

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

KANJINTI 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
KANJINTI 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

KANJINTI 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

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

KANJINTI 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

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

KANJINTI valmislahus sisaldab 21 mg/ml trastuzumabi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

Valge kuni kahvatukollane lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rinnanäärmevähk

Metastaatilise rinnanäärmevähk

KANJINTI on näidustatud HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähi (MRV) raviks täiskasvanutele:

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

- kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga hormoonretseptor-positiivsetele MRV-ga menopausi järgses eas patsientidele, kellele ei ole varem trastuzumabi manustatud.

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk

KANJINTI on näidustatud HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähi (VSRV) raviks täiskasvanutele:

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

KANJINTI't tuleb kasutada ainult metastaatilise või varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel, kelle kasvajal esineb HER2 üleekspressioon või HER2 geeni amplifikatsioon, mis on kindlaks määratud täpse ja valideeritud analüüsiga (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Metastaatiline maovähk

KANJINTI 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.

KANJINTI't tuleb kasutada ainult metastaatilise maovähiga (MMV) patsientidel, kelle kasvajal esineb HER2 üleekspressioon, mida määratletakse kui IHC 2+ 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). KANJINTI'ga võib ravi alustada ainult tsütotoksilise kemoterapia läbiviimise kogemustega arst (vt lõik 4.4) ja seda tohib manustada ainult tervishoiutöötaja.

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

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

Annustamine

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Kolmenädalaste intervallidega raviskeem

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

Iganädalane raviskeem

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

Manustamine kombinatsioonis paklitakseeli või dotsetakseeliga

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

Manustamine kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga

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

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk

Kolmenädalaste intervallidega ja iganädalane raviskeem

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

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

Vt lõik 5.1 Kemoterapiaga kombineeritud annustamine.

Metastaatiline maovähk

Kolmenädalaste intervallidega raviskeem

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

Rinnanäärmevähk ja maovähk

Ravi kestus

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

Annuse vähendamine

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

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

Hilinenud annused

Kui KANJINTI 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 tsükli. Järgnevad säilitusannused tuleb manustada 7 päeva või 21 päeva pärast vastavalt iganädalase või kolmenädalaste intervallidega raviskeemi puhul.

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

Patsientide erirühmad

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

Lapsed

Puudub trastuzumabi asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

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

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

KANJINTI intravenoosse ravimvormi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

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

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

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

Kardiaalne düsfunktsioon

Üldised kaalutlused

KANJINTI'ga ravitud patsientidel on suurem risk kongestiivse südamepuudulikkuse (*New York Heart Association* e 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, kongestiivne südamepuudulikkus, LVEF < 55%, kõrgem vanus) patsientide ravimisel.

Kõik KANJINTI'ga ravi kandidaadid, eriti eelnevalt antratsükliini ja tsüklofosfamiidi saanud patsiendid peavad enne ravi läbima põhjalikud südameuuringud (sh anamnees, kehaline läbivaatus, elektrokardiogramm(EKG), ehkardiogramm 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 KANJINTI viimasest manustamisest. Enne otsuse tegemist, kas alustada ravi KANJINTI'ga, tuleb põhjalikult kaaluda kasu ja riski suhet.

Kõikide olemasolevate andmete populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal võib trastuzumab vereringes püsida kuni 7 kuud pärast KANJINTI'ga ravi lõpetamist (vt lõik 5.2). Patsientidel, kes saavad antratsükliini pärast KANJINTI ärajätmist, võib olla suurem risk kardialse düsfunktsiooni tekkeks. Võimalusel peavad arstid hoiduma antratsükliinil baseeruvast ravist kuni 7 kuud pärast KANJINTI ärajätmist. Antratsükliinide kasutamise korral tuleb hoolikalt jälgida patsiendi südametegevust (vt allpool).

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

Patsientidel, kellel tekib kardialne düsfunktsioon, ei ole trastuzumabiga ravi jätkamise või taasalustamise ohutust prospektiivselt uuritud. Kui LVEF langeb ≥ 10 protsendipunkti võrra algväärtusest JA allapoole 50%, tuleb ravi jätkata ja korrata LVEF mõõtmist ligikaudu 3 nädala jooksul. Kui LVEF ei ole paranenud või on veel langenud või on tekkinud sümptomaatiline kongestiivne südamepuudulikkus, tuleb tõsiselt kaaluda KANJINTI'ga 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 KANJINTI'ga ravi ajal kujuneb sümptomaatiline südamepuudulikkus, tuleb seda ravida südamepuudulikkuse standardravimitega. Enamus patsiente, kellel kesketes uuringutes tekkis kongestiivne südamepuudulikkus või asümptomaatiline kardialne düsfunktsioon, paranes kongestiivse südamepuudulikkuse standardraviga, mis sisaldas angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorit või angiotensiini retseptorite blokaatorit (ARB) ja beetablokaatorit. Enamus kardiaalsete sümptomitega patsiente, kellel trastuzumabi ravi kliiniliselt toimis, jätkasid ravi ilma lisanduvate kardiaalsete kõrvaltoimeteta.

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Metastaatilise rinnanäärmevähi korral ei tohi KANJINTI't ja antratsükliini samaaegselt manustada.

Metastaatilise rinnanäärmevähiga patsiendid, kes on eelnevalt saanud antratsükliine, on KANJINTI'ga ravi ajal samuti ohustatud kardiaalse düsfunktsiooni tekkest, kuigi risk on väiksem kui KANJINTI 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 KANJINTI viimasest manustamisest. Antratsükliini sisaldavat kemoterapiat saavate patsientide puhul on soovitatav edasine kontroll, mis peaks toimuma kord aastas kuni 5 aastat pärast KANJINTI viimast manustamist või kauem, kui täheldatakse vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni jätkuvat vähenemist.

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

Adjuvantravi

Adjuvantravina ei tohi KANJINTI't ja antratsükliine samaaegselt manustada.

Varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel täheldati sümptomaatiliste ja asümptomaatiliste südamehäirete esinemissageduse suurenemist trastuzumabi manustamisel pärast antratsükliini sisaldavat kemoterapiat võrreldes antratsükliini mittesisaldava dotsetakseeli ja karboplatiini raviskeemi manustamisega. See oli enam väljendunud juhul, kui trastuzumabi manustati samal ajal taksaanidega võrreldes taksaanide järjestikuse manustamisega. Vaatamata kasutatud raviskeemile tekkis enamik sümptomaatilisi südamehäireid esimese 18 kuu jooksul. Ühes kolmest läbi viidud kesksest uuringust (BCIRG 006), mille järelkontroll kestis keskmiselt 5,5 aastat, täheldati sümptomaatiliste südame- või vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni häirete kumulatiivse esinemissageduse pidevat suurenemist kuni 2,37% patsientidel, kellele manustati trastuzumabi samal ajal taksaaniga pärast antratsükliinravi, võrreldes ligikaudu 1%-ga kahes võrdlusrühmas (antratsükliin plus tsüklofosfamiid, millele järgnes taksaan, ning taksaan, karboplatiin ja trastuzumab).

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

Neoadjuvant-adjuvantravi

Varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel, kes on sobivad saama neoadjuvant-adjuvantravi, tohib KANJINTI't koos antratsükliinidega kasutada ainult patsientidel, kes ei ole varem kemoterapiat saanud, ning ainult koos väikeseannuseliste antratsükliini raviskeemidega (st maksimaalsed kumulatiivsed annused on doksorubitsiinil 180 mg/m² või epirubitsiinil 360 mg/m²).

Kui patsient on saanud neoadjuvantravina samaaegselt väikeses annuses antratsükliinide täieliku ravikuuri ja KANJINTI't, ei tohi pärast operatsiooni manustada täiendavat tsütotoksilist kemoterapiat. Teistes olukordades tehakse otsus täiendava tsütotoksilise kemoterapia vajaduse kohta individuaalsete tegurite alusel.

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

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

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

Keskkes uuringus BO2227 manustati trastuzumabi koos neoadjuvantse kemoteraapiaga, mis sisaldas nelja tsükli epirubiitsiini (kumulatiivne annus 300 mg/m²); keskmiselt enam kui 70 kuud kestnud järelkontrolli järgselt oli südamepuudulikkus/kongestiivse südamepuudulikkuse esinemissagedus trastuzumabi intravenoosse ravi rühmas 0,3%.

Kliiniline kogemus üle 65-aastastel patsientidel on piiratud.

Infusiooniga seotud reaktsioonid ja ülitundlikkus

Kirjeldatakse tõsiseid trastuzumabi infusiooniga seotud reaktsioone, sealhulgas düspnoe, hüpotensioon, vilistav hingamine, hüpertensioon, bronhospasm, supraventrikulaarne tahhüarütmia, vere hapnikusaturatsiooni vähenemine, anafülaksia, respiratoorne distress, urtikaaria ja angioödem (vt lõik 4.8). Nende reaktsioonide tekkeriski vähendamiseks võib kasutada premedikatsiooni. Enamus selliseid reaktsioone tekib esimese infusiooni ajal või 2,5 tunni jooksul infusiooni algusest. Infusioonireaktsiooni ilmnemisel tuleb infusioon katkestada või infusiooni kiirust alandada ning patsienti jälgida kuni kõikide täheldatud sümptomite kadumiseni (vt lõik 4.2). Nende sümptomite raviks võib manustada valuvaigistit/antipüreetikumi (nt meperidiin või paratsetamool) või antihistamiinikumi (nt difenhüdramiin). Enamusel patsientidest sümptomid kadusid ning nad said järgnevat trastuzumabi infusioone. Tõsised reaktsioonid on edukalt ravitavad toetavate meetmetega nagu hapnik, beeta-agonistid 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 KANJINTI'ga ravida (vt lõik 4.3).

Kirjeldatakse 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 turuletulekujärgselt on kirjeldatud raskeid pulmonaalseid reaktsioone (vt lõik 4.8). Need reaktsioonid on mõnikord lõppenud surmaga. Lisaks on teatatud üksikutest interstitsiaalse kopsuhaiguse, sh kopsuinfiltraatide, ägeda respiratoorse distressi sündroomi, pneumoonia, pneumoniidi, pleuraefusiooni, respiratoorse distressi, ägeda kopsuturse ja hingamispuudulikkuse juhtudest. Interstitsiaalse kopsuhaigusega seotud riskifaktorite hulka kuulub muu eelnev või samaaegne interstitsiaalse kopsuhaigusega teadaolevalt seotud kasvavastane ravi, nagu taksaanid, gemtasiin, vinorelbiiin ja kiiritusravi. Need võivad esineda infusioonireaktsiooni osana või olla hilise tekkega. Risk pulmonaalse reaktsiooni tekkeks on suurenenud patsientidel, kellel esineb rahuoleku düspnoe kaugelearenenud kasvajalise haiguse või kaasuvate haiguste tõttu. Seetõttu ei tohi selliseid patsiente KANJINTI'ga ravida (vt lõik 4.3). Ettevaatlik peab olema pneumoniidi tekke suhtes, eriti samaaegselt taksaaniga ravitavatel patsientidel.

Naatrium

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Trastuzumabi toime teiste antineoplastiliste ainete farmakokineetikale

HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga naistel läbi viidud uuringutest BO15935 ja M77004 saadud farmakokineetilised andmed näitasid, et paklitakseeli ja doksorubitsiini (ning nende põhimetaboliitide 6- α -hüdroksüülpaklitakseeli, POH ja doksorubitsinooli, DOL) süsteemne saadavus ei muutunud trastuzumabi toimel (intravenoosne küllastusannus 8 mg/kg või 4 mg/kg, millele järgneb intravenoosne manustamine vastavalt 6 mg/kg 3-nädalaste intervallidega või 2 mg/kg iga nädal). Samas võib trastuzumabi toimel suurenda ühe doksorubitsiini metaboliidi (7-deoksü-13-dihüdro-dokso-*rubitsinooli*, D7D) üldine süsteemne saadavus. D7D bioaktiivsus ja selle metaboliidi sisalduse tõusu kliiniline mõju oli ebaselge.

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

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

Antineoplastiliste ainete toime trastuzumabi farmakokineetikale

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

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

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

Anastrosooli samaaegne manustamine ei mõjutanud trastuzumabi farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasedumisvastased vahendid

Fertiilses eas naistele tuleb soovitada kasutada efektiivseid rasedumisvastaseid vahendeid ravi ajal KANJINTI'ga ja 7 kuud pärast ravi lõppu (vt lõik 5.2).

Rasedus

Reproduktsooniuringud on läbi viidud ahvidega, kellele manustati kuni 25 korda suuremaid annuseid kui inimestel kasutatavad iganädalased trastuzumabi intravenoosse ravimvormi säilitusannused 2 mg/kg. Uuringutes ei ilmnenud mingeid viiteid viljakuse pärssimisele või lootekahjustuste tekkele. Uuriti trastuzumabi tungimist läbi platsentaarbarjääri loote arengu 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 KANJINTI kasutamisest raseduse ajal hoiduda, välja arvatud juhul, kui ravist oodatav kasu emale ületab võimaliku riski lootele.

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

Imetamine

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

Fertiilsus

Puuduvad andmed fertiilsuse kohta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Trastuzumab mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet (vt lõik 4.8). Ravi ajal KANJINTI'ga võib esineda peeringlust ja unisust (vt lõik 4.8). Infusiooniga seotud sümptomitega (vt lõik 4.4) patsientidele tuleb siiski 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 keskses kliinilistes uuringutes ja müügiloa saamise järgselt.

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

Tabel 1. Keskses kliinilistes uuringutes (N = 8386) ja turustamisjärgselt intravenoosse trastuzumabi monoterapiiana või kombinatsioonis kemoterapiiaga kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed

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

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Väga sage
	Ärevus	Sage
	Depressioon	Sage
Närvisüsteemi häired	¹ Treemor	Väga sage
	Pearinglus	Väga sage
	Peavalu	Väga sage
	Paresteesia	Väga sage
	Maitsehäire	Väga sage
	Perifeerne neuropaatia	Sage
	Hüpertoonia	Sage
	Somnolentsus	Sage
Silma kahjustused	Konjunktiviit	Väga sage
	Suurenenud pisaraeritus	Väga sage
	Kuivsilmsus	Sage
	Papillödeem	Teadmata
	Võrkkesta verevalum	Teadmata
Kõrva ja labürindi kahjustused	Kurtus	Aeg-ajalt
Südame häired	¹ Vererõhu langus	Väga sage
	¹ Vererõhu tõus	Väga sage
	¹ Ebakorrapärane südametegevus	Väga sage
	¹ Laperdus	Väga sage
	Väljutusfraktsiooni vähenemine*	Väga sage
	⁺ Südamepuudulikkus (kongestiivne)	Sage
	⁺¹ Supraventrikulaarne tahhüarütmia	Sage
	Kardiomiopaatia	Sage
	¹ Südamepekslemine	Sage
	Perikardi efusioon	Aeg-ajalt
	Kardiogeenne šokk	Teadmata
	Galopprütmi esinemine	Teadmata
	Vaskulaarsed häired	Kuumahood
⁺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 vähenemine	Teadmata

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
	Kõriturse	Teadmata
	Ortopnoe	Teadmata
	Kopsuturse	Teadmata
	Interstitsiaalne kopsuhaigus	Teadmata
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage
	Oksendamine	Väga sage
	Iiveldus	Väga sage
	¹ Huulte turse	Väga sage
	Kõhuvalu	Väga sage
	Düspepsia	Väga sage
	Kõhukinnisus	Väga sage
	Stomatiit	Väga sage
	Hemorroidid	Sage
	Suukuivus	Sage
Maksa ja sapiteede häired	Hepatotsellulaarne kahjustus	Sage
	Hepatiit	Sage
	Maksa hellus	Sage
	Ikterus	Harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Erüteem	Väga sage
	Lööve	Väga sage
	¹ Näo turse	Väga sage
	Alopeetsia	Väga sage
	Küünekahjustus	Väga sage
	Palmoplantaarne erütrodüesteesia 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
	Glomerulonefropaatia	Teadmata
	Neerupuudulikkus	Teadmata

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid	Oligohüdrarnion	Teadmata
	Neerude hüpoplaasia	Teadmata
	Kopsude hüpoplaasia	Teadmata
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Rinnapõletik/mastiit	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia	Väga sage
	Rindkerevalu	Väga sage
	Külmavärinad	Väga sage
	Väsimus	Väga sage
	Gripitaolised sümptomid	Väga sage
	Infusiooniga seotud reaktsioon	Väga sage
	Valu	Väga sage
	Palavik	Väga sage
	Limaskestapõletik	Väga sage
	Perifeersed tursed	Väga sage
	Halb enesetunne	Sage
	Tursed	Sage
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Kontusioon	Sage

⁺ Tähistab kõrvaltoimeid, millest on teatatud seoses surmlõppega.

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

* Tähteldatud kombineerimisel taksaanidega pärast ravi antratsükliinidega.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kardiaalne düsfunktsioon

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

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

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

Tõsise kongestiivse südamepuudulikkuse pöördumist (defineeritud kui vähemalt kahe järjestikuse LVEF väärtus $\geq 50\%$ pärast viimast episoodi) täheldati 71,4% trastuzumabiga ravitud patsientidest. Kerge sümptomaatilise ja asümptomaatilise vasaku vatsakese düsfunktsiooni pöördumist näidati 79,5% patsientidest. Ligikaudu 17% kardiaalse düsfunktsiooniga seotud juhtumitest ilmnisid pärast trastuzumabiga ravi lõppu.

Intravenoosse trastuzumabi keskses metastaatilise haiguse uuringutes jäi kardialse düsfunktsiooni esinemissagedus vahemikku 9...12%, kui seda kombineeriti paklitakseeliga, võrreldes 1...4%-ga ainult paklitakseeli puhul. Monoteraapia puhul oli esinemissagedus 6...9%. Kardialse düsfunktsiooni suurimat esinemissagedust täheldati patsientidel, kes said trastuzumabi koos antratsükliini/tsüklofosfamiidiga (27%), ning see oli märkimisväärselt suurem kui ainult antratsükliini/tsüklofosfamiidi puhul (7...10%). Järgnevas südamefunktsiooni prospektiivse jälgimise uuringus oli sümptomaatilise kongestiivse südamepuudulikkuse esinemissagedus trastuzumabi ja dotsetakseeli saanud patsientidel 2,2% võrreldes 0%-ga ainult dotsetakseeli puhul. Enamik patsiente (79%), kellel tekkis nendes uuringutes kardialne düsfunktsioon, paranes pärast südamepuudulikkuse standardravi saamist.

Infusiooniga seotud reaktsioonid, allergilist laadi reaktsioonid ja ülitundlikkus

Metastaatilise haiguse korral tekib hinnanguliselt mingit tüüpi infusiooniga seotud reaktsioon ligikaudu 40% 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 vähenemine, respiratoorne distress, lööve, iiveldus, oksendamine ja peavalu (vt lõik 4.4). Erineva raskusega infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus erines uuringute vahel sõltuvalt näidustusest, andmete kogumise metoodikast ja sellest, kas trastuzumabi manustati koos kemoteraapiaga või monoteraapiana.

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

Hematotoksilisus

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

Pulmonaalsed kõrvaltoimed

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

Üksikasjalikud andmed riski minimeerimise meetmete kohta, mis on kooskõlas EL-i riskijuhtimise plaaniga, on toodud lõigus 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“.

Immunogeensus

Varajases staadiumis rinnanäärmevähi neoadjuvant-adjuvant uuringus (BO22227), mille jälgimisperiood oli enam kui 70 kuud tekkisid trastuzumabi vastased antikehad 10,1% (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. Trastuzumabivastaste antikehade esinemine ei mõjutanud ebasoodsalt trastuzumabi intravenoosse ravimvormi farmakokineetikat, efektiivsust (määrati patoloogilise täieliku ravivastuse, [pCR] järgi ning sündmustevaba elulemust EFS) ega ohutust (määrati manustamisega seotud kõrvaltoimete esinemise järgi).

Puuduvad immunogeensususe andmed trastuzumabi 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 (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakasvust ja immunomoduleerivad ained, kasvajakasvust ained, monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid, ATC-kood: L01FD01.

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

Trastuzumab on rekombinantne inimesele omaseks muudetud IgG1-tüüpi monoklonaalne antikeha inimese epidermaalse kasvufaktori retseptori 2 (HER2) vastu. HER2 üleekspressioon on täheldatav 20...30% primaarse rinnanäärmevähi juhtudel. HER2-positiivsuse sageduse uuringud maovähi korral, mis kasutasid immunohistokeemilist (IHC) ja fluorestsents *in situ* hübriidatsiooni (FISH) või kromogeenset *in situ* hübriidatsiooni (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 domeeni jukstamembraani regioon. Trastuzumabi seondumine HER2-ga inhibeerib ligandist sõltumatuid HER2 signaaliradasid ja takistab tema ekstratsellulaarse domeeni, mis on HER2 aktivatsioonimehhanism, proteolüütilist lõhustamist. Selle tulemusena inhibeeris trastuzumab nii *in vitro* uuringutes kui ka loomkatsetes HER2 üleekspressiooniga inimese kasvajakude proliferatsiooni. Lisaks on trastuzumab antikeha-sõltuva rakulise tsütotoksilisuse tugevaks mediaatoriks. *In vitro* tõestati, et trastuzumabi poolt vahendatud antikeha-sõltuv rakuline tsütotoksilisus toimib eelistatult HER2 üleekspressiooniga kasvajakude suhtes võrreldes kasvajakudega, kus HER2 üleekspressioon puudub.

HER2 üleekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni määramine

HER2 üleekspressiooni või HER2 geeni amplifikatsiooni määramine rinnanäärmevähi korral
KANJINTI't tuleks 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 kasvajakõikudel immunohistokeemilisel (IHC) meetodil (vt lõik 4.4). HER2 geeni amplifikatsiooni tuleb määrata fikseeritud kasvajakõikudel fluorestsents *in situ* hübriidatsiooni (FISH) või kromogeense *in situ* hübriidatsiooni (CISH) meetodil. KANJINTI'ga 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, mis on võimeline tagama määramisprotseduuride validatsiooni.

Soovitav punktisüsteem IHC vastuse hindamiseks on toodud tabelis 2:

Tabel 2. Soovitav punktisüsteem IHC vastuse hindamiseks rinnavähi korral

Punktid	Värvuse muutuse kirjeldus	HER2 üleekspressiooni hindamine
0	Värvuse muutust ei ole või esineb membraani värvuse muutus < 10% kasvajakudest	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% kasvajakudest	Ebakindel
3+	Tugev täielik membraani värvuse muutus > 10% kasvajakudest	Positiivne

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

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

Põhjalikud juhised analüüsi läbiviimise ja tõlgendamise kohta leiate valideeritud FISH ja CISH analüüside pakendi infolehtedest. Kehtida võivad ka HER2 testimise 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* hübriidatsiooni (*silver-enhanced in situ hybridization*, SISH) või FISH meetodit. Kasvaja histoloogia ja morfoloogia paralleelseks hindamiseks on siiski soovitatav kasutada SISH meetodit. Et tagada määramismeetodite validatsioon ning täpsete ja reprodutseeritavate tulemuste saamine, tuleb HER2 määramine läbi viia laboris, kus töötab vastava väljaõppe saanud personal. Täielikud juhised analüüsi teostamise ja tulemuste tõlgendamise kohta sisalduvad kasutatavate HER2 analüüsides kaasas olevas kasutusjuhendis.

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

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

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

Soovitav punktisüsteem IHC vastuse hindamiseks on toodud tabelis 3:

Tabel 3. Soovitav punktisüsteem IHC vastuse hindamiseks maovähi korral

Punktid	Operatsiooni käigus võetud proov - värvuse muutuse kirjeldus	Biopsia proov - värvuse muutuse kirjeldus	HER2 üleekspressiooni hindamine
0	Värvuse muutust ei ole või esineb membraani värvuse muutus < 10% rakkudest	Puudub värvuse muutus või membraani värvuse muutus kõikides kasvajakudedes	Negatiivne
1+	Nõrk/vaevalt märgatav membraani värvuse muutus \geq 10% kasvajakudest; 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 \geq 10% kasvajakudest	Kasvajakude kogumis nõrk kuni mõõdukas täielik, basolateraalne või lateraalne membraani värvuse muutus hoolimata värvunud kasvajakude protsendist	Ebakindel
3+	Tugev täielik, basolateraalne või lateraalne membraani värvuse muutus \geq 10% kasvajakudest	Kasvajakude kogumis tugev täielik, basolateraalne või lateraalne membraani värvuse muutus hoolimata värvunud kasvajakude protsendist	Positiivne

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Metastaatiline rinnanäärmevähk

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

Trastuzumabi kombineeritud ravi paklitakseeli või dotsetakseeliga on kasutatud ka rinnanäärmevähiga patsientidel, kes ei ole oma metastaatilise haiguse tõttu eelnevalt kemoteraapiat saanud. Eelnevalt antratsükliinil põhinevat adjuvantset kemoteraapiat saanud patsientidele manustati raviks paklitakseeli (175 mg/m² infusiooni teel 3 tunni jooksul) koos trastuzumabiga või ilma. Kesktes uuringus, kus dotsetakseeli (100 mg/m² infusiooni teel 1 tunni jooksul) manustati koos trastuzumabiga või ilma, oli 60% patsientidest eelnevalt saanud antratsükliinil põhinevat adjuvantset kemoteraapiat. Patsiente raviti trastuzumabiga kuni haiguse progresseerumiseni.

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

Patsientide sobivust suurematesse trastuzumabi monoteraapia ja trastuzumabi + paklitakseeli kliinilistesse uuringutesse kaasamiseks hinnati nende HER2 üleekspressiooni järgi. Testina kasutati fikseeritud rinnanäärmevähikoe immunohistokeemilist värvimist HER2 määramiseks, milleks kasutati hiire monoklonaalseid antikehi CB11 ja 4D5. Koed fikseeriti formaliinis või Bouin'i fiksaatoriga.

Kliinilise uuringu materjali hindamiseks kasutati kesklaboris skaalat 0 kuni 3+. Kaasati patsiendid, kellel kasutatud testis oli kasvajakude värvumise aste 2+ või 3+. Patsiente, kellel kasutatud testis oli kasvajakude värvumise aste 0 või 1+, ei kaasatud. Enam kui 70% 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* hübriidatsiooni (FISH). 87% sellesse uuringusse lülitunud patsientidest olid IHC 3+ kasvajaga ja 95% IHC 3+ kasvajaga ja/või FISH-positiivsed.

Iganädalane annustamine metastaatilise rinnanäärmevähi puhul

Tabelis 4 on toodud monoteeraapia ja kombinatsioonravi efektiivsuse tulemused.

Tabel 4. Monoteeraapia ja kombinatsioonravi uuringute efektiivsuse tulemused

Näitaja	Monoteeraapia	Kombinatsioonravi			
	Trastuzumab ¹ N = 172	Trastuzumab + paklitakseel ² N = 68	Paklitakseel ² N = 77	Trastuzumab + dotsetakseel ³ N = 92	Dotsetakseel ³ N = 94
Ravile allumine (95% CI)	18% (13...25)	49% (36...61)	17% (9...27)	61% (50...71)	34% (25...45)
Ravivastuse kestuse mediaan (kuudes) (95% CI)	9,1 (5,6...10,3)	8,3 (7,3...8,8)	4,6 (3,7...7,4)	11,7 (9,3...15,0)	5,7 (4,6...7,6)
AP mediaan (kuudes) (95% CI)	3,2 (2,6...3,5)	7,1 (6,2...12,0)	3,0 (2,0...4,4)	11,7 (9,2...13,5)	6,1 (5,4...7,2)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% CI)	16,4 (12,3...ne)	24,8 (18,6...33,7)	17,9 (11,2...23,8)	31,2 (27,3...40,8)	22,74 (19,1...30,8)

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

1. uuring H0649g: IHC3+ patsientide alamrühm

2. uuring H0648g: IHC3+ patsientide alamrühm

3. uuring M77001: täielik analüüsirühm (*intent-to-treat*), 24 kuu tulemused

Kombinatsioonravi trastuzumabi ja anastroooliga

Trastuzumabi on uuritud kombinatsioonis anastroooliga HER2 üleekspressiooniga, hormoonretseptor (st östrogeen-retseptor (ÖR) ja/või progesteron-retseptor (PR)) positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga menopausi järgses eas patsientidel esmavaliku ravis. Progressioonivaba elulemus kahekordistus trastuzumabi pluss anastroooli rühmas võrreldes anastroooli monoteeraapiaga (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 uuringurühmade vahel erinevusi ei täheldatud. Keskmine üldine elulemus pikenes kombinatsioonravi saanud patsientidel 4,6 kuud. Erinevus ei olnud statistiliselt oluline, kuid siiski läksid enam kui pooled anastroooli monoteeraapia rühma patsientidest pärast haiguse progresseerumist üle trastuzumabi sisaldavale raviskeemile.

Annustamine kolmenädalaste intervallidega metastaatilise rinnanäärmevähi puhul

Mittevõrdlevate monoteeraapia 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
Ravile allumine (95% CI)	24% (15...35)	27% (14...43)	59% (41...76)	73% (63...81)
Ravivastuse kestuse mediaan (kuudes) (vahemik)	10,1 (2,8...35,6)	7,9 (2,1...18,8)	10,5 (1,8...21)	13,4 (2,1...55,1)
AP mediaan (kuudes) (95% CI)	3,4 (2,8...4,1)	7,7 (4,2...8,3)	12,2 (6,2...ne)	13,6 (11...16)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% CI)	ne	ne	ne	47,3 (32...ne)

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

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

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

3. uuring BO15935

4. uuring MO16419

Haiguse progresseerumise paikmed

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

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk (adjuvantravi)

Varajases staadiumis rinnanäärmevähki defineeritakse kui mittemetastaseerunud primaarset invasiivset rinnanäärme kartsinoomi.

Trastuzumabi kasutamist adjuvantravina uuriti neljas suures mitmekeskuselises juhuslikustatud 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, kemoterapiat ja kiiritusravi (kui on kohaldatav). Lisaks tehti kahe aasta pikkuse trastuzumabiga ravi ja ühe aasta pikkuse trastuzumabiga ravi võrdlus. Trastuzumabi kasutama 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 kemoterapiat, peale selle hinnati NCCTG N9831 uuringus ka trastuzumabi lisamist järjestikku AC→P kemoterapiale HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel pärast operatsiooni.
- Uuringu BCIRG 006 eesmärk oli uurida trastuzumabiga ravi kombineerimist dotsetakseeliga kas pärast AC kemoterapiat või kombinatsioonis dotsetakseeli ja karboplatiiniga HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel pärast operatsiooni.

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

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

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

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

Tabel 6. Efektiivsuse tulemused uuringust BO16348

Näitaja	12-kuuline järelkontrolli mediaan*		8-aastane järelkontrolli mediaan**	
	Vaatlus N = 1693	Trastuzumab 1 aasta N = 1693	Vaatlus N = 1697***	Trastuzumab 1 aasta N = 1702***
Haigusvaba elulemus				
- 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>hazard ratio</i> , HR) <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 täitis ettemääratud statistilist piiri.

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

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

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

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

Selles lõplikus analüüsis ei näidanud trastuzumabi ravi pikendamine 2 aastani lisakasu võrreldes 1-aastase raviga [haigusvaba elulemuse 2 aastat *versus* 1 aasta HR ravikavatsusega populatsioonis oli 0,99 (95% CI: 0,87...1,13), p-väärtus = 0,90 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 kemoterapiat.

Doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidi manustati samal ajal järgmiselt:

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

Paklitakseeli kombinatsioonis trastuzumabiga manustati järgmiselt:

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

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

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

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

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

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

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

Esmase tulemusnäitaja (haigusvaba elulemuse) puhul viis trastuzumabi lisamine paklitakseeli kemoterapiale haiguse retsidiveerumise riski 52% vähenemiseni. Riskitiheduste suhe on tõlgendatav absoluutseks kasuks, mis 3-aastase haigusvaba elulemuse puhul tähendab 11,8% erinevust (87,2% *versus* 75,4%) AC→PH (trastuzumabi) rühma 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 kontrollrühmas, viis trastuzumabi lisamine paklitakseeli kemoterapiale haiguse retsidiveerumise riski 52% vähenemiseni. Trastuzumabi lisamine paklitakseeli kemoterapiale viis ka surma riski 37% vähenemiseni.

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

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

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

Näitaja	AC→P (N = 2032)	AC→PH (N = 2031)	p-väärtus <i>versus</i> AC→P	Riski suhtarv <i>versus</i> AC→P (95% CI)
Surm (üldise elulemuse juhtum): 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 kemoterapiat (AC→DH) või kombinatsioonis dotsetakseeli ja karboplatiiniga (DCarbH).

Dotsetakseeli manustati järgmiselt:

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

või

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

millele järgnes:

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

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

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

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

Näitaja	AC→D (n = 1073)	AC→DH (n = 1074)	Riskitiheduste suhe vs. AC→D (95% CI) p-väärtus
Haigusvaba elulemus Patsientide arv	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001
Kaugmetastaasid Patsientide arv	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p < 0,0001
Surm (üldise elulemuse 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 riskitiheduste suhe tõlgendatav absoluutseks kasuks, mis 3-aastase haigusvaba elulemuse puhul tähendab 5,8-protsendipunktilist erinevust (86,7% versus 80,9%) AC→DH (trastuzumabi) rühma kasuks ja 4,6% list erinevust (85,5% versus 80,9%) DCarbH (trastuzumabi) rühma kasuks võrreldes AC→D'ga.

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

Lisaks tehti NSABP B-31/NCCTG N9831* ja BCIRG 006 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 BCIRG 006 kliiniliste uuringute kombineeritud analüüsi andmestiku uuriv *post hoc* analüüs, milles kombineeriti haigusvaba elulemuse sündmused ja sümptomaatilised kardiaalsete sündmused

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 ja NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Esmane tõhususanalüüs Haigusvaba elulemuse riskitiheduste suhted (95% CI) p-väärtus	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Pikaajalise järelkontrolli efektiivsusanalüüs** Haigusvaba elulemuse riskitiheduste suhted (95% CI) p-väärtus	0,61 (0,54; 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p = 0,0011
<i>Post hoc</i> uuriv analüüs koos haigusvaba elulemuse ja sümptomaatiliste kardiaalsete sündmustega Pikaajaline järelkontroll** Riskitiheduste suhted (95% CI)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

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

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

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

Varases staadiumis rinnanäärmevähk (neoadjuvant-adjuvantravi)

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

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

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 (ravi kestuse 1 aasta lõpuni viimiseks).

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

Tabel 12. Uuringu MO16432 efektiivsuse tulemused

Näitaja	Kemoterapia + trastuzumab (n = 115)	Ainult kemoterapia (n = 116)	
Tüsistustevaba 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 rühma kasuks arvutati 3-aastase tüsistustevaba elulemuse põhjal (65% versus 52%).

Metastaatiline maovähk

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

Kemoterapiat manustati järgmiselt:

- kapetsitabiin 1000 mg/m² suu kaudu kaks korda päevas 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/päevas intravenoosse püsiinfusioonina 5 päeva jooksul, manustatuna iga 3 nädala järel 6 tsükli (iga tsükli päevadel 1...5).

Kumbagi manustati koos:

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

Tabelis 13 on esitatud uuringu BO18225 efektiivsuse tulemuste kokkuvõtte.

Tabel 13. Uuringu BO18225 efektiivsuse tulemused

Näitaja	FP N = 290	FP+H N = 294	HR (95% CI)	p-väärtus
Üldise elulemuse mediaan kuudes	11,1	13,8	0,74 (0,60...0,91)	0,0046
Progressioonivaba elulemuse mediaan kuudes	5,5	6,7	0,71 (0,59...0,85)	0,0002

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

FP + H: fluoropürimidiin/tsisplatiin + trastuzumab

FP: fluoropürimidiin/tsisplatiin

^a Riskitiheduste suhe

Uuringusse värvati patsiendid, kes ei olnud eelnevalt saanud mao või mao-söögitoru ühenduskoha HER2-positiivse mitteopereeritava lokaalselt levinud või retsidiveerunud ja/või metastaatilise, kuratiivsele ravile allumatu adenokartsinoomi ravi. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus, mida defineeriti kui aega juhulikustamise päevast kuni mis tahes põhjusel tekkinud surma päevani. Analüüsi teostamise ajal oli surnud kokku 349 juhulikustatud patsienti: 182 patsienti (62,8%) kontrollrühmas ja 167 patsienti (56,8%) ravirühmas. 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 trastuzumabi lisati patsientide raviskeemi, kellel oli uuringueelselt ECOG sooritusvõime 2 [HR 0,96 (95% CI: 0,51...1,79)], mittemõõdetav [HR 1,78 (95% CI: 0,87...3,66)] ja lokaalselt kaugelearenenud haigus [HR 1,20 (95% CI: 0,29...4,97)].

Lapsed

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Trastuzumabi farmakokineetikat hinnati populatsiooni farmakokineetilise mudeli analüüsi põhjal, kus kasutati 1582 isikult saadud kombineeritud andmeid. Nende hulka kuulsid HER2-positiivse metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi, kaugelearenenud maovähi või teiste kasvajakasvatavate patsiendid ning terved vabatahtlikud, kes said 18-s I, II ja III faasi uuringus intravenoosselt manustatavat trastuzumabi. Trastuzumabi kontsentratsiooniaja profiili kirjeldas kahekambriine mudel paralleelse lineaarse ja mittelineaarse eliminatsiooniga tsentraalsest kambriist. Mittelineaarse eliminatsiooni tõttu suurenes kogukliirens kontsentratsiooni vähenemisel. Seetõttu ei saa tuletada trastuzumabi poolväärtusaja konstantset väärtust. $t_{1/2}$ väheneb kontsentratsiooni vähenemisel manustamisintervalli jooksul (vt tabel 16). Metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi patsientidel olid sarnased farmakokineetilised parameetrid (nt kliirens (CL), tsentraalne jaotusruumala (V_c)) ja populatsiooni prognoositud püsiva plasmakontsentratsiooni väärtused (C_{min} , C_{max} ja AUC). Lineaarne kliirens oli 0,136 l/päevas metastaatilise rinnanäärmevähi, 0,112 l/päevas varajases staadiumis rinnanäärmevähi ja 0,176 l/päevas kaugelearenenud maovähi puhul. Mittelineaarse eliminatsiooni parameeterväärtused olid 8,81 mg/päevas maksimaalse eliminatsiooni kiiruse (V_{max}) ja 8,92 µg/ml Michaelis-Menteni konstandi (K_m) kohta metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel. Tsentraalne jaotusruumala oli 2,62 l metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi patsientidel ning 3,63 l kaugelearenenud maovähiga patsientidel. Lõplik populatsiooni farmakokineetilises mudelis tuvastati lisaks primaarsele kasvaja tüübile trastuzumabi plasmakontsentratsiooni mõjutavate

statistiliselt oluliste kaasmuutujatena kehakaal, seerumi asparaataminotransferaasi ja albumiini sisaldus. Kuid nende kaasmuutujate toime ulatus trastuzumabi plasmakontsentratsioonile näitab, et nendel kaasmuutujatel ei ole tõenäoliselt kliiniliselt olulist toimet trastuzumabi kontsentratsioonile.

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

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

Raviskeem	Primaarne kasvaja tüüp	N	C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{0...21}$ päeva ($\mu\text{g}\cdot\text{päev/ml}$)
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 igapäevast	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 protsentiliga) trastuzumabi intravenoosete raviskeemide puhul metastaatilise ja varajases staadiumis rinnanäärmevähi ning kaugelearenenud maovähiga patsientidel

Raviskeem	Primaarne kasvaja tüüp	N	$C_{min,ss}$ * ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{max,ss}$ ** ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{ss, 0...21}$ 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

Raviskeem	Primaarne kasvaja tüüp	N	C _{min,ss} * (µg/ml)	C _{max,ss} ** (µg/ml)	AUC _{ss, 0...21} päeva (µg.päev/ml)	Püsiva plasmakontsentratsiooni saabumiseni kuluv aeg*** (nädalad)
4 mg/kg + 2 mg/kg iga- nädalaselt	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	Primaarne kasvaja tüüp	N	Kogukliirensi vahemik C _{max,ss} kuni C _{min,ss} (l/päevas)	t _{1/2} vahemik C _{max,ss} kuni C _{min,ss} (päevad)
8 mg/kg + 6 mg/kg iga 3 nädala järel	Metastaatiline rinnanäärmevähk	805	0,183...0,302	15,1...23,3
	Varajases staadiumis rinnanäärmevähk	390	0,158...0,253	17,5...26,6
	Kaugelearenenud maovähk	274	0,189...0,337	12,6...20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg iganädalaselt	Metastaatiline rinnanäärmevähk	805	0,213...0,259	17,2...20,4
	Varajases staadiumis rinnanäärmevähk	390	0,184...0,221	19,7...23,2

Trastuzumabi väljaviimine organismist

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

Tsirkuleeriv HER2-ECD

Kaasmuutujate uurivad analüüsid ainult patsientide alamrühma kohta saadud andmetega näitasid, et suurema eraldunud HER2-ECD tasemega patsientidel oli kiirem mittelineaarne kliirens (madalam K_m) (p < 0,001). Esines korrelatsioon eraldunud antigeeni ja SGOT/AST taseme vahel; eraldunud antigeeni mõju kliirensile võib osaliselt seletada SGOT/AST tasemega.

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuni 6 kuud kestnud uuringutes ei ilmnenud ägedat või kroonilist annusest sõltuvat toksilisust. Teratogeensusuuringutes, emaslooma fertiilsuse või hilisgestatsioonitoksilisuse/platsentaarbarjääri läbivuse uuringutes ei ilmnenud kahjulikku toimet reproduktsioonivõimele. Trastuzumab ei ole genotoksiline. Uuringus trehaloosiga ei avaldanud see peamine abiaine mingit toksilist toimet.

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Histidiinmonovesinikkloriid
Trehaloosdihüdraat
Polüsorbaat 20

6.2 Sobimatus

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

KANJINTI't ei tohi lahjendada glükoosi sisaldavate lahustega, kuna need põhjustavad proteiini agregatsiooni.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid

3 aastat

Aseptiline manustamiskõlblikuks muutmine ja lahjendamine

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

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

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

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei tohi lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõigud 6.3 ja 6.6.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

KANJINTI 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

I tüüpi läbipaistvast klaasist 20 ml viaal butüülkummist korgiga, mis on kaetud fluorovaigust kilega ja alumiiniumist eemaldatava tolmukattega, sisaldab 150 mg trastuzumabi.

Igas karbis on üks viaal.

KANJINTI 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

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

Igas karbis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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

Aseptiline ettevalmistamine, käsitsemine ja säilitamine

Infusiooni ettevalmistamisel tuleb tagada aseptiline käsitlus. Ettevalmistus peab toimuma

- koolitatud personali poolt aseptilistes tingimustes vastavuses hea tava eeskirjadega, eriti arvestades parenteraalsete ravimite aseptilise ettevalmistamisega;
- laminaarse õhuvooluga tõmbekapis või bioohutuskapis, kasutades standardseid ettevaatusabinõusid intravenoosete ainete ohutuks käsitlemiseks;
- koos järgneva ettevalmistatud intravenoosse infusioonilahuse nõuetekohase säilitamisega, et tagada aseptiliste tingimuste säilimine.

KANJINTI't tuleb lahustamise ajal käsitseda ettevaatlikult. Liigne vahutekitamine lahustamisel või valmislahuse raputamine võib raskendada KANJINTI vajaliku koguse väljatõmbamist viaalist.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei tohi lasta külmuda.

KANJINTI 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

KANJINTI 150 mg ühe viaali sisu lahustatakse 7,2 ml steriilses süstevees (ei ole pakendile lisatud). Teiste lahustite kasutamist tuleb vältida.

Lahustamisel saadakse 7,4 ml lahust ühekordseks kasutamiseks, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi, mille pH on ligikaudu 6,1. Lisamaht 4% kindlustab, et ühest viaalist saab vajaliku annuse 150 mg.

KANJINTI 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

KANJINTI 420 mg ühe viaali sisu lahustatakse 20 ml steriilses süstevees (ei ole pakendile lisatud). Teiste lahustite kasutamist tuleb vältida.

Lahustamisel saadakse 21 ml lahust ühekordseks kasutamiseks, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi, mille pH on ligikaudu 6,1. Lisamaht 5% kindlustab, et ühest viaalist saab vajaliku annuse 420 mg.

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

Aseptilise lahustamise juhised

1) Kasutades steriilset süstalt, süstida aeglaselt vajalik kogus (nagu eespool märgitud) steriilset süsteveet lüofiliseeritud KANJINTI't sisaldavasse viaali, suunates joa lüofilisaadile.

2) Lahustumise soodustamiseks pöörata viaali ettevaatlikult. MITTE LOKSUTADA.

Vähese vahu teke lahustamisel on tavaline. Laske viaalil rahulikult seista ligikaudu 5 minutit. KANJINTI valmislahus on värvitu kuni kahvatukollane läbipaistev vedelik, mis ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse aseptilise lahjendamise juhised

Arvutage vajalik lahuse kogus:

- küllastusannuseks 4 mg trastuzumabi/kg kehakaalu kohta või järgnevals iganädalaseks annuseks 2 mg trastuzumabi/kg kehakaalu kohta järgnevalt:

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

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

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

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

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

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

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

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1281/001
EU/1/18/1281/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. mai 2018

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

II LISA

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

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

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

Patheon Biologics BV
Zuiderweg 72/2
9744 AP Groningen
Holland

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Ameerika Ühendriigid

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Holland

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

KANJINTI 150 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
trastuzumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinmonovesinikkloriid, trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 20.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1281/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VIAALI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

KANJINTI 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
trastuzumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Histidiin, histidiinmonovesinikkloriid, trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 20.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

i.v.

Intravenoosne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1281/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

KANJINTI 420 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
trastuzumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinmonovesinikkloriid, trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 20.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1281/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VIAALI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

KANJINTI 420 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
trastuzumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Histidiin, histidiinmonovesinikkloriid, trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 20.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1281/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

KANJINTI 150 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber **KANJINTI 420 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber** trastuzumab (*trastuzumabum*)

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

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

1. Mis ravim on KANJINTI ja milleks seda kasutatakse

KANJINTI sisaldab toimeainena trastuzumabi, mis on monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad kinnituvad kindlate valkude ehk antigeenide külge. Trastuzumab on loodud seonduma valikuliselt antigeeniga, mille nimetus on inimese epidermaalse kasvufaktori 2. tüüpi retseptor (HER2). HER2 leidub suurtes kogustes teatud vähirakkude pinnal, kus see stimuleerib nende kasvu. Trastuzumabi seondumisel HER2-ga nende rakkude kasv peatub ning rakud surevad.

Arst võib määrata KANJINTI't rinnavähi ja maovähi raviks juhul, kui:

- teil on varajases staadiumis rinnavähk kõrge HER2-ks nimetatud valgu tasemega.
- teil on metastaatiline rinnavähk (rinnavähk, mis on levinud algkoldest kaugemale) kõrge HER2 tasemega. KANJINTI't 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 KANJINTI kasutamist

KANJINTI't ei tohi kasutada, kui

- 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 teid ravi ajal väga hoolikalt.

Südametegevuse kontrollid

Ravi ainult KANJINTI'ga või koos taksaanidega võib mõjutada südant, eriti kui te olete kunagi kasutanud antratsükliini (taksaanid ja antratsükliinid on kaks teist tüüpi ravimit, mida kasutatakse vähiravis). Kahjustus võib olla möödukas kuni raske ning lõppeda surmaga. Seetõttu kontrollitakse

enne ravi, ravi ajal (iga kolme kuu järel) ja pärast ravi KANJINTI'ga (kahe kuni viie aasta jooksul) teie südametööd. 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 KANJINTI'ga ravi lõpetamine.

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

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

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

Lapsed ja noorukid

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

Muud ravimid ja KANJINTI

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

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

Rasedus

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

Imetamine

Ravi ajal KANJINTI'ga ja kuni 7 kuud pärast viimast annust ei tohi last rinnapiimaga toita, sest KANJINTI võib rinnapiima kaudu jõuda lapseni.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

KANJINTI võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui teil tekivad ravi ajal kõrvalnähtud, nagu peapainetus, unisus, külmavärinad või palavik, peate hoiduma autojuhtimisest või masinate käsitlemisest seni, kuni need nähtud on kadunud.

Naatrium

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

3. Kuidas KANJINTI't kasutada

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

Tähtis on kontrollida pakendi märgistust veendumaks, et manustatakse määratud õige ravimvorm. KANJINTI intravenoosne ravimvorm ei ole ette nähtud subkutaanseks manustamiseks ning seda tohib manustada ainult veeniinfusiooni teel.

KANJINTI intravenoosset 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 järgnevat annust manustada 30 minuti jooksul (vaata 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 etiketti ja veenduda, et valmistatav ja manustatav ravim on KANJINTI (trastuzumab), mitte mõni teine trastuzumabi sisaldav ravimpreparaat (nt trastuzumabemtansiin või trastuzumabderukstekaan).

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

Kui te lõpetate KANJINTI kasutamise

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

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

Need kõrvaltoimed tekivad peamiselt esimese intravenoosse infusiooni (veeni „tilgutamise“) ajal ja mõne tunni jooksul pärast infusiooni alustamist. Need on tavaliselt mööduvad. Te olete infusiooni ajal ja vähemalt kuus tundi pärast esimese infusiooni algust ning kaks tundi pärast ülejäänud infusioonide

algust arsti järelevalve all. Reaktsiooni tekkimisel aeglustatakse või peatatakse infusioon ning te võite saada ravi kõrvaltoimete vastu. Pärast sümptomite taandumist võidakse infusiooni jätkata.

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

Tõsised kõrvaltoimed

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

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

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

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

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

Muud kõrvaltoimed

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida enam kui 1 inimesel 10-st):

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

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

Sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

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

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

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

Harvaesinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):

- kollasus
- anafülaktilised reaktsioonid

Teadmata sagedusega 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
- last emakas ümbritseva vedeliku vähesus
- emakasisene loote kopsude arengupeatetus
- emakasisene loote neerude arenguhäire

Mõned teil ilmnevatest kõrvaltoimetest võivad olla tingitud teie vähihaigusest. Kui te saate KANJINTI't kombinatsioonis keemiaraviga, võivad mõned kõrvaltoimed olla tingitud ka keemiaravist.

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

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas KANJINTI't säilitada

KANJINTI't säilitavad tervishoiuspetsialistid haiglas või kliinikus.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei tohi lasta külmuda. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Infusioonilahused tuleb ära kasutada kohe pärast lahjendamist. Kui lahust ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C. Ärge kasutage KANJINTI't, kui märkate enne manustamist lahuses võõrosakesi või lahuse värvuse muutust.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida KANJINTI sisaldab

- Toimeaine on trastuzumab. Iga viaal sisaldab kas:
 - 150 mg trastuzumabi, mis tuleb lahustada 7,2 ml süstevees või
 - 420 mg trastuzumabi, mis tuleb lahustada 20 ml süstevees.
- Saadud lahus sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi.
- Abiained on histidiin, histidiinmonovesinikkloriid, trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 20.

Kuidas KANJINTI välja näeb ja pakendi sisu

KANJINTI on lahuse kontsentradi pulber, mis on kummikorgiga klaasviaalis, mis sisaldab 150 mg või 420 mg trastuzumabi. Pulber on valged kuni kahvatukollased ravimkuulikesed. Iga karp sisaldab 1 viaali pulbriga.

Müügiloa hoidja ja tootja

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Holland

Müügiloa hoidja

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Holland

Tootja

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

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

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

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

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele

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

Seda ravimit tuleb alati hoida suletud originaalpakendis ja külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C.

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

Steriilse süsteveega (ei ole lisatud pakendile) aseptiliselt manustamiskõlblikuks muudetud KANJINTI'i vial on keemilis-füüsikaliselt stabiilne kuni 48 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C ja seda ei tohi külmutada.

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

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

Aseptiline ettevalmistamine, käsitsemine ja säilitamine

Infusiooni ettevalmistamisel tuleb tagada aseptiline käsitlus. Ettevalmistus peab toimuma

- koolitatud personali poolt aseptilistes tingimustes vastavuses hea tava eeskirjadega, eriti arvestades parenteraalsete ravimite aseptilise ettevalmistamisega;
- laminaarse õhuvooluga tõmbekapis või bioohutuskapis, kasutades standardseid ettevaatusabinõusid intravenoossete ainete ohutuks käsitlemiseks;
- koos järgneva ettevalmistatud intravenoosse infusioonilahuse nõuetekohase säilitamisega, et tagada aseptiliste tingimuste säilimine.

KANJINTI 150 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

KANJINTI 150 mg ühe viaali sisu lahustatakse 7,2 ml steriilses süstevees (ei ole pakendile lisatud). Teiste lahustite kasutamist tuleb vältida. Lahustamisel saadakse 7,4 ml lahust ühekordseks kasutamiseks, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi. Lisamaht 4% kindlustab, et ühest viaalst saab vajaliku annuse 150 mg.

KANJINTI 420 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

KANJINTI 420 mg ühe viaali sisu lahustatakse 20 ml steriilses süstevees (ei ole pakendile lisatud). Teiste lahustite kasutamist tuleb vältida. Lahustamisel saadakse 21 ml lahust ühekordseks kasutamiseks, mis sisaldab ligikaudu 21 mg/ml trastuzumabi. Lisamaht 5% kindlustab, et ühest viaalst saab vajaliku annuse 420 mg.

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

Aseptilise lahustamise juhised

KANJINTI't tuleb lahustamise ajal käsitseda ettevaatlikult. Liigne vahutekitamine lahustamisel või valmislahuse raputamine võib raskendada KANJINTI vajaliku koguse väljatõmbamist viaalst.

1) Kasutades steriilset süstalt, süstida aeglaselt vajalik kogus (nagu eespool märgitud) steriilset süstevett lüofiliseeritud KANJINTI't sisaldavasse viaali, suunates joa lüofilisaadile.

2) Lahustumise soodustamiseks pöörata viaali ettevaatlikult. MITTE LOKSUTADA.

Vähese vahu teke lahustamisel on tavaline. Laske viaalil rahulikult seista ligikaudu 5 minutit. KANJINTI valmislahus on värvitu kuni kahvatukollane läbipaistev vedelik, mis ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse aseptilise lahjendamise juhised

Arvutage vajalik lahuse kogus:

- küllastusannuseks 4 mg trastuzumabi/kg kehakaalu kohta või järgnevaks iganädalaseks annuseks 2 mg trastuzumabi/kg kehakaalu kohta järgnevalt:

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

- küllastusannuseks 8 mg trastuzumabi/kg kehakaalu kohta või järgnevalt iga 3 nädala järel manustatavaks annuseks 6 mg trastuzumabi/kg kehakaalu kohta järgnevalt:

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

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