sage
	Maitsetundlikkuse muutused	Väga sage
	Perifeerne neuropaatia	Sage
	Hüpertoonia	Sage
	Somnolentsus	Sage
Silma kahjustused	Konjunktiviit	Väga sage
	Pisaravoolu suurenemine	Väga sage
	Kuiv silm	Sage
	Papillödeem	Teadmata
	Reetina verejooks	Teadmata
Kõrva ja labürindi kahjustused	Kurtus	Aeg-ajalt
Südame häired	¹ Langenud vererõhk	Väga sage
	¹ Tõusnud vererõhk	Väga sage
	¹ Ebaregulaarsed südamelöögid	Väga sage
	¹ Kodade laperdus	Väga sage
	Vähenenud väljutusfraktsioon*	Väga sage
	⁺ Südamepuudulikkus (kongestiivne)	Sage
	⁺ ¹ Supraventrikulaarne tahhüarütmia	Sage
	Kardiomüopaatia	Sage
	¹ Südamepekslemine	Sage
	Perikardiefusioon	Aeg-ajalt
	Kardiogeenne šokk	Teadmata
	Galopprütmi esinemine	Teadmata
Vaskulaarsed häired	Kuumahood	Väga sage
	⁺ ¹ Hüpotensioon	Sage
	Vasidilatatsioon	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	⁺ Düspnoe	Väga sage
	Köha	Väga sage
	Epistaksis	Väga sage
	Rinorröa	Väga sage
	⁺ Pneumoonia	Sage
	Astma	Sage
	Kopsukahjustus	Sage

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
	+Pleuraefusioon	Sage
	+ ¹ Vilisev hingamine	Aeg-ajalt
	Pneumoniit	Aeg-ajalt
	+Kopsufibroos	Teadmata
	+Respiratoorne distress	Teadmata
	+Hingamispuudulikkus	Teadmata
	+Kopsuinfiltraadid	Teadmata
	+Äge kopsuturse	Teadmata
	+Äge respiratoorne distressi sündroom	Teadmata
	+Bronhospasm	Teadmata
	+Hüpoksia	Teadmata
	+Vähenenud hapnikusaturatsioon	Teadmata
	Kõriturse	Teadmata
	Ortopnoe	Teadmata
	Kopsuturse	Teadmata
	Interstitsiaalne kopsuhaigus	Teadmata
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage
	Oksendamine	Väga sage
	Iiveldus	Väga sage
	¹ Huulte turse	Väga sage
	Kõhuvalu	Väga sage
	Düspepsia	Väga sage
	Kõhukinnisus	Väga sage
	Stomatiit	Väga sage
	Hemorroidid	Sage
	Suukuivus	Sage
Maksa ja sapiteede häired	Hepatotsellulaarne kahjustus	Sage
	Hepatiit	Sage
	Maksapiirkonna tundlikkus	Sage
	Ikterus	Harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Erüteem	Väga sage
	Lööve	Väga sage
	¹ Näo turse	Väga sage
	Alopeetsia	Väga sage
	Küüntekahjustus	Väga sage
	Palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom	Väga sage
	Akne	Sage
	Kuiv nahk	Sage
	Täppverevalum	Sage
	Liighigistamine	Sage
	Makulopapulaarne lööve	Sage
	Sügelus	Sage
	Küünte murdumine	Sage

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
	Dermatiit	Sage
	Urtikaaria	Aeg-ajalt
	Angioödeem	Teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Liigesvalu	Väga sage
	¹ Lihaspinge	Väga sage
	Lihaskramplik	Väga sage
	Liigesepõletik	Sage
	Seljavalu	Sage
	Luuvalu	Sage
	Lihasspasmid	Sage
	Kaelavalu	Sage
	Jäsemete valu	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	Rinnanäärme põletik/mastiit	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia	Väga sage
	Valu rinnakoes	Väga sage
	Külmavärinad	Väga sage
	Väsimus	Väga sage
	Gripisarnased sümptomid	Väga sage
	Infusiooniga seotud reaktsioon	Väga sage
	Valu	Väga sage
	Palavik	Väga sage
	Limaskestapõletik	Väga sage
	Perifeerne turse	Väga sage
	Üldine halb enesetunne	Sage
	Turse	Sage
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Põrutus	Sage

⁺ Tähistab kõrvaltoimeid, millest on teatatud seoses surmlõppega.

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

* Tähteldatud kombineerimisel taksaanidega pärast ravi antratsükliinidega

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kardiaalne düsfunktsioon

Südame paispuudulikkus (NYHA II...IV klass) on trastuzumabi kasutamisega seotud sage kõrvaltoime, mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4). Trastuzumabiga ravitud patsientidel on täheldatud kardiale düsfunktsiooni nähtusi 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 keemiaraviga, oli 3./4. astme südame funktsioonihäirete (eriti sümptomaatilise kongestiivse südamepuudulikkuse) esinemissagedus sarnane patsientidel, kes said ainult keemiaravi (st ei saanud trastuzumabi), ning patsientidel, kellele manustati trastuzumabi järjestikku pärast taksaani (0,3...0,4%). Esinemissagedus oli suurim patsientidel, kellele manustati trastuzumabi taksaaniga samal ajal (2,0%). Neoadjuvantravi puhul on trastuzumabi ja väikeseannuselise antratsükliini raviskeemi samaaegse kasutamise kogemus piiratud (vt lõik 4.4).

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

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 ilmneseid pärast trastuzumabiga ravi lõppu.

Intravenoosse trastuzumabi kesksetes metastaatilise haiguse uuringutes jäi kardialse düsfunktsiooni esinemissagedus vahemikku 9...12%, kui seda kombineeriti paklitakseeliga, võrreldes 1...4%-ga ainult paklitakseeli puhul. Monoteraapia 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 kongestiivse südamepuudulikkuse esinemissagedus trastuzumabi ja dotsetakseeli saanud patsientidel 2,2% võrreldes 0%-ga ainult dotsetakseeli puhul. Enamik patsiente (79%), kellel tekkis nendes uuringutes kardialne düsfunktsioon, paranes pärast südamepuudulikkuse standardravi saamist.

Infusiooniga seotud reaktsioonid, allergilist laadi reaktsioonid ja ülitundlikkus

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

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

Üksikutel juhtudel on täheldatud anafülaktoidseid reaktsioone.

Hematotoksilisus

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

Pulmonaalsed reaktsioonid

Trastuzumabi kasutamisega seoses tekivad raskekujulised pulmonaalsed kõrvaltoimed, mida on seostatud surmlõppega. Nendeks on (kuid mitte ainult) kopsuinfiltraadid, äge respiratoorne distressi

sündroom, pneumoonia, pneumoniit, pleuraefusioon, respiratoorne distress, äge kopsuturse ja hingamispuudulikkus (vt lõik 4.4).

Üksikasjalikud andmed riski minimeerimise meetmete kohta, mis on kooskõlas EL-i riskijuhtimise plaaniga, on toodud lõigus 4.4 „Hoiatused 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. Neutraliseerivad trastuzumabi vastased antikehad tuvastati pärast ravi algust võetud proovides kahel trastuzumabi intravenooset ravimvormi saanud patsiendil 30-st.

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

Puuduvad immunogeensusu andmed trastuzumabi kohta maovähi ravis.

Üleminek trastuzumabi intravenooselt ravimvormilt subkutaansele ravimvormile ja vastupidi.

Uuringus MO22982, kus hinnati üleminekut trastuzumabi intravenooselt ravimvormilt subkutaansele ravimvormile ja vastupidi, oli esmane eesmärk hinnata patsientide eelistust kas trastuzumabi intravenoosse või subkutaanse manustamise suhtes. Selles uuringus uuriti kahte kohorti (üks kohort kasutas subkutaanset ravimvormi viaalis ja teine subkutaanset ravimvormi manustamissüsteemis), kasutades 2 rühmaga ristuva ülesehitusega uuringuplaani, kus 488 patsienti randomiseeriti ühte kahest erinevast kolmenädalaste intervallidega trastuzumabiga ravi järjestusest (intravenoosne [tsüklid 1...4] → subkutaanne [tsüklid 5...8] või subkutaanne [tsüklid 1...4] → intravenoosne [tsüklid 5...8]). Patsiendid kas ei olnud varem trastuzumabi intravenooset ravi saanud (20,3%) või olid eelnevalt saanud trastuzumabi intravenooset ravi (79,7%). Järjestuse intravenoosne → subkutaanne puhul (subkutaanse viaali ja subkutaanse manustamissüsteemi kohordid kombineeritult) oli kõrvaltoimete (kõik raskusastmed) esinemissagedus enne üleminekut (tsüklid 1...4) ja pärast üleminekut (tsüklid 5...8) vastavalt 53,8% ja 56,4%; järjestuse subkutaanne → intravenoosne puhul (subkutaanse viaali ja subkutaanse manustamissüsteemi kohordid kombineeritult) oli kõrvaltoimete (kõik raskusastmed) esinemissagedus enne ja pärast üleminekut vastavalt 65,4% ja 48,7%. Enne ravivahetust (tsüklid 1...4) oli tõsiste kõrvaltoimete, 3. raskusastme kõrvaltoimete ja kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise esinemissagedus väike (< 5%) ning sarnane pärast ravivahetust täheldatuga (tsüklid 5...8). 4. või 5. raskusastme kõrvaltoimeid ei kirjeldatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakasvatajad, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01FD01

Ogivri on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel **Error! Hyperlink reference not valid..**

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

Toimemehhanism

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

HER2 ülekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni määramine

HER2 ülekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni määramine rinnanäärmevähil korral
Trastuzumabi tuleb kasutada ainult neil patsientidel, kelle kasvaja esineb HER2 ülekspressioon või HER2 geeni amplifikatsioon, mis on kindlaks tehtud täpse ja valideeritud analüüsi abil. HER2 ülekspressiooni tuleb määrata fikseeritud kasvajakude immunohistokeemilisel (IHC) meetodil (vt lõik 4.4). HER2 geeni amplifikatsiooni tuleb määrata fikseeritud kasvajakude fluorestsents *in situ* hübridisatsiooni (FISH) või kromogeense *in situ* hübridisatsiooni (CISH) meetodil. Ogivri'ga raviks sobilikel patsientidel esineb tugev HER2 ülekspressioon (IHC 3+) või positiivne FISH või CISH analüüsi tulemus.

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

Soovitav punktisüsteem IHC vastuse hindamiseks on toodud tabelis 2.

Tabel 2. Soovitav punktisüsteem IHC vastuse hindamiseks rinnavähi korral

Tulemus	Värvumise muster	HER2 üleekspressiooni hindamine
0	Värvumist ei ole või membraani värvumine esineb < 10% kasvajakudest	Negatiivne
1+	Nõrk/vaevumärgatav membraani värvumine > 10% kasvajakudest. Rakkude värvus on muutunud ainult membraani osas.	Negatiivne
2+	Nõrk kuni mõõdukas täielik membraani värvumine > 10% kasvajakudest.	Ebaselge
3+	Tugev täielik membraani värvumine > 10% kasvajakudest.	Positiivne

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

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

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

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

HER2 üleekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni määramine maovähi korral

HER2 üleekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni määramiseks tuleb kasutada täpset ja valideeritud analüüsi. Esimene soovitatav määramismeetod on IHC ning juhtudel, kui on vaja määrata ka HER2 geeni amplifikatsiooni staatust, tuleb kasutada kas hõbedaga rikastatud *in situ* hübriidatsiooni (*silver-enhanced in situ hybridization*, SISH) või FISH meetodit. Kasvaja histoloogia ja morfoloogia paralleelseks hindamiseks on siiski soovitatav kasutada SISH meetodit. Et tagada määramismeetodite validatsioon ning 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 patsiendid, kelle kasvaja oli IHC3+ või FISH positiivne, ning nad kaasati uuringusse. Kliinilise uuringu tulemuste põhjal piirdus kasulik toime patsientidega, kellel oli suurim HER2 valgu üleekspressioon, mida defineeriti kui IHC 3+ või IHC 2+ punktisummat ja positiivset FISH tulemust.

Meetodi võrdluse uuringus (uuring D008548) täheldati suurt konkordantsust (> 95%) SISH ja FISH meetodi kasutamisel HER2 geeni amplifikatsiooni määramiseks maovähiga patsientidel. HER2 üleekspressiooni tuleb määrata fikseeritud kasvajakude immunohistokeemilisel (IHC) meetodil. HER2 geeni amplifikatsiooni tuleb määrata *in situ* hübriidatsiooni, kasutades fikseeritud kasvajakude SISH või FISH meetodil.

Soovitav punktisüsteem IHC vastuse hindamiseks on toodud tabelis 3.

Tabel 3. Soovitav punktisüsteem IHC vastuse hindamiseks maovähi korral

Tulemus	Kirurgiline proov – värvumise muster	Biopsiaproov – värvumise muster	HER2 üleekspressiooni hindamine
0	Reaktiivsus puudub või membraani reaktiivsus < 10% kasvajakudest	Reaktiivsust või membraani reaktiivsust ei ole üheski kasvajarakus	Negatiivne
1+	Nõrk/vaevutajutav membraani reaktiivsus $\geq$ 10% kasvajakudest; rakud on reaktiivsed ainult osa membraaniga	Kasvajakude kogumik nõrga/vaevutajutava membraani reaktiivsusega sõltumata värvunud kasvajakude protsendist	Negatiivne
2+	Nõrk kuni mõõdukas täielik, basolateraalne või lateraalne membraani reaktiivsus $\geq$ 10% kasvajakudest	Kasvajakude kogumis nõrk kuni mõõdukas täielik, basolateraalne või lateraalne membraani värvuse muutus sõltumata värvunud kasvajakude protsendist	Ebaselge
3+	Tugev täielik, basolateraalne või lateraalne membraani reaktiivsus $\geq$ 10% kasvajakudest	Kasvajakude kogumis tugev täielik, basolateraalne või lateraalne membraani värvuse muutus sõltumata värvunud kasvajakude protsendist	Positiivne

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Metastaatiline rinnanäärmevähk

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

Trastuzumabi kombineeritud ravi paklitakseeli või dotsetakseeliga on kasutatud ka rinnanäärmevähiga patsientidel, kes ei ole oma metastaatilise haiguse tõttu eelnevalt keemiaravi saanud. Eelnevalt antratsükliinil põhinevat adjuvantset keemiaravi saanud patsientidele manustati raviks paklitakseeli (175 mg/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 keemiaravi. Patsiente raviti trastuzumabiga kuni haiguse progresseerumiseni.

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

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

Tabel 4. Monoteraapia ja kombinatsioonravi uuringute efektiivsuse tulemused

Näitaja	Monoteraapia	Kombinatsioonravi			
	Trastuzumab ¹ N=172	Trastuzumab koos paklitakseeliga ² N=68	Paklitakseel ² N=77	Trastuzumab koos dotsetaseeliga ³ N=92	Dotsetakseel ³ N=94
Ravivastus (95% CI)	18% (13...25)	49% (36...61)	17% (9...27)	61% (50...71)	34% (25...45)
Ravivastuse kestuse mediaan (kuud) (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)
TTP mediaan (kuud) (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 (kuud) (95% CI)	16,4 (12,3...ne)	24,8 (18,6...33,7)	17,9 (11,2...23,8)	31,2 (27,3...40,8)	22,74 (19,1...30,8)

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

¹ Uuring H0649g: IHC3+ patsientide alamrühm

² Uuring H0648g: IHC3+ patsientide alamrühm

³ Uuring M77001: Täielik analüüsirühm (*intent-to-treat*), 24 kuu tulemused

Kombinatsioonravi trastuzumabi ja anastrosooliga

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

Annustamine kolmenädalaste intervallidega metastaatilise rinnanäärmevähi puhul

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

Tabel 5. Mitte võrdlevate monoterapia ja kombinatsioonravi uuringute efektiivsuse tulemused

Näitaja	Monoterapia		Kombinatsioonravi	
	Trastuzumab ¹ N=105	Trastuzumab ² N=72	Trastuzumab koos paklitakseeliga ³ N=32	Trastuzumab koos dotsetaseeliga ⁴ N=110
Ravivastus (95% CI)	24% (15...35)	27% (14...43)	59% (41...76)	73% (63...81)
Ravivastuse kestuse mediaan (kuud) (vahemik)	10,1 (2,8...35,6)	7,9 (2,1...18,8)	10,5 (1,8...21)	13,4 (2,1...55,1)
TTP mediaan (kuud) (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 (kuud) (95% CI)	ne	ne	ne	47,3 (32...ne)

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

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

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

³ Uuring BO15935

⁴ Uuring MO16419

Haiguse progresseerumise paikmed

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

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk (adjuvantravi)

Varajases staadiumis rinnanäärmevähki defineeritakse kui mittemetastaseerunud primaarset invasiivset rinnanäärme kartsinoomi.

Trastuzumabi kasutamist adjuvantravina uuriti neljas suures mitmekeskesuselises randomiseeritud uuringus:

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

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

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

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

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

Tabel 6. Efektiivsuse tulemused uuringust BO16348

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

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

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

*** Üldise valimi suurus on näha erinevusi pärast lõpptähtaega 12-kuuliseks mediaanseks järelkontrolliks randomiseeritud patsientide väikese arvu tõttu

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

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

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

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

Doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidi manustati 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).

Uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 kombineeritud analüüsi efektiivsuse tulemuste kokkuvõtte haigusvaba elulemuse lõpliku analüüsi* ajal on tabelis 7. Järelkontrolli kestuse mediaanväärtused AC→P grupi patsientidel oli 1,8 aastat ja AC→PH grupi patsientidel 2,0 aastat.

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 <i>versus</i> AC→P (95% CI) p-väärtus
Haigusevaba elulemus Sündmusega patsientide arv (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001
Pikaajaline retsidiiv Sündmusega patsientide arv	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p < 0,0001
Surm (üldise elulemuse sündmus): Sündmusega patsientide arv	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p = 0,014**

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

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

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

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

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

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

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

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

Näitaja	AC→P (n = 2032)	AC→PH (n = 2031)	p-väärtus <i>versus</i> AC→P	Riskisuhe <i>versus</i> AC→P (95% CI)
Surm (üldise elulemuse sündmus): Sündmusega patsientide arv (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

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

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

Uuringus BCIRG 006 manustati trastuzumabi kas kombinatsioonis dotsetakseeliga pärast AC keemiaravi (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 keemiaraviga ja seejärel kolmenädalaste intervallide järel kokku 52 nädala jooksul.

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

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

Näitaja	AC→D (n = 1073)	AC→DH (n = 1074)	Riskitiheduste suhe <i>versus</i> AC→D (95% CI) p-väärtus
Haigusevaba elulemus Sündmusega patsientide arv	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001
Pikaajaline retsidiiv Sündmusega patsientide arv	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p < 0,0001
Surm (üldise elulemuse sündmus) Sündmusega 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 efektiivsusanalüüsides AC→D *versus* DCarbH

Näitaja	AC→D (n = 1073)	DCarbH (n = 1074)	Riskitiheduste suhe <i>versus</i> AC→D (95% CI) p-väärtus
Haigusevaba elulemus Sündmusega patsientide arv	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Pikaajaline retsidiiv Sündmusega patsientide arv	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p = 0,0008
Surm (üldise elulemuse sündmus) Sündmusega patsientide arv	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p = 0,0182

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

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

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

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

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

	AC→PH (vs AC→P) (NSABP B-31 ja NCCTG N9831)*	AC→DH (vs AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs AC→D) (BCIRG 006)
Esmane efektiivsuse analüüs Haigusevaba 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
Pikaajaline järelkontrolli efektiivsuse analüüs** Haigusevaba 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
Andmestiku uuriv post-hoc analüüs haigusevaba 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: dotetakseel; Carb: karboplatiin; H: trastuzumab
CI = usaldusvahemik

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

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

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk (neoadjuvant-adjuvantravi)

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

Neoadjuvant-adjuvantravi mitmekeskuselise randomiseeritud uuringu MO16432 eesmärk oli hinnata samaaegselt manustatud trastuzumabi ja neoadjuvantse keemiaravi, mis sisaldas nii antratsükliini kui ka 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 keemiaravi koos neoadjuvantse-adjuvantse trastuzumabiga või ainult neoadjuvantset keemiaravi.

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

– doksorubitsiin 60 mg/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 tagant 3 tsükli jooksul,

millele järgnesid operatsioonijärgselt

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

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

Tabel 12. Uuringu MO16432 efektiivsuse tulemused

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

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

Absoluutne kasu – 13 protsendipunkti trastuzumabi grupi 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 keemiaraviga võrreldes ainult keemiaraviga.

Keemiaravi manustati järgmiselt:

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

Kumbagi manustati koos:

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

Tabelis 13 on esitatud uuringu BO18225 efektiivsuse tulemuste kokkuvõtte.

Tabel 13. Uuringu BO18225 efektiivsuse tulemused

Näitaja	FP N=290	FP + H N=294	HR (95% CI)	p-väärtus
Üldine elulemus, kuude mediaan	11,1	13,8	0,74 (0,60...0,91)	0,0046
Progressioonivaba elulemus, kuude mediaan	5,5	6,7	0,71 (0,59...0,85)	0,0002
Aeg haiguse progresseerumiseni, kuude mediaan	5,6	7,1	0,70 (0,58...0,85)	0,0003
Üldine ravivastus, %	34,5%	47,3%	1,70 ^a (1,22; 2,38)	0,0017
Ravivastuse kestus, kuude mediaan	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%) kontrollgrupis ja 167 patsienti (56,8%) ravigrupis. Enamus surmajuhtusid oli tingitud vähiga seotud tüsistustest.

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

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

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama viidatava ravimiga 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 kaheksateistkümnes I, II ja III faasi uuringus populatsiooni farmakokineetilise mudeli analüüsiga, kasutades koondatud andmeid 1582 patsiendilt, sealhulgas HER2-positiivse metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi, kaugelearenenud maovähi ja muude kasvaja liikidega patsiendid ning terved vabatahtlikud, kellele manustati trastuzumabi intravenoosselt. Trastuzumabi aja-kontsentratsioonikõvera profiili kirjeldas tsentraalsest kambrist paralleelse lineaarse ja mittelineaarse elimineerimisega kahekambriline mudel. Mittelineaarse eliminatsiooni tõttu suurenes kogukliirens kontsentratsiooni vähenemisel. Seetõttu pole võimalik tuletada trastuzumabi püsivat poolväärtusaega. $t_{1/2}$ väheneb kontsentratsioonide vähendamiseiga annustamisintervalli 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/päevas metastaatilise rinnanäärmevähi, 0,112 l/päevas varajases staadiumis rinnanäärmevähi ja 0,176 l/päevas kaugelearenenud maovähi puhul. Mittelineaarse eliminatsiooni parameeterväärtused olid 8,81 mg/päevas maksimaalse eliminatsiooni kiiruse (V_{max}) ja 8,92 µg/ml Michaelis-Menteni konstandi (K_m) kohta metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi ning kaugelearenenud

maovähiga patsientidel. Tsentraalne jaotusruumala oli 2,62 l metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel ning 3,63 l kaugelearenenud maovähiga patsientidel. Lõplikus populatsiooni farmakokineetilises mudelis tuvastati lisaks primaarsele kasvaja tüübile trastuzumabi plasmakontsentratsiooni mõjutavate statistiliselt oluliste kaasmuutujatena kehakaal, seerumi asparaataminotransferaasi ja albumiini sisaldus. Kuid nende kaasmuutujate toime ulatus trastuzumabi plasmakontsentratsioonile näitab, et nendel kaasmuutujatel ei ole tõenäoliselt kliiniliselt olulist toimet trastuzumabi kontsentratsioonile.

Populatsiooni prognoositud farmakokineetilised plasmakontsentratsiooni väärtused (mediaan koos 5. kuni 95. protsentiliga) ja farmakokineetilised parameeterväärtused kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide puhul ($C_{\max}$ ja $C_{\min}$) metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel, kes said heakskiidetud 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. protsentiliga) trastuzumabi intravenoosete raviskeemide puhul metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel

Ravimiskeem	Esmane kasvaja liik	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	MBC	805	28,7 (2,9...46,3)	182 (134...280)	1376 (728...1998)
	Varajases staadiumis rinnavähk (EBC)	390	30,9 (18,7...45,5)	176 (127...227)	1390 (1039...1895)
	Automaatne kasvu kontroll (AGC)	274	23,1 (6,1...50,3)	132 (84,2...225)	1109 (588...1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg iganädalaselt	MBC	805	37,4 (8,7...58,9)	76,5 (49,4...114)	1073 (597...1584)
	Varajases staadiumis rinnavähk (EBC)	390	38,9 (25,3...58,8)	76,0 (54,7...104)	1074 (783...1502)

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

Ravimiskeem	Esmane kasvaja liik	N	$C_{min, ss}^*$ (µg/ml)	$C_{min, ss}^*$ (µg/ml)	$AUC_{ss, 0...21}$ päeva (µg·päev/ml)	Aeg tasakaalukontsentratsiooni saavutamiseni ^{**} (nädal)
8 mg/kg + 6 mg/kg iga 3 nädala järel	MBC	805	44,2 (1,8...85,4)	179 (123...266)	1736 (618...2756)	12
	Varajases staadiumis rinnavähk (EBC)	390	53,8 (28,7...85,8)	184 (134...247)	1927 (1332...2771)	15
	Automaatne kasvu kontroll (AGC)	274	32,9 (6,1...88,9)	131 (72,5...251)	1338 (557...2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg iganädalaselt	MBC	805	63,1 (11,7...107)	107 (54,2...164)	1710 (581...2715)	12
	Varajases staadiumis rinnavähk (EBC)	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 saavutamiseni

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

Ravimiskeem	Esmane kasvaja liik	N	CL-i koguvahemik alates $C_{max, ss}$ kuni $C_{min, ss}$ (l/päev)	$t_{1/2}$ vahemik alates $C_{max, ss}$ kuni $C_{min, ss}$ (päev)
8 mg/kg + 6 mg/kg iga 3 nädala järel	MBC	805	0,183...0,302	15,1...23,3
	Varajases staadiumis rinnavähk (EBC)	390	0,158...0,253	17,5...26,6
	Automaatne kasvu kontroll (AGC)	274	0,189...0,337	12,6...20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg iganädalaselt	MBC	805	0,213...0,259	17,2...20,4
	Varajases staadiumis rinnavähk (EBC)	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 mcg/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/AST taseme vahel; eraldunud antigeeni mõju kliirensile võib osaliselt seletada SGOT/AST tasemega.

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

L-histidiinvesinikkloriid
L-histidiin
Sorbitool (E420)
Makrogool 3350
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

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

Glükoosi ei tohi kasutada lahjendamiseks, kuna need põhjustavad proteiini agregatsiooni.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
4 aastat.

Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud lahus

Pärast steriilse süstelahusega manustamiskõlblikuks muutmist on manustamiskõlblikuks muudetud lahus füüsikaliselt ja keemiliselt stabiilne 10 päeva temperatuuril 2 °C...8 °C. Järelejäänud manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb ära visata.

Ogivri intravenoosse infusiooni lahused on füüsikaliselt ja keemiliselt stabiilsed kuni 90 päeva temperatuuril 2 °C...8 °C ja 24 tundi kuni temperatuuril 30 °C polüvinüülkloriidist, polüetüleenist või polüpropüleenist kotis, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahus ja Ogivri infusioonilahus kohe ära kasutada. Ravimit pole ettenähtud pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist säilitada välja arvatud juhul, kui see on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahusel mitte lasta külmuda.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõigud 6.3 ja 6.6.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ogivri 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

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

Üks karp sisaldab 1 viaali.

Ogivri 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

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

Üks karp sisaldab 1 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ogivri't tuleb manustamiskõlblikuks muutmise ajal käsitseda ettevaatlikult. Liigne vahu teke manustamiskõlblikuks muutmisel või manustamiskõlblikuks muudetud lahuse raputamine võib raskendada vajaliku Ogivri koguse väljatõmbamist viaalist.

Ogivri 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Tuleb kasutada sobivaid aseptilisi töömeetodeid. Iga 150 mg Ogivri viaali sisu muudetakse manustamiskõlblikuks 7,2 ml steriilses süstevees (ei ole pakendile lisatud). Teiste lahustite kasutamist tuleb vältida. Lahustamisel saadakse 7,4 ml lahust ühekordseks kasutamiseks, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi ligikaudu pH 6,0 juures. 4%-line lahuse liig viaalis tagab, et igast viaalist saab 150 mg annuse.

Ogivri 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Iga 420 mg Ogivri viaali sisu muudetakse manustamiskõlblikuks 20 ml steriilses süstevees (ei ole pakendile lisatud). Teiste lahustite kasutamist tuleb vältida. Lahustamisel saadakse ühekordseks kasutamiseks 21 ml lahust, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi ligikaudu pH 6,0 juures. 4,8% lahuse liig viaalis kindlustab, et igast viaalist saab 420 mg annuse.

Ogivri viaal		Steriilse süstevee kogus		Lõplik kontsentratsioon
150 mg viaal	+	7,2 ml	=	21 mg/ml

420 mg viaal	+	20 ml	=	21 mg/ml
--------------	---	-------	---	----------

Manustamiskõlblikuks muutmise juhised

- 1) Kasutades steriilset süstalt, süstida aeglaselt sobilik kogus (vastavalt ülaltoodud andmetele) steriilset süstevett lüofiliseeritud Ogivri't sisaldavasse viaali, suunates joa lüofilisaadile.
- 2) Manustamiskõlblikuks muutmise soodustamiseks pöörata viaali ettevaatlikult. MITTE LOKSUTADA!

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

Arvutage vajalik lahuse kogus:

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

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

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

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

Steriilse nõela ja süstla abil tõmmatakse viaalist välja vajalik kogus lahust ja lisatakse infusioonikotti, mis sisaldab süstelahusena 250 ml 9 mg/ml naatriumkloriidilahust. Glükoosi sisaldavaid lahuseid ei tohi kasutada (vt lõik 6.2). Lahuste segunemiseks tuleb kotti pöörata ettevaatlikult, et ei tekiks vahtu. Kui infusioon on ettevalmistatud, tuleb see otsekohe manustada. Aseptiliselt lahjendatuna võib seda säilitada kuni 90 päeva temperatuuril 2 °C...8 °C ja 24 tundi kuni temperatuuril 30 °C.

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

Ogivri on ainult ühekordseks kasutamiseks, kuna see ei sisalda säilitusaineid.

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Iirimaa
D13 R20R

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/18/1341/001

EU/1/18/1341/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12. detsember 2018

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04. august 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

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

II LISA

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

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

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

Biocon Biologics Limited
Block No. B1, B2, B3, Q13 of Q1 and W20 &
Unit S18, 1st Floor, Block B4
Special Economic Zone Plot Nos. 2, 3, 4 & 5
Phase-IV-Bommasandra-Jigani Link Road-Bommasandra Post
Bengaluru – 560 099
India

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8

Iirimaa

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

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

Ogivri 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
trastuzumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINETE LOETELU

L-histidiinvesinikkloriid, L-histidiin, sorbitool (E420), makrogool 3350, vesinikkloriidhape ja naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Iirimaa
D13 R20R

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/18/1341/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Ogivri 150 mg kontsentraadi pulber
trastuzumabum
Ainult i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

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

Ogivri 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
trastuzumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

L-histidiinvesinikkloriid, L-histidiin, sorbitool (E420), makrogool 3350, vesinikkloriidhape ja naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Iirimaa
D13 R20R

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EL/1/18/1341/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Ogivri 420 mg kontsentraadi pulber
trastuzumabum
Ainult i.v.

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

Ogivri 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Ogivri 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

trastuzumab (*trastuzumabum*)

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

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või õega.
- 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 Ogivri ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ogivri manustamist
3. Kuidas Ogivri't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ogivri't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ogivri ja milleks seda kasutatakse

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

Teie arst võib määrata Ogivri 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. Ogivri't võidakse määrata kombinatsioonis keemiaravi preparaatide paklitakseeli või dotsetakseeliga metastaatilise rinnavähi esmavalikuravina või üksinda, kui teised raviskeemid ei ole olnud edukad. Samuti kasutatakse seda kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriteks nimetatud ravimitega patsientidel, kellel on kõrge HER2 tase ja hormoonretseptor-positiivne metastaatiline rinnavähk (vähk, mis on tundlik naissuguhormoonide suhtes).
- teil on metastaatiline maovähk kõrge HER2 tasemega, kus seda kasutatakse kombinatsioonis teiste vähiravimite kapetsitabiini või 5-fluorouratsiili ja tsisplatiiniga.

2. Mida on vaja teada enne Ogivri manustamist

Ogivri't ei tohi kasutada

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Arst kontrollib teid ravi ajal väga hoolikalt.

Südamekontroll

Ravi ainult Ogivri'ga 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 Ogivri'ga (kahe kuni viie aasta jooksul) teie südame tööd. Kui teil tekivad mis tahes südamepuudulikkuse (süda ei pumpa verd piisavalt) sümptomid, kontrollitakse teie südametegevust sagedamini (iga kuue kuni kaheksa nädala järel), te võite saada südamepuudulikkuse ravi või osutub vajalikuks Ogivri'ga ravi lõpetamine.

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

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

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

Lapsed ja noorukid

Ogivri't ei soovitata kasutada ühelgi alla 18-aastaselt isikul.

Muud ravimid ja Ogivri

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

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

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, apteekri või õega.

Rasedus

- Te peate Ogivri'ga ravi ajal ja vähemalt 7 kuu jooksul pärast ravi lõppu kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Teie arst teavitab teid Ogivri rasedusaegse kasutamisega kaasnevatest ohtudest ja oodatavast kasust. Trastuzumabi saaval rasedatel on väga harvadel juhtudel täheldatud lootevee hulga vähenemist, mis ümbritseb emakas arenevat last. See seisund võib olla emakas olevale lapsele ohtlik ning seda on seostatud loote surmaga lõppeva kopsude ebaküpsusega.

Imetamine

Ravi ajal Ogivri'ga ja kuni 7 kuud pärast viimast annust ei tohi last rinnaga toita, sest Ogivri võib rinnapiima kaudu jõuda lapseni. Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ogivri 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.

Ogivri sisaldab sorbitooli (E420) ja naatriumi

Ogivri 150 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Ravim sisaldab 115,2 mg sorbitooli ühes viaalis.

Ogivri 420 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Ravim sisaldab 322,6 mg sorbitooli ühes viaalis.

Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui teil on pärilik harvaesinev fruktoositalumatus, ei tohi te seda ravimit kasutada. Päriliku fruktoositalumatusega patsientide organism ei suuda lagundada fruktoosi. See võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid.

Enne ravimi kasutamist teavitage oma arsti, kui teil esineb pärilik fruktoositalumatus või kui te ei saa enam taluda magusaid toiduaineid või jooke, sest esinevad iiveldus, oksendamine või ebameeldivad nähud, nt puhitustunne, kõhukrambid või kõhulahtisus.

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

3. Kuidas Ogivri't manustatakse

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

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

Ogivri't manustatakse infusioonina veeni (veenisisene infusioon, tilk). See intravenoosne ravimvorm ei ole ette nähtud subkutaanseks manustamiseks ning seda tohib manustada ainult veeniinfusiooni teel.

Varajases staadiumis rinnavähi, metastaatilise rinnavähi ja metastaatilise maovähi korral manustatakse Ogivri't iga 3 nädala järel. Metastaatilise rinnavähi raviks võib Ogivri't manustada ka üks kord nädalas.

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

Kui te lõpetate Ogivri kasutamise

Ärge lõpetage selle ravimi kasutamist ilma 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.

Ogivri täielikuks eritumiseks teie organismist võib kuluda kuni 7 kuud. Seetõttu võib arst otsustada, et jätkab teie südamegevuse 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.

Ogivri infusiooni ajal võivad tekkida külmavärinad, palavik ja muud gripitaolised nähud. Neid esineb väga sageli (võivad tekkida enam kui ühel inimesel kümnest).

Teised võimalikud infusiooniga seotud nähud on järgmised: iiveldus, oksendamine, valu, suurenenud lihaspinge ja värisemine, peavalu, pearinglus, hingamisraskused, kõrge või madal vererõhk, südame rütmihäired (südamepekslemine või ebaregulaarne südamestegevus), näo ja huulte turse, nahalööve ja väsimus.

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

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

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

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

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

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

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

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

- infektsioonid
- kõhulahtisus
- kõhukinnisus
- kõrvetised (düspepsia)
- väsimus
- nahalööbed
- valu rinnakeres
- kõhuvalu
- liigesvalu

- väike punaste ja valgete vereliblede (need aitavad võidelda nakkusega) arv, millega kaasneb mõnikord palavik
- lihasvalu
- konjunktiviit (eritist ja sügelus silmades ning koorikud silmalaugudel)
- vesised silmad
- ninaverejooksud
- nohu
- juuste väljalangemine
- värisemine (treemor)
- kuumahood
- pearinglus
- küünte muutused
- kehakaalu langus
- isutus
- unetus (insomnia)
- maitsetundlikkuse muutused
- madal vereliistakute arv
- verevalumid
- sõrmede ja varvaste tuimus või surisemine, mis mõnikord võib edasi levida ülejäänud jäsemele
- suu ja/või kurgu punetus, turse või haavandid
- käte ja/või jalgade valu, turse, punetus või surisemine
- hingeldus
- peavalu
- köha
- oksendamine
- iiveldus

Sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st):

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

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- kurtus

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

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st):

- ikterus (naha ja silmavalgete kollasus)
- anafülaktilised reaktsioonid (tõsine järsku tekkinud allergiline reaktsioon sümptomitega, nagu lööve, nahasügelus, hingamisraskus, pearinglus või minestamistunne)

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed (sagedust ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata):

- vere hüübimishäired
- kõrge kaaliumisisaldus
- silmapõhja turse või verejooks
- šokk (ohtlik vererõhulangus, mis põhjustab sümptomeid, nagu kiire ja pindmine hingamine, külm ja niiske nahk, kiire ja nõrk pulss, pearinglus, nõrkus ja minestamine)
- 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 rinnavähist. Kui te saate Ogivri't kombinatsioonis keemiaraviga, võivad mõned kõrvaltoimed olla tingitud ka keemiaravist.

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Ogivri't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Infusioonilahused tuleb ära kasutada kohe pärast lahjendamist. Ärge kasutage Ogivri't, kui märkate enne manustamist lahuses tahkeid osakesi 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 Ogivri sisaldab

- Toimeaine on trastuzumab. Üks viaal sisaldab kas
 - 150 mg trastuzumabi, mis tuleb lahustada 7,2 ml süstevees, või
 - 420 mg trastuzumabi, mis tuleb lahustada 20 ml süstevees.
- Saadud lahus sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi.
- Muud koostisosad on L-histidiinvesinikkloriid, L-histidiin, sorbitool (E420 [vt lõik 2 „Ogivri sisaldab sorbitooli (E420) ja naatriumi“]), makrogool 3350, vesinikkloriidhape ja naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).

Kuidas Ogivri välja näeb ja pakendi sisu

Ogivri on pulber infusioonilahuse kontsentradi valmistamiseks, mis on kummikorgiga klaasviaalis, mis sisaldab kas 150 mg või 420 mg trastuzumabi. Pulber on valged kuni kahvatukollased ravimkuulikesed. Üks karp sisaldab 1 viaali pulbriga.

Müügiloa hoidja

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Iirimaa
D13 R20R

Tootja

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Iirimaa

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
I.K.E
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 8004316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Infoleht on viimati uuendatud

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele

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

Ravimit tuleb alati hoida suletud originaalpakendis ja külmkapis (temperatuuril 2 °C...8 °C). Süstevees (ei ole lisatud pakendile) manustamiskõlblikuks muudetud Ogivri pulber on temperatuuril 2 °C...8 °C stabiilne kuni 10 päeva. Manustamiskõlblikuks muudetud lahusel mitte lasta külmuda.

Ogivri't tuleb manustamiskõlblikuks muutmise ajal käsitseda ettevaatlikult. Liigne vahu teke lahustamisel või manustamiskõlblikuks muudetud Ogivri raputamine võib raskendada vajaliku Ogivri koguse väljatõmbamist viaalist.

Ogivri 150 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Tuleb kasutada sobivaid aseptilisi töömeetodeid. Iga 150 mg Ogivri viaali sisu muudetakse manustamiskõlblikuks 7,2 ml steriilses süstevees (ei ole pakendile lisatud). Teiste lahustite kasutamist tuleb vältida. Lahustamisel saadakse 7,4 ml lahust ühekordseks kasutamiseks, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi. 4%-line lahuse liig viaalis kindlustab, et igast viaalist saab 150 mg annuse.

Ogivri 420 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Tuleb kasutada sobivaid aseptilisi töömeetodeid. Iga 420 mg Ogivri viaali sisu muudetakse manustamiskõlblikuks 20 ml steriilses süstevees (ei ole pakendile lisatud). Teiste lahustite kasutamist tuleb vältida. Lahustamisel saadakse ühekordseks kasutamiseks 21 ml lahust, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi. 4,8% lahuse liig viaalis kindlustab, et igast viaalist saab 420 mg annuse.

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

Manustamiskõlblikuks muutmise juhised

- 1) Kasutades steriilset süstalt, süstida aeglaselt sobilik kogus (vastavalt ülaltoodud andmetele) süstevett lüofiliseeritud Ogivri't sisaldavasse viaali, suunates joa lüofilisaadile.
- 2) Manustamiskõlblikuks muutmise soodustamiseks pöörata viaali ettevaatlikult. MITTE LOKSUTADA!

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

Arvutage vajalik lahuse kogus:

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

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

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

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

Steriilse nõela ja süstla abil tõmmatakse viaalist välja vajalik kogus lahust ja lisatakse polüvinüülkloriidist, polüetüleenist või polüpropüleenist infusioonikotti, mis sisaldab 250 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust. Glükoosi sisaldavaid lahuseid ei tohi kasutada. Lahuste segunemiseks tuleb kotti pöörata ettevaatlikult, et ei tekiks vahtu. Parenteraalseid lahuseid tuleb enne kasutamist osakeste ja värvimuutuse suhtes visuaalselt kontrollida. Kui infusioon on ettevalmistatud, tuleb see koheselt manustada. Aseptiliselt lahjendatuna võib seda säilitada kuni 90 päeva temperatuuril 2 °C...8 °C ja 24 tundi kuni temperatuuril 30 °C.