

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zercepac 60 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
Zercepac 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
Zercepac 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Zercepac 60 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Üks viaal sisaldab 60 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.

Zercepac 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.

Zercepac 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.

Manustamiskõlblikuks muudetud Zercepac'i lahus sisaldab 21 mg/ml trastuzumabi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks 60 mg viaal sisaldab 0,24 mg polüsorbaat 20

Üks 150 mg viaal sisaldab 0,6 mg polüsorbaat 20

Üks 420 mg viaal sisaldab 1,7 mg polüsorbaat 20

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

Valge kuni kahvatukollane lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rinnanäärmevähk

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Zercepac on näidustatud HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähi raviks täiskasvanutel:

- monoterapiiana patsientidele, kellele on metastaatilise haiguse raviks rakendatud vähemalt kahte keemiaraviskeemi. Eelnev keemiaravi peab olema sisaldanud vähemalt ühte antratsükliini ja ühte taksaani, välja arvatud juhul, kui patsientidele on need ravimid sobimatud. Hormoonretseptor-positiivsetel patsientidel peab olema ebaõnnestunud ka hormoonravi, välja arvatud juhul, kui patsientidele on see raviviis sobimatu.
- kombinatsioonis paklitakseeliga patsientidele, kes ei ole varem metastaseerunud haiguse raviks kemoterapiat saanud ning kellele antratsükliin ei sobi.
- kombinatsioonis dotsetakseeliga patsientidele, kes ei ole varem metastaatilise haiguse raviks keemiaravi saanud.
- kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga hormoonretseptor-positiivsetele metastaatilise rinnanäärme vähiga menopausijärgses eas patsientidele, kellele ei ole varem trastuzumabi manustatud.

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk

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

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

Zercepac'i võib kasutada ainult metastaatilise või varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel, kelle kasvaja on täpse ja valideeritud analüüsiga kindlaks tehtud HER2 üleekspressioon või HER2 geeni amplifikatsioon (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Metastaatiline maovähk

Zercepac 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.

Zercepac'i võib kasutada ainult metastaatilise maovähiga (MMV) patsientidel, kelle kasvaja esineb HER2 üleekspressioon, mida määratletakse kui IHC2+ ja kinnitavat SISH või FISH tulemust või IHC 3+ tulemust. Kasutama peab täpseid ja valideeritud analüüsi meetodeid (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

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

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

Annustamine

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Kolmenädalaste intervallidega raviskeem

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

Iganädalane raviskeem

Trastuzumabi soovitatav algne ehk küllastusannus on 4 mg/kg. Trastuzumabi soovitatav iganädalane säilitusannus on 2 mg/kg, alustades üks 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 esimesest päevast alates. Puudusid piirangud trastuzumabi ja anastrosooli manustamise suhtelisele ajastusele (anastrosooli või teiste aromataasi inhibiitorite annuse kohta vt vastavast ravimi omaduste kokkuvõttest).

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk

Kolmenädalaste intervallidega ja iganädalane raviskeem

Kolmenädalaste intervallidega raviskeemina on Zercepac'i soovitatav algne ehk küllastusannus 8 mg/kg. Zercepac'i soovitatav säilitusannus kolmenädalaste intervallidega on 6 mg/kg, alustades kolm nädalat pärast küllastusannuse manustamist.

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

Vt lõik 5.1 Kemoteraapiaga kombineeritud annustamine.

Metastaatiline maovähk

Kolmenädalaste intervallidega raviskeem

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

Rinnanäärmevähk ja maovähk

Ravi kestus

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

Annuse vähendamine

Kliiniliste uuringute käigus ei vähendatud kordagi Zercepac'i annuseid. Patsiendid võivad raviga jätkata mõeldvate, kemoterapiast põhjustatud müelosupressiooniperioodide 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 (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) protsent langeb ≥ 10 punkti võrra algväärtusest JA alla 50 %, tuleb ravi katkestada ja korrata LVEF mõõtmist ligikaudu 3 nädala jooksul. Kui LVEF ei ole paranenud või on veel langenud või kui on tekkinud sümptomaatiline südame paispuudulikkus, tuleb tõsiselt kaaluda Zercepac'iga ravi lõpetamist, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu individuaalsele patsiendile kaalub üle riskid. Kõik sellised patsiendid tuleb suunata kardioloogi konsultatsioonile ning neid tuleb jälgida.

Vahelejäänud annused

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

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

Patsientide erirühmad

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

Lapsed

Puudub Zercepac'i asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

Zercepac on ainult veenisiseseks kasutamiseks. Küllastusannus manustatakse 90-minutilise intravenoosse infusioonina. Mitte manustada intravenoosse boolusena. Zercepac'i 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 leevenemisel võib infusiooni jätkata.

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

Zercepac'i intravenoosse ravimvormi manustamiseelsed valmistamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

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

Südame funktsioonihäired

Üldised kaalutlused

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

Zercepac'i 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 Zercepac'i viimasest manustamisest. Enne otsuse tegemist, kas alustada ravi Zercepac'iga, tuleb põhjalikult kaaluda kasu ja riski suhet.

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

Tavaline kardioloogiline läbivaatus tuleb teha patsientidele, kellel tekivad pärast ravi alustamist südame-veresoonkonna vaevused. Kõikidel patsientidel tuleb ravi ajal jälgida südamefunktsiooni (nt iga 12 nädala järel). Jälgimine võib aidata tuvastada südame funktsioonihäirega patsiente. Patsiente, kellel tekib asümptomaatiline südamefunktsiooni häire, on soovitatav sagedasemat jälgimist (nt iga 6...8 nädala tagant). Kui vasaku vatsakese funktsioon jätkuvalt halveneb, kuid jääb asümptomaatiliseks, peab arst kaaluma Zercepac'iga ravi lõpetamist juhul, kui ravist ei ole olnud kliinilist kasu.

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

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

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Metastaatilise rinnanäärmevähi korral ei tohi Zercepac'i ja antratsükliine samaaegselt manustada.

Metastaatilise rinnanäärmevähiga patsiendid, kes on eelnevalt saanud antratsükliine, on Zercepac'iga ravi ajal samuti ohustatud kardialse düsfunktsiooni tekkest, kuigi risk on väiksem kui Zercepac'i ja antratsükliinide samaaegsel kasutamisel.

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk

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

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

Adjuvantravi

Adjuvantravina ei tohi Zercepac'i 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. Kolmest läbi viidud kesksest uuringust ühes (BCIRG006), mille järelkontroll kestuse mediaan oli 5,5 aastat, täheldati sümptomaatiliste südame- või vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni häirete kumulatiivse esinemissageduse pidevat suurenemist kuni 2,37% patsientidel, kellele manustati trastuzumabi samal ajal taksaaniga pärast antratsükliinravi, võrreldes ligikaudu 1%-ga kahes võrdlusgrupis (antratsükliin pluss tsüklofosfamiid, millele järgnes taksaan, ning taksaan, karboplatiin ja trastuzumab).

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

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

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

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%.

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

Kliiniline kogemus üle 65-aastastel patsientidel on piiratud.

Infusiooniga seotud reaktsioonid ja ülitundlikkus

Teatatud 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. Tõsiseid reaktsioone on edukalt ravitud toetavate meetmetega nagu hapnik, beeta-adrenomimeetikumid ja kortikosteroidid. Harva on need reaktsioonid lõppenud surmaga. Risk surmaga lõppeva infusioonireaktsiooni tekkeks võib olla suurenenud patsientidel, kellel esineb rahuoleku düspnoe kaugelearenenud kasvajalise haiguse või kaasuvate haiguste tõttu. Seetõttu ei tohi selliseid patsiente Zercepac'iga ravida (vt lõik 4.3).

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

Pulmonaalsed reaktsioonid

Trastuzumabi turuletulekujärgsel kasutamisel on teatatud raskeid pulmonaalseid reaktsioone (vt lõik 4.8). Need reaktsioonid on mõnikord lõppenud surmaga. Lisaks on teatatud üksikutest interstitsiaalse kopsuhaiguse, sh kopsuinfiltraatide, ägeda respiratoorse distressi sündroomi, pneumoonia, pneumoniidi, pleuraefusiooni, respiratoorse distressi, ägeda kopsuturse ja hingamispuudulikkuse juhtudest. Interstitsiaalse kopsuhaigusega seotud riskifaktorite hulka kuulub muu eelnev või samaaegne interstitsiaalse kopsuhaigusega teadaolevalt seotud kasvajavastane ravi,

nagu taksaanid, gemtsitabiin, vinorelbiin ja kiiritusravi. Need võivad esineda infusioonireaktsiooni osana või olla hilise tekkega. Risk pulmonaalse reaktsiooni tekkeks on suurenenud patsientidel, kellel esineb rahuoleku düspnoe kaugelarenenud kasvajaalse haiguse või kaasuvate haiguste tõttu. Seetõttu ei tohi selliseid patsiente Zercepac'iga ravida (vt lõik 4.3). Ettevaatlik peab olema pneumoniidi tekke suhtes, eriti samaaegset taksaanravi saavatel patsientidel.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Natrium

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

Polüsorbaat 20

Zercepac sisaldab 0,24 mg polüsorbaat 20 ühes 60 mg viaalis, mis vastab 0,08 mg/ml (pärast lahustamist 0,3 ml steriilses süstevees).

Zercepac sisaldab 0,6 mg polüsorbaat 20 ühes 150 mg viaalis, mis vastab 0,083 mg/ml (pärast lahustamist 7,2 ml steriilses süstevees).

Zercepac sisaldab 1,7 mg polüsorbaat 20 ühes 420 mg viaalis, mis vastab 0,085 mg/ml (pärast lahustamist 20,0 ml steriilses süstevees).

Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ametlikke ravimite koostoime uuringuid ei ole tehtud. Kliinilistes uuringutes ei ole Zercepac'i ja samaaegselt kasutatud ravimite vahel kliiniliselt olulisi koostoimeid täheldatud.

Trastuzumabi toime teiste antineoplastiliste ainete farmakokineetikale

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

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

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

Antineoplastiliste ainete toime trastuzumabi farmakokineetikale

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

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

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

Anastrosooli samaaegne manustamine ei mõjutanud trastuzumabi farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naistele tuleb soovitada kasutada efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal Zercepac'iga ja 7 kuud pärast ravi lõppu (vt lõik 5.2).

Rasedus

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

Turustamisjärgselt 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 Zercepac'iga või kui patsient rasestub Zercepac'i saamise ajal või 7 kuu jooksul pärast Zercepac'i 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 piima. Emakasisene kokkupuude trastuzumabiga ja trastuzumabi olemasolu järglaste seerumis ei olnud seotud mingite kasvu ja arengut mõjutavate kõrvaltoimetega järglaste sünnist kuni ühe kuu vanuseni. Ei ole teada, kas trastuzumab eritub inimeste rinnapiima. Kuna inimese IgG1 eritub inimese rinnapiima ja risk vastsündinule ei ole teada, ei tohi naised Zercepac'iga ravi ajal ja kuni 7 kuud pärast viimast manustamiskorda last rinnaga toita.

Fertiilsus

Puuduvad andmed fertiilsuse kohta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Zercepac mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet (vt lõik 4.8).

Ravi ajal Zercepac'iga võib esineda peeringlust ja unisust (vt lõik 4.8).

Infusiooniga seotud sümptomitega (vt lõik 4.4) patsientidele tuleb soovitada hoiduda autojuhtimisest ja masinate käsitsemisest seni, kuni nähud on möödunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

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

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

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

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon	Väga sage
	Nasofarüngiit	Väga sage
	Neutropeeniline sepsis	Sage
	Tsüstiit	Sage
	Gripp	Sage
	Sinusiit	Sage
	Nahainfektsioon	Sage
	Riniit	Sage
	Ülemiste hingamisteede infektsioon	Sage

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
	Kuseteede infektsioon	Sage
	Farüingiit	Sage
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Pahaloomulise kasvaja progresseerumine	Teadmata
	Kasvaja progresseerumine	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	Febrilne neutropeenia	Väga sage
	Aneemia	Väga sage
	Neutropeenia	Väga sage
	Vere valgeliblede arvu langus/leukopeenia	Väga sage
	Trombotsütopeenia	Väga sage
	Hüpoprotrombineemia	Teadmata
	Immuunne trombotsütopeenia	Teadmata
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Sage
	⁺ Anafülaktiline reaktsioon	Harv
	⁺ Anafülaktiline šokk	Harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	Kehakaalu vähenemine/kaalulangus	Väga sage
	Anoreksia	Väga sage
	Tuumori lüüsi sündroom	Teadmata
	Hüperkaleemia	Teadmata
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Väga sage
	Ärevus	Sage
	Depressioon	Sage
Närvisüsteemi häired	¹ Treemor	Väga sage
	Pearinglus	Väga sage
	Peavalu	Väga sage
	Paresteesia	Väga sage
	Maitsehäire	Väga sage
	Perifeerne neuropaatia	Sage
	Hüpertoonia	Sage
	Somnolentsus	Sage
Silma kahjustused	Konjunktiviit	Väga sage
	Suurenenud pisaraeritus	Väga sage
	Kuivsilmsus	Sage
	Papillödeem	Teadmata
	Võrkkesta verevalum	Teadmata
Kõrva ja labürindi kahjustused	Kurtus	Aeg-ajalt
Südame häired	¹ Vererõhu langus	Väga sage
	¹ Vererõhu tõus	Väga sage
	¹ Ebakorrapärane südametegevus	Väga sage
	¹ Laperdus	Väga sage
	Väljutusfraktsiooni langus*	Väga sage
	⁺ Südamepuudulikkus (paispuudulikkus)	Sage
	⁺ ¹ Supraventrikulaarne tahhüarütmia	Sage
	Kardiomüopaatia	Sage
	¹ Südamepekslemine	Sage
	Perikardi efusioon	Aeg-ajalt
	Kardiogeenne šokk	Teadmata
	Galopprütmi esinemine	Teadmata

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Vaskulaarsed häired	Kuumahood	Väga sage
	⁺¹ Hüpotensioon	Sage
	Vasodilatsioon	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	⁺ Hingeldus	Väga sage
	Köha	Väga sage
	Ninaverejooks	Väga sage
	Rinorröa	Väga sage
	⁺ Pneumoonia	Sage
	Astma	Sage
	Kopsukahjustus	Sage
	⁺ Pleuraefusioon	Sage
	⁺¹ Vilisev hingamine	Aeg-ajalt
	Pneumoniit	Aeg-ajalt
	⁺ Kopsufibroos	Teadmata
	⁺ Respiratoorne distress	Teadmata
	⁺ Hingamispuudulikkus	Teadmata
	⁺ Kopsuinfiltraadid	Teadmata
	⁺ Äge kopsuturse	Teadmata
	⁺ Äge respiratoorne distress-sündroom	Teadmata
	⁺ Bronhospasm	Teadmata
	⁺ Hüpoksia	Teadmata
	⁺ Hapnikusaturatsiooni langus	Teadmata
	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

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Maksa ja sapiteede häired	Hepatotsellulaarne kahjustus	Sage
	Hepatiit	Sage
	Maksa hellus	Sage
	Ikterus	Harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Erüteem	Väga sage
	Lööve	Väga sage
	¹ Näo turse	Väga sage
	Alopeetsia	Väga sage
	Küünekahjustus	Väga sage
	Palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom	Väga sage
	Akne	Sage
	Kuiv nahk	Sage
	Täppverevalum	Sage
	Liighigistamine	Sage
	Makulopapulaarne lööve	Sage
	Sügelus	Sage
	Küünte murdumine	Sage
	Dermatiit	Sage
	Urtikaaria	Aeg-ajalt
	Angioödeem	Teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Liigesvalu	Väga sage
	¹ Lihaspinge	Väga sage
	Lihavalu	Väga sage
	Liigesepõletik	Sage
	Seljavalu	Sage
	Luuvalu	Sage
	Lihasspasmid	Sage
	Kaelavalu	Sage
	Valu jäsemetes	Sage
Neerude ja kuseteede häired	Neerukahjustus	Sage
	Membranoosne glomerulonefriit	Teadmata
	Glomerulonefroopia	Teadmata
	Neerupuudulikkus	Teadmata
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid	Oligohüdramnion	Teadmata
	Neerude hüpoplaasia	Teadmata
	Kopsude hüpoplaasia	Teadmata
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Rinnapõletik/mastiit	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenial	Väga sage
	Rindkerevalu	Väga sage
	Külmavärinad	Väga sage
	Väsimus	Väga sage
	Gripitaolised sümptomid	Väga sage
	Infusiooniga seotud reaktsioon	Väga sage
	Valu	Väga sage
	Palavik	Väga sage
	Limaskestapõletik	Väga sage
	Perifeersed tursed	Väga sage
	Halb enesetunne	Sage
	Turse	Sage

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Kontusioon	Sage

+ Tähistab kõrvaltoimeid, millest on teatatud seoses surmlõppega.

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

* Täheldatud kombineerimisel taksaanidega pärast ravi antratsükliinidega.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kardiaalne düsfunktsioon

Südame paispuudulikkus (NYHA II...IV klass) on trastuzumabi kasutamisega seotud sage kõrvaltoime, mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4). Trastuzumabiga ravitud patsientidel on täheldatud kardialse düsfunktsiooni nähtusid ja sümptomeid, nagu hingeldus, ortopnoe, kõha süvenemine, kopsuturse, S3-galopp või vatsakese väljutusfraktsiooni langus (vt lõik 4.4).

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

Kui trastuzumabi manustati pärast adjuvantravi lõppu, täheldati üheaastases rühmas NYHA III...IV klassi südamepuudulikkust 0,6%-l patsientidest 12-kuulise järelkontrolliperioodi järel. Uuringus BO16348 oli 8-aastase mediaanse järelkontrolliperioodi järel tõsise südame paispuudulikkuse (NYHA III ja IV klass) esinemissagedus 1-aastase trastuzumabiga ravi rühmas 0,8% ning kerge sümptomaatilise ja asümptomaatilise vasaku vatsakese düsfunktsiooni esinemismäär 4,6%. Raske südame paispuudulikkuse (defineeritud kui vähemalt kahe järjestikuse LVEF väärtus $\geq 50\%$ pärast viimast episoodi) taandumist täheldati 71,4%-l trastuzumabiga ravitud patsientidest. Kerge sümptomaatilise ja asümptomaatilise vasaku vatsakese düsfunktsiooni taandumist täheldati 79,5%-l patsientidest. Ligikaudu 17% südame funktsioonihäirega seotud juhtudest ilmnesisid pärast ravi lõppu trastuzumabiga.

Kesksetes uuringutes, kus hinnati intravenoosse trastuzumabi kasutamist metastaatilise haiguse ravis, jäi kardialse düsfunktsiooni esinemissagedus vahemikku 9...12%, kui seda kombineeriti paklitakseeliga, võrreldes 1...4%-ga ainult paklitakseeli puhul. Monoteraapia puhul oli esinemissagedus 6...9%. Südame funktsioonihäireid täheldati kõige sagedamini patsientidel, kes said trastuzumabi koos antratsükliini/tsüklofosfamiidiga (27%), ning see oli märkimisväärselt suurem kui ainult antratsükliini/tsüklofosfamiidi puhul (7...10%). Järgnevas südamefunktsiooni prospektiivse jälgimise uuringus oli sümptomaatilise südame paispuudulikkuse esinemissagedus trastuzumabi ja dotsetakseeli saanud patsientidel 2,2% võrreldes 0%-ga ainult dotsetakseeli puhul. Enamik patsiente (79%), kellel tekkis nendes uuringutes südame funktsioonihäire, paranes pärast südamepuudulikkuse standardravi.

Infusiooniga seotud reaktsioonid, allergilist laadi reaktsioonid ja ülitundlikkus

Metastaatilise haiguse korral tekib hinnanguliselt mingit tüüpi infusiooniga seotud reaktsioon ligikaudu 40%-l trastuzumabiga ravitud patsientidest. Samas on enamik infusiooniga seotud reaktsioone kerge kuni keskmise raskusega (NCI-CTC hindamissüsteem) ning ilmneb üldjuhul ravi alguses, st esimese, teise ja kolmanda infusiooni ajal; järgnevate infusioonide puhul esinemissagedus väheneb. Reaktsioonideks on külmavärinad, palavik, 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.

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

Üksikutel juhtudel on täheldatud anafülaktoidseid reaktsioone.

Hematotoksilisus

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

Pulmonaalsed kõrvaltoimed

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

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

Immunogeensus

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

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

Puuduvad immunogeensus andmed trastuzumabi kasutamise kohta maovähi ravis.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01FD01 Zercepac on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Trastuzumab on inimese epidermaalse kasvufaktori retseptori 2 (HER2) vastane rekombinantne inimesele omaseks muudetud IgG1-tüüpi monoklonaalne antikeha. HER2 üleekspressioon on täheldatud 20...30% esmase rinnanäärmevähi juhtudel. HER2-positiivsuse sageduse uuringud

maovähi korral, mis kasutati immunohistokeemilist (IHC) ja fluorestsents *in situ* hübridisatsiooni (FISH) või kromogeenset *in situ* hübridisatsiooni (CISH), on näidanud HER2-positiivsuse varieeruvust vahemikus 6,8...34,0% IHC ja 7,1...42,6% FISH puhul. Uuringud näitavad, et rinnanäärmevähiga patsientidel, kelle kasvaja esineb HER2 üleekspressioon, on lühem haigusevaba elulemus võrreldes patsientidega, kellel kasvaja HER2 üleekspressiooni ei esine. Retseptori ekstratsellulaarne domeen (ECD, p105) eraldub verre ja on määratav seerumist.

Toimemehhanism

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

HER2 üleekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni määramine

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

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

Soovitav punktisüsteem IHC vastuse hindamiseks on toodud tabelis 2:

Tabel 2. Soovitav punktisüsteem IHC värvuse muutuse hindamiseks rinnavähi korral

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

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

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

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

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

HER2 üleekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni määramine maovähi korral

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

Uuringus ToGA (BO18255) loeti HER2-positiivseteks patsiendid, kelle kasvaja oli 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 olulist vastavust (> 95%) SISH ja FISH meetodi kasutamisel HER2 geeni amplifikatsiooni määramiseks maovähiga patsientidel.

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

Soovitav punktisüsteem IHC vastuse hindamiseks on toodud tabelis 3:

Tabel 3. Soovitav punktisüsteem IHC värvuse muutuse hindamiseks maovähi korral

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Metastaatilise rinnavähi

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

Trastuzumabi on kasutatud ka kombinatsioonis paklitakseli või dotsetakseliga nendel patsientidel, kelle metastaatilise haigust ei ole varem keemiaraviga ravitud. Eelnevalt antratsükliinil põhinevat adjuvantset keemiaravi saanud patsientidele manustati raviks paklitakseli (175 mg/m² infusiooni teel 3 tunni jooksul) koos trastuzumabiga või ilma. Keskses uuringus, kus dotsetakseli (100 mg/m² infusiooni teel 1 tunni jooksul) manustati koos trastuzumabiga või ilma, oli 60% patsientidest eelnevalt saanud antratsükliinil põhinevat adjuvantset kemoteraapiat. Patsiente raviti trastuzumabiga kuni haiguse progresseerumiseni.

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

Patsientide sobivust suurematesse trastuzumabi monoteraapia ja trastuzumabi + paklitakseli kliinilistesse uuringutesse kaasamiseks hinnati nende HER2 üleekspressiooni järgi. Testina kasutati fikseeritud rinnavähi immunohistokeemilist värvimist HER2 määramiseks, milleks kasutati hiire monoklonaalseid antikehi CB11 ja 4D5. Koed fikseeriti formaliinis või Bouin'i fiksaatoriga. Kliinilise uuringu materjali hindamiseks kasutati kesklaboris skaalat 0 kuni 3+. Kaasati patsiendid,

kellel kasutatud testis oli 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* hübridisatsiooni (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 + paklitakseel ² N=68	Paklitakseel ² N=77	Trastuzuma b + dotsetakseel ³ N=92	Dotsetakseel ³ N=94
Ravivastuse määr (95% CI)	18% (13...25)	49% (36...61)	17% (9...27)	61% (50...71)	34% (25...45)
Ravivastuse kestuse mediaan (kuudes) (95% CI)	9,1 (5,6...10,3)	8,3 (7,3...8,8)	4,6 (3,7...7,4)	11,7 (9,3...15,0)	5,7 (4,6...7,6)
AP mediaan (kuudes) (95% CI)	3,2 (2,6...3,5)	7,1 (6,2...12,0)	3,0 (2,0...4,4)	11,7 (9,2...13,5)	6,1 (5,4...7,2)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% CI)	16,4 (12,3... ne)	24,8 (18,6...33,7)	17,9 (11,2...23,8)	31,2 (27,3...40,8)	22,74 (19,1...30,8)

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

1. Uuring H0649g: IHC3+ patsientide alamrühm
2. Uuring H0648g: IHC3+ patsientide alamrühm
3. Uuring M77001: Kõik analüüsid (*intent-to-treat*), 24 kuu tulemused

Kombinatsioonravi trastuzumabi ja anastrosooliga

Trastuzumabi on uuritud kombinatsioonis anastrosooliga HER2 üleekspressiooniga, hormoon-retseptor (st östrogeen-retseptor (ÖR) ja/või progesteron-retseptor (PR)) positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga menopausi järgses eas patsientidel esmavaliku ravis. Progressioonivaba elulemus kahekordistus trastuzumab pluss anastrosool 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. Üldine elulemuse mediaan pikenes kombinatsioonravi saanud patsientidel 4,6 kuud. Erinevus ei olnud statistiliselt oluline, kuid siiski läksid enam kui pooled anastrosooli monoteraapiat saanud patsientidest pärast haiguse progresseerumist üle trastuzumabi sisaldavale raviskeemile.

Annustamine kolmenädalaste intervallidega metastaatilise rinnanäärmevähi puhul

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

Tabel 5. Mittevõrdlevate monoterapia ja kombinatsioonravi uuringute efektiivsuse tulemused

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

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

1. Uuring WO16229: küllastusannus 8 mg/kg, millele järgnes 6 mg/kg manustamine iga 3 nädala järel
2. Uuring MO16982: küllastusannus 6 mg/kg nädalas 3 nädala jooksul; millele järgnes 6 mg/kg manustamine iga 3 nädala järel
3. Uuring BO15935
4. Uuring MO16419

Haiguse progresseerumise paikmed

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

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk (adjuvantravi)

Varajases staadiumis rinnanäärmevähki defineeritakse kui mittemetastaseerunud primaarset invasiivset rinnanäärme kartsinoomi. Trastuzumabi kasutamist adjuvantravina uuriti neljas suures mitmekeskeskuselises randomiseeritud uuringus:

- Uuringu BO16348 eesmärk oli võrrelda ühe ja kahe aasta jooksul iga kolme nädala järel manustatud trastuzumabiga ravi vaatlusega HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel pärast operatsiooni, keemiaravi ja kiiritusravi (kui on kohaldatav). Lisaks tehti kahe aasta pikkuse trastuzumabiga ravi ja ühe aasta pikkuse trastuzumabiga ravi võrdlus. Trastuzumabi gruppi määratud patsiendid said küllastusannusena 8 mg/kg, millele järgnes 6 mg/kg manustamine iga kolme nädala järel kas ühe või kahe aasta jooksul.

- Kombineeritud analüüsi hõlmavate uuringute NSABP B-31 ja NCCTG N9831 eesmärk oli uurida kliinilist kasulikkust trastuzumabiga ravi kombineerimisel paklitakseeliga pärast AC kemoteraapiat, peale selle hinnati NCCTG N9831 uuringus ka trastuzumabi lisamist järjestikku AC→P keemiaravile HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel pärast operatsiooni.
- Uuringu BCIRG 006 eesmärk oli uurida trastuzumab-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 12-kuulist* ja 8-aastast** mediaanset järelkontrolli on esitatud tabelis 6:

Tabel 6. Efektiivsuse tulemused uuringust BO16348

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

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

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

Efektiivsuse tulemused vahepealsest efektiivsuse analüüsist ületasid protokollis ettemääratud statistilise piiri võrdluses 1-aastase trastuzumabiga ravi ja vaatluse vahel. 12-kuulise mediaanajaga järelkontrolli järel oli haigusvaba elulemuse riskisuhe 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 8-aastase mediaanajaga järelkontrolli, milles näidati, et 1-aastane trastuzumabiga ravi on seotud 24% riski vähenemisega võrreldes ainult vaatlusrühmaga (HR=0,76, 95% CI 0,67...0,86). See on tõlgendatav absoluutseks kasuks, mis 8-aastase elulemuse puhul tähendab 6,4-protsendilist erinevust 1-aastase trastuzumabiga ravi kasuks.

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

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

Doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidi manustati samal ajal järgmiselt:

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

Paklitakseeli kombinatsioonis trastuzumabiga manustati järgmiselt:

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

või

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dotsetakseeli manustati järgmiselt:

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

või

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

millele järgnes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Uuringu BCIRG 006 esmase tulemusnäitaja (haigusvaba elulemuse) puhul on riskisuhe 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 (riskisuhe = 1,16, 95% CI [0,73, 1,83] DCarbH (TCH) versus AC→D (AC→T); riskisuhe 0,97, 95% CI [0,60, 1,55] AC→DH (AC→TH) versus AC→D).

Lisaks tehti NSABP B-31/NCCTG N9831* ja BCIRG006 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)
Esmase efektiivsusanalüüsi haigusvaba elulemuse riskitiheduste suhted (95% CI) p-väärtus	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Pikaajalise järelkontrolli efektiivsusanalüüs** Haigusvaba elulemuse riskitiheduste suhted (95% CI) p-väärtus	0,61 (0,54; 0,69) p<0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p<0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p=0,0011
<i>Post hoc</i> uuriv analüüs koos haigusvaba elulemuse ja sümptomaatiliste südame häiretega Pikaajaline järelkontroll** Riskitiheduste suhted (95% CI)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

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

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

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

Varases staadiumis rinnaäärmevähk (neoadjuvant-adjuvantravi)

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

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

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

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

millele järgnes

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

millele järgnes

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

millele pärast operatsiooni järgnesid

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

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

Tabel 12. Uuringu MO16432 efektiivsuse tulemused

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

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

Absoluutne kasu – 13 protsendipunkti trastuzumabi grupi kasuks – arvatati 3-aastase tüsistusteta 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 ööpäevas 14 päeva jooksul iga 3 nädala järel 6 tsükli (iga tsükli 1. päeva õhtust kuni 15. päeva hommikuni)
- või
- intravenoosne 5-fluorouratsiil - 800 mg/m² ööpäevas intravenoosse püsiinfusioonina 5 päeva jooksul, manustatuna iga 3 nädala järel 6 tsükli (iga tsükli 1...5. päeval)

Kumbagi manustati koos:

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

Tabelis 13 on esitatud uuringu BO18225 efektiivsuse tulemuste kokkuvõte:

Tabel 13. Uuringu BO18225 efektiivsuse tulemused

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

FP + H: fluoropürimidiin/tsisplatiin + trastuzumab

FP: fluoropürimidiin/tsisplatiin

a šansside suhe

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

Post-hoc alagrupi analüüsid näitavad, et positiivne ravitoime piirdub suurema HER2 valguga 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 on peatanud kohustuse esitada trastuzumabiga läbi viidud uuringute tulemused rinnanäärme- ja maovähiga laste kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Trastuzumabi farmakokineetikat hinnati populatsiooni farmakokineetilise mudeli analüüsi põhjal, kus kasutati 1582 isikult saadud kombineeritud andmeid. Nende hulka kuulsid HER2-positiivse metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi, kaugelearenenud maovähi või teiste kasvajakavidega patsiendid ning terved vabatahtlikud, kes said 18-s I, II ja III faasi uuringus intravenoosselt manustatavat trastuzumabi. Trastuzumabi kontsentratsiooni-aja profiili kirjeldas kahekambriline mudel paralleelse lineaarse ja mittelineaarse eliminatsiooniga tsentraalsest kambrist. Mittelineaarse eliminatsiooni tõttu suurenes kogukliirens kontsentratsiooni vähenemisel. Seetõttu ei saa tuletada trastuzumabi poolväärtusaja konstantset väärtust. $t_{1/2}$ väheneb kontsentratsiooni

vähenedes manustamisintervalli jooksul (vt tabel 16). Metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel olid sarnased farmakokineetilised parameetrid (nt kliirens [CL], tsentraalne jaotusruumala [V_c]) ja populatsiooni prognoositud püsiva plasmakontsentratsiooni väärtused (C_{min} , C_{max} ja AUC). Lineaarne kliirens olid 0,136 l/päevas metastaatilise rinnanäärmevähi, 0,112 l/päevas varajases staadiumis rinnanäärmevähi ja 0,176 l/päevas kaugelearenenud maovähi puhul. Mittelineaarse eliminatsiooni parameeterväärtused olid 8,81 mg/päevas maksimaalse eliminatsiooni kiiruse (V_{max}) ja 8,92 µg/ml Michaelis-Menteni konstandi (K_m) kohta metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel. Tsentraalne jaotusruumala oli 2,62 l metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel ning 3,63 l kaugelearenenud maovähiga patsientidel. Lõplikus populatsiooni farmakokineetilises mudelis tuvastati lisaks primaarsele kasvaja tüübile trastuzumabi plasmakontsentratsiooni mõjutavate statistiliselt oluliste kaasmuutujatena kehakaal, seerumi asparaataminotransferaasi ja albumiini sisaldus. Kuid nende kaasmuutujate toime ulatus trastuzumabi plasmakontsentratsioonile näitab, et nendel kaasmuutujatel ei ole tõenäoliselt kliiniliselt olulist toimet trastuzumabi kontsentratsioonile.

Populatsiooni põhjal prognoositud farmakokineetilised plasmakontsentratsiooni väärtused (mediaan koos 5.–95. protsentiiliga) ja farmakokineetilised parameeterväärtused kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide puhul (C_{max} ja C_{min}) metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel, kes said heaks kiidetud igapäevast ja kolmenädalast intervallidega raviskeemi, on toodud tabelis 14 (1. tsükkel), tabelis 15 (plasma püsikontsentratsioon) ja tabelis 16 (farmakokineetilised parameetrid) allpool.

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

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

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

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

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

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

***aeg 90% püsiva plasmakontsentratsiooni saabumiseni

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

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

Trastuzumabi väljaviimine organismist

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

Tsirkuleeriv HER2-ECD

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

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuni kuus kuud kestnud uuringutes ei ilmnenu ägedat ega korduvtoksilisust. Teratogeensusuuringutes, emaslooma fertiilsuse või hilisgestatsioonitoksilisuse/platsentaarbarjääri läbivuse uuringutes ei ilmnenu kahjulikku toimet reproduktsioonivõimele. Zercepac ei ole genotoksiline. Uuringus trehaloosiga ei avaldanud see peamine abiaine mingit toksilist toimet.

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

L-histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
L-histidiin
 α,α -trehaloosdihüdraat
Polüsorbaat 20 (E432)

6.2 Sobimatus

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

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

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal:
4 aastat.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

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

Pärast aseptilist lahjendamist 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega polüetüleen- või polüpropüleenkottides, on Zercepac'i keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud kuni 84 päeva jooksul

temperatuuril 2 °C...8 °C, 7 päeva jooksul temperatuuril 23 °C...27 °C ja 24 tunni jooksul temperatuuril 30 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb Zercepac'i infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Valmistatud lahus: mitte lasta külmuda.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Valmistatud lahuse säilitamistingimused vt lõigud 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Zercepac 60 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

I tüüpi läbipaistvast klaasist 10 ml viaal bromobutüülkummist korgiga sisaldab 60 mg trastuzumabi.

Karbis on 1 viaal.

Zercepac 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

I tüüpi läbipaistvast klaasist 20 ml viaal bromobutüülkummist korgiga sisaldab 150 mg trastuzumabi.

Karbis on 1 viaal.

Zercepac 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

I tüüpi läbipaistvast klaasist 50 ml viaal bromobutüülkummist korgiga sisaldab 420 mg trastuzumabi.

Karbis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Zercepac on saadaval steriilsetes, säilitusainevabades ja mittepyrogeensetes ühekordseks kasutamiseks mõeldud viaalides.

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

Aseptiline ettevalmistus, käsitsemine ja säilitamine:

Infusiooni ettevalmistus:

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

Aseptilise lahustamise juhised:

- 1) Kasutades steriilset süstalt, süstida aeglaselt vajalik kogus (nagu allpool märgitud) steriilset süstevett (ei ole pakendile lisatud) lüofiliseeritud Zercepac'i sisaldavasse viaali, suunates joa lüofilisaadile.

2) Lahustumise soodustamiseks pöörata viaali ettevaatlikult. MITTE LOKSUTADA!

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

Zercepac 60 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

60 mg viaali sisu lahustamisel 3,0 ml steriilses süstevees saadakse 3,1 ml lahust ühekordseks kasutamiseks, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi, pH-ga ligikaudu 6,0. 8%-line lahuse liig viaalis kindlustab, et igast viaalist saab 60 mg annuse.

Zercepac 150 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

150 mg viaali sisu lahustamisel 7,2 ml steriilses süstevees saadakse 7,5 ml lahust ühekordseks kasutamiseks, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi, pH-ga ligikaudu 6,0. 5%-line lahuse liig viaalis kindlustab, et igast viaalist saab 150 mg annuse.

Zercepac 420 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

420 mg viaali sisu lahustamisel 20,0 ml steriilses süstevees saadakse 20,6 ml lahust ühekordseks kasutamiseks, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi, pH-ga ligikaudu 6,0. 3%-line lahuse liig viaalis kindlustab, et igast viaalist saab 420 mg annuse.

Zercepac'i tuleb lahustamise ajal käsitseda ettevaatlikult. Liigne vahutekitamine lahustamisel või valmistatud lahuse raputamine võib raskendada vajaliku koguse väljatõmbamist viaalist. Valmistatud lahus: mitte lasta külmuda.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse aseptilise lahjendamise juhised

Arvutage vajalik lahuse kogus:

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

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

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

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

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

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

Sobimatust Zercepac'i ja polüetüleen- või polüpropüleenkottide vahel ei ole täheldatud.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6^a planta
08039 Barcelona
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Zercepac 60 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

EU/1/20/1456/002

Zercepac 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

EU/1/20/1456/001

Zercepac 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

EU/1/20/1456/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. juuli 2020

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 4. aprill 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

II LISA

- A. BIOLOOGILISTE TOIMEAINETE TOOTJAD JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISTE TOIMEAINETE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Bioloogiliste toimeainete tootjate nimi ja aadress

Shanghai Henlius Biologics Co., Ltd. (Songjiang 1 site)
Building No.1, No. 182, Wenjun Road, Songjiang, Shanghai,
Hiina

Shanghai Henlius Biopharmaceutical Co., Ltd.
Building D, 1289 Yishan Road
Shanghai
Hiina

Intas Pharmaceuticals Limited
(Biopharma Division)
Plot No. 423/P/A
Sarkhej - Bavla Highway,
Moraiya (Village), Sanand (Taluka),
Ahmedabad - 382213, Gujarat, India

Ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o
ul Lutomska 50, 95-200 Pabianice
Poola

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**

Zercepac 60 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

trastuzumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 60 mg trastuzumabi. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml kontsentraati 21 mg trastuzumabi.

3. ABIAINED

Samuti sisaldab L–histidiinvesinikkloriidmonohüdraati, L–histidiini, polüsorbaat 20, α , α –trehaloosdihüdraati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6ª planta
08039 Barcelona
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/20/1456/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Zercepac 60 mg kontsentraadi pulber
trastuzumabum

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Accord

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

Zercepac 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

trastuzumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Samuti sisaldab L–histidiinvesinikkloriidmonohüdraati, L–histidiini, polüsorbaat 20, α , α –trehaloosdihüdraati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6ª planta
08039 Barcelona
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/20/1456/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

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

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Zercepac 150 mg kontsentraadi pulber
trastuzumabum

Intravenoosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Accord

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

Zercepac 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

trastuzumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Samuti sisaldab L–histidiinvesinikkloriidmonohüdraati, L–histidiini, polüsorbaat 20, α , α –trehaloosdihüdraati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6ª planta
08039 Barcelona
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/20/1456/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Zercepac 420 mg kontsentraadi pulber
trastuzumabum

Intravenoosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Accord

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Zercepac 60 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber **Zercepac 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber** **Zercepac 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber** trastuzumab

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

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Zercepac ja milleks seda kasutatakse

Zercepac 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. Zercepac'i seondumisel HER2-ga nende rakkude kasv peatub ning rakud surevad.

Arst võib määrata Zercepac'i rinnavähi ja maovähi raviks juhul, kui:

- teil on varajases staadiumis rinnavähk, mille HER2-ks nimetatud valgu sisaldus on suur.
- teil on metastaatiline rinnavähk (rinnavähk, mis on levinud algkoldest kaugemale) kõrge HER2 tasemega. Zercepac'i võidakse määrata kombinatsioonis keemiaravi preparaatide paklitakseeli või dotsetakseeliga metastaatiline rinnavähi esmavaliku ravina või üksinda, kui teised raviskeemid ei ole olnud edukad. Samuti kasutatakse seda kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriteks nimetatud ravimitega patsientidel, kellel on kõrge HER2 tase ja hormoonretseptor-positiivne metastaatiline rinnavähk (vähk, mis on tundlik naissuguhormoonide suhtes).
- teil on metastaatiline maovähk kõrge HER2 tasemega, kus seda kasutatakse kombinatsioonis teiste vähiravimite kapetsitabiini või 5-fluorouratsiili ja tsisplatiiniga.

2. Mida on vaja teada enne Zercepac'i manustamist

Zercepac'i ei tohi kasutada

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Arst kontrollib teie ravi väga hoolikalt.

Südamekontroll

Ravi ainult Zercepac'iga 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 Zercepac'iga (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 Zercepac'iga ravi lõpetamine.

Enne Zercepac'i 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 Zercepac'iga ravi ajal.
- teil esineb hingeldust, eriti kui te kasutate praegu taksaani. Zercepac võib põhjustada hingamisraskust, eriti ravi alguses. See võib olla tõsisem, kui teil juba esineb hingeldust. Zercepac'i manustamisega seoses on väga harva esinenud surmajuhtumeid patsientide seas, kellel esines tõsiseid hingamishäireid enne ravi alustamist.
- te olete kunagi saanud mõnda muud vähiravi.

Kui te saate Zercepac'i koos teiste vähiraviks kasutatavate ravimitega, nagu paklitakseeli, dotsetakseeli, aromataasi inhibiitori, kapetsitabiini, 5-fluorouratsiili või tsisplatiiniga, peate lugema ka nende ravimite pakendi infolehti.

Lapsed ja noorukid

Zercepac'i ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 18 aasta.

Muud ravimid ja Zercepac

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

Zercepac'i täielikuks eritumiseks organismist võib kuluda kuni 7 kuud. Seetõttu peate ükskõik millise uue ravimi võtmisel kuni 7 kuu jooksul pärast ravi lõppu Zercepac'iga teavitama oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde.

Rasedus ja imetamine

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

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

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Naatrium

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

Polüsorbaat 20

Zercepac sisaldab 0,24 mg polüsorbaat 20 ühes 60 mg viaalis, mis vastab 0,08 mg/ml (pärast lahustamist 0,3 ml steriilses süstevees).

Zercepac sisaldab 0,6 mg polüsorbaat 20 ühes 150 mg viaalis, mis vastab 0,083 mg/ml (pärast lahustamist 7,2 ml steriilses süstevees).

Zercepac sisaldab 1,7 mg polüsorbaat 20 ühes 420 mg viaalis, mis vastab 0,085 mg/ml (pärast lahustamist 20,0 ml steriilses süstevees).

Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Zercepac'i manustatakse

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

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

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

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

Kui te lõpetate Zercepac'i kasutamise

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

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Tõsised kõrvaltoimed

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

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

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

Mistahes tõsiste kõrvaltoimete ajal Zercepac'iga 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 (turse, punetus, soojustunne ja valu) ning südame rütmihäired. Selle tagajärjel võivad ilmnedagi sellised sümptomid, nagu õhupuudus (ka öösel), kõha, käte või jalgade turse (vedelikupeetus), südamepekslemine (ebaregulaarne südametegevus) (vt lõik 2 „Südamekontroll“).

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

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

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

Teised kõrvaltoimed

Väga sagedased kõrvaltoimed: võivad tekkida enam kui ühel inimesel kümnest:

- infektsioonid
- kõhulahtisus
- kõhukinnisus
- kõrvetised (düspepsia)

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

Sagedased kõrvaltoimed: võivad tekkida kuni ühel inimesel kümnest:

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

- kopsuhäired
- seljavalu
- kaelavalu
- luuvalu
- akne
- jalakrambid

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed: võivad tekkida kuni ühel inimesel sajast:

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

Harvaesinevad kõrvaltoimed: võivad tekkida kuni ühel inimesel tuhandest:

- kollasus
- anafülaktilised reaktsioonid

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel:

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

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

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

Kõrvaltoimetest teatamine

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

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zercepac'i säilitada

Zercepac'i säilitavad tervishoiutöötajad haiglas või kliinikus.

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Avamata viaal: hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
- Manustamiskõlblikuks muudetud lahus: mitte lasta külmuda.
- Infusioonilahused tuleb ära kasutada kohe pärast lahjendamist. Kui lahust ei kasutata kohe, vastutab kasutamiseelsete säilitamistingimuste ja -aja eest kasutaja.
- Ärge kasutage Zercepac'i, kui täheldate enne manustamist lahuses võõrosakesi või lahuse värvuse muutust.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zercepac sisaldab

- Toimeaine on trastuzumab. Üks viaal sisaldab kas:
 - 60 mg trastuzumabi, mis tuleb lahustada 3,0 ml steriilses süstevees või
 - 150 mg trastuzumabi, mis tuleb lahustada 7,2 ml steriilses süstevees või
 - 420 mg trastuzumabi, mis tuleb lahustada 20,0 ml steriilses süstevees.

Saadud lahus sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi.

- Teised abiained on histidiinveinikkloriidmonohüdraat, histidiin, α , α -trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 20 (E432) (vt lõik 2 „Polüsorbaat 20“).

Kuidas Zercepac välja näeb ja pakendi sisu

Zercepac on pulber infusioonilahuse kontsentradi valmistamiseks, mis on kummikorgiga klaasviaalis, mis sisaldab 60 mg või 150 mg või 420 mg trastuzumabi. Pulber on valge kuni kahvatukollane. Iga karp sisaldab 1 viaali pulbriga.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6^a planta
08039 Barcelona
Hispaania

Tootja

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o
ul Lutomska 50, 95-200 Pabianice
Poola

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL
/ NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.

Tel: +30 210 7488 821

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA>

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

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

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

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

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

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

Steriilse süsteveega (ei ole lisatud pakendile) aseptiliselt manustamiskõlblikuks muudetud Zercepac'i pulber on temperatuuril 2 °C...8 °C keemilis-füüsikaliselt stabiilne kuni 48 tundi, lahusel mitte lasta külmuda.

Pärast aseptilist lahjendamist 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust sisaldavates polüetüleen- või polüpropüleenkottides, on Zercepac'i keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud kuni 84 päeva jooskul temperatuuril 2 °C...8 °C, 7 päeva jooskul temperatuuril 23 °C...27 °C ja 24 tunni jooksul temperatuuril 30 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb Zercepac'i infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja, välja arvatud juhul, kui lahjendamine/manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Aseptiline ettevalmistus, käsitlemine ja säilitamine:

Infusiooni ettevalmistus:

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

Aseptilise lahustamise juhised:

1) Kasutades steriilset süstalt, süstida aeglaselt vajalik kogus (nagu allpool märgitud) steriilset süstevett (ei ole pakendile lisatud) lüofiliseeritud Zercepac'i sisaldavasse viaali, suunates joa lüofilisaadile. Tuleb vältida teiste lahustite kasutamist.

2) Lahustumise soodustamiseks pöörata viaali ettevaatlikult. MITTE LOKSUTADA!

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

Zercepac 60 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

60 mg viaali sisu lahustamisel 3,0 ml steriilses süstevees saadakse 3,1 ml lahust ühekordseks kasutamiseks, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi, pH-ga ligikaudu 6,0. 8%-line lahuse liig viaalis kindlustab, et igast viaalist saab 60 mg annuse.

Zercepac 150 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

150 mg viaali sisu lahustamisel 7,2 ml steriilses süstevees saadakse 7,5 ml lahust ühekordseks kasutamiseks, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi, pH-ga ligikaudu 6,0. 5%-line lahuse liig viaalis kindlustab, et igast viaalist saab 150 mg annuse.

Zercepac 420 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

420 mg viaali sisu lahustamisel 20,0 ml steriilses süstevees saadakse 20,6 ml lahust ühekordseks kasutamiseks, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi, pH-ga ligikaudu 6,0. 3%-line lahuse liig viaalis kindlustab, et igast viaalist saab 420 mg annuse.

Zercepac'i tuleb lahustamise ajal käsitseda ettevaatlikult. Liigne vahutekitamine lahustamisel või valmistatud lahuse raputamine võib raskendada vajaliku koguse väljatõmbamist viaalist.

Valmistatud lahuse aseptilise lahjendamise juhised

Arvutage vajalik lahuse kogus:

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

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

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

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

Vajalik kogus lahust tõmmatakse viaalist välja kasutades steriilset nõela ja süstalt ning lisatakse polüetüleenist või polüpropüleenist infusioonikotti, mis sisaldab 250 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidilahust. Glükoosi sisaldavaid lahuseid ei tohi kasutada. Lahuste segunemiseks tuleb kotti pöörata ettevaatlikult, et ei tekiks vahtu. Parenteraalseid lahuseid tuleb enne kasutamist osakeste ja värvimuutuse suhtes visuaalselt kontrollida.