

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Herceptin 150 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 150 mg trastutsumabia, joka on humanisoitu monoklonaalinen IgG1-vasta-aine. Vasta-ainetta tuotetaan nisäkkäistä (kiinanhamsterin munasarja) peräisin olevassa soluviljelmässä. Vasta-aine puhdistetaan affiniteetti- ja ioninvaihtokromatografialla, sekä erityisillä viruksia inaktivoivilla ja poistavilla prosesseilla.

Käyttövalmis Herceptin-liuos sisältää trastutsumabia 21 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Valkoinen tai vaaleankeltainen kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rintasyöpä

Metastasoitunut rintasyöpä

Herceptin on tarkoitettu HER2:ta yli-ilmentävän metastasoituneen rintasyövän hoitoon aikuisille:

- monoterapiana sellaisille potilaille, jotka ovat saaneet ainakin kaksi solunsalpaajahoitoa metastasoituneeseen tautiinsa. Aikaisempiin solunsalpaajahoitoihin on kuuluttava ainakin antrasykliini ja taksaani, elleivät nämä jostain syystä ole sopimattomia potilaalle. Hormonireseptoriposiitivisille potilaille on lisäksi annettava hormonihoitoa, jonka on osoittaututtava tehottomaksi ennen Herceptin-hoidon aloittamista, ellei hormonihoito ole heille jostain syystä sopimaton.
- yhdistettynä paklitakseliin sellaisilla potilailla, jotka eivät aikaisemmin ole saaneet solunsalpaajahoitoa metastasoituneeseen tautiinsa ja joille antrasykliinit eivät sovi.
- yhdistettynä dosetakseliin sellaisilla potilailla, jotka eivät aikaisemmin ole saaneet solunsalpaajahoitoa metastasoituneeseen tautiinsa.
- yhdistettynä aromataasi-inhibiittoriin postmenopausaalisilla potilailla, joilla on hormonireseptori-positiivinen metastasoitunut rintasyöpä ja joita ei ole aikaisemmin hoidettu trastutsumabilla.

Varhaisen vaiheen rintasyöpä

Herceptin on tarkoitettu HER2-positiivisen varhaisen vaiheen rintasyövän hoitoon aikuisille

- leikkauksen, solunsalpaajahoidon (neoadjuvantti- tai adjuvanttihoito) ja sädehoidon (jos tarpeellinen) jälkeen (ks. kohta 5.1).

- doksorubisiinia ja syklofosfamidia sisältävän adjuvanttihoidon jälkeen joko paklitakselin tai dosetakselin kanssa.
- yhdessä dosetakselia ja karboplatiinia sisältävän adjuvanttihoidon kanssa.
- yhdessä neoadjuvanttihoidon kanssa, jota seuraa Herceptin-adjuvanttihoito paikallisesti levinneeseen rintasyöpään (mukaan lukien tulehduksellinen) tai jos kasvaimen halkaisija on yli 2 cm (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Herceptiniä tulisi antaa vain metastaattista tai varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastaville potilaille, joiden kasvaimet joko yli-ilmentävät HER2:ta tai joiden kasvaimissa on HER2-geenin monistuma määritettynä tarkalla ja validoidulla määritysmenetelmällä (ks. kohdat 4.4 sekä 5.1).

Metastasoitunut mahasyöpä

Herceptin on tarkoitettu yhdessä kapesitabiinin tai 5-fluorourasiilin ja sisplatiinin kanssa aikuisille potilaille, joilla on levinnyt HER2-positiivinen mahalaukun tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma ja jotka eivät ole aikaisemmin saaneet solunsalpaajahoitoa levinneeseen tautiin.

Herceptiniä tulisi antaa vain metastaattista mahasyöpää sairastaville potilaille, joiden kasvaimet yli-ilmentävät HER2:ta. Kasvaimen HER2:n yli-ilmentymän määritelmä: joko IHC2+ positiivisella SISH- tai FISH-tuloksella varmistettuna tai IHC3+. Määrityksessä on käytettävä tarkkoja ja validoituja määritysmenetelmiä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

HER2:n yli-ilmentymä on todettava ennen hoidon aloittamista (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Herceptin-hoito on aloitettava solunsalpaajahoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa (ks. kohta 4.4), ja valmisteen saa antaa vain terveydenhuollon ammattilainen.

On tärkeää tarkistaa valmisteen etiketistä, että potilaalle annetaan oikeaa, lääkemääräyksen mukaista (laskimoon annettavaa tai ihon alle annettavaa) lääkeainetta. Laskimoon annettavaa Herceptin-valmistetta ei ole tarkoitettu annettavaksi ihon alle, joten sitä saa antaa vain infuusiona laskimoon.

Kerran kolmessa viikossa annettavan Herceptin-hoidon vaihtamista laskimoon annettavasta lääkeainemuodosta ihon alle annettavaan lääkeainemuotoon ja päinvastoin tutkittiin tutkimuksessa MO22982 (ks. kohta 4.8).

Lääkitysvirheiden välttämiseksi on tärkeää varmistaa injektiopullon etiketistä, että valmistettava ja annettava lääkevalmiste on Herceptin (trastutsumabi) eikä Kadcyla (trastutsumabimantaniini).

Annostus

Metastasoitunut rintasyöpä

Annostelu 3 viikon välein

Suosittelun aloitusannos on 8 mg/kg, minkä jälkeen ylläpitoannokseksi suositellaan 6 mg/kg 3 viikon välein. Ylläpitoannostelu aloitetaan 3 viikon kuluttua aloitusannoksesta.

Annostelu kerran viikossa

Suosittelun aloitusannos Herceptinillä on 4 mg/kg, minkä jälkeen ylläpitoannokseksi suositellaan 2 mg/kg kerran viikossa. Ylläpitoannostelu aloitetaan viikon kuluttua aloitusannoksesta.

Yhdistelmähoito paklitakselin tai dosetakselin kanssa

Keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa (H0648g, M77001) paklitakselia tai dosetakselia annettiin Herceptinin aloitusannosta seuraavana päivänä (annostus, ks. paklitakselin tai dosetakselin valmisteyhteenveto) ja jatkossa heti Herceptin-infuusion jälkeen edellyttäen, että potilas sietä edeltävän Herceptin-infuusion hyvin.

Yhdistelmähoito aromataasi-inhibiittorin kanssa

Keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa (BO16216) Herceptiniä ja anastrotsolia annettiin päivänä 1. Herceptinin ja anastrotsolin antamisen ajoituksen suhteen ei ollut rajoituksia (annostus, ks. anastrotsolin tai muun aromataasi-inhibiittorin valmisteyhteenveto).

Varhaisen vaiheen rintasyöpä

Annostelu 3 viikon välein ja kerran viikossa

Annosteltaessa 3 viikon välein suositeltu aloitusannos Herceptinillä on 8 mg/kg, minkä jälkeen ylläpitoannokseksi suositellaan 6 mg/kg 3 viikon välein. Ylläpitoannostelu aloitetaan 3 viikon kuluttua aloitusannoksesta.

Herceptiniä annostellaan paklitakselin kanssa kerran viikossa doksorubisiinia ja syklofosfamidia sisältävän solunsalpaajahoidon jälkeen. Herceptinin aloitusannos on 4 mg/kg, minkä jälkeen 2 mg/kg joka viikko.

Ks. kohta 5.1 solunsalpaajien yhdistelmähoidoista.

Metastasoitunut mahasyöpä

Annostelu 3 viikon välein

Suosittelu aloitusannos Herceptinillä on 8 mg/kg, minkä jälkeen ylläpitoannokseksi suositellaan 6 mg/kg 3 viikon välein. Ylläpitoannostelu aloitetaan 3 viikon kuluttua aloitusannoksesta.

Rintasyöpä ja mahasyöpä

Hoidon kesto

Metastasoitunutta rintasyöpää tai mahasyöpää sairastavia potilaita pitäisi hoitaa Herceptinillä taudin etenemiseen saakka. Varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastavia potilaita pitäisi hoitaa joko 1 vuoden ajan, tai kunnes tauti uusiutuu riippuen siitä, kumpi vaihtoehto tulee aikaisemmin. Varhaisen vaiheen rintasyövän hoidon jatkamista yli vuoden ajan ei suositella (ks. kohta 5.1).

Annoksen pienentäminen

Kliinisissä tutkimuksissa Herceptin-annosta ei pienennetty. Herceptin-hoitoa voidaan jatkaa solunsalpaajahoidon aiheuttaman, ohimenevän myelosuppression ajan, mutta potilaita on tarkkailtava huolellisesti neutropenian aiheuttamien komplikaatioiden varalta koko tämän ajan. Annoksen pienentämistä tai annostelun lykkäämistä koskevat ohjeet löytyvät paklitakselin, dosetakselin tai aromataasi-inhibiittorin valmisteyhteenvedosta.

Jos vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) laskee ≥ 10 prosenttiyksikköä lähtötasosta JA alle 50 %:iin, hoito tulisi tauottaa ja toistaa ejektiofraktion mittaus noin 3 viikon kuluessa. Jos vasemman kammion ejektiofraktio ei ole noussut tai se on laskenut edelleen tai jos potilaalle on kehittynyt oireinen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, Herceptin-hoidon keskeyttämistä tulee harkita vakavasti, ellei yksittäisen potilaan kohdalla hoidosta saatavaa hyötyä arvioida suuremmaksi kuin mahdollisia haittoja. Kardiologin tulisi tutkia kaikki tällaiset potilaat, ja heitä tulee seurata.

Annostelun viivästyminen

Jos potilaalle annettavan Herceptin-annoksen antaminen on viivästynyt enintään viikon suunnitelman mukaisesta antopäivästä, tavanomainen ylläpitoannos (2 mg/kg annosteltaessa kerran viikossa tai 6 mg/kg annosteltaessa 3 viikon välein) pitää antaa mahdollisimman pian (älä odota seuraavaan suunniteltuun sykliin). Seuraavat ylläpitoannokset pitää antaa 7 päivän kuluttua, jos potilas saa hoitoa kerran viikossa, tai 21 päivän kuluttua, jos potilas saa hoitoa kolmen viikon välein.

Jos Herceptin-hoidon anto on viivästynyt yli viikon suunnitelman mukaisesta antopäivästä, uusi aloitusannos pitää antaa mahdollisimman pian noin 90 minuutin kestoisena infuusiona (4 mg/kg annosteltaessa kerran viikossa tai 8 mg/kg annosteltaessa 3 viikon välein). Seuraavat Herceptin-ylläpitoannokset (2 mg/kg annosteltaessa kerran viikossa tai 6 mg/kg annosteltaessa 3 viikon välein) pitää antaa 7 päivän kuluttua, jos potilas saa hoitoa kerran viikossa, tai 21 päivän kuluttua, jos potilas saa hoitoa kolmen viikon välein.

Erityisryhmät

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty iäkkäillä potilailla eikä potilailla, joiden munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt. Populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä iän ja munuaisten vajaatoiminnan ei ole havaittu vaikuttavan trastutsumabin poistumiseen elimistöstä.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Herceptin-valmistetta pediatristen potilaiden hoidossa.

Antotapa

Herceptinin aloitusannos annetaan 90 minuuttia kestäväenä laskimonsisäisenä infuusiona. Ei saa antaa nopeana eikä hitaana injektiona (boluksena) laskimoon. Herceptinin laskimonsisäisen infuusion saa antaa vain terveydenhuollon ammattilainen, jolla on sekä valmiudet anafylaksian hoitoon että ensiapuvälineet saatavilla. Potilaita on tarkkailtava vähintään kuuden tunnin ajan ensimmäisen infuusion aloittamisesta ja kahden tunnin ajan seuraavien infuusioiden aloittamisesta kuumeen, vilunväristysten tai muiden infuusioon liittyvien oireiden varalta (ks. kohdat 4.4 sekä 4.8). Infuusion keskeyttäminen tai infuusionopeuden hidastaminen saattavat auttaa näiden oireiden hallitsemisessa. Kun potilaan oireet lievittyvät, infuusiota voidaan jatkaa.

Jos potilas sietää aloitusannoksen hyvin, voidaan ylläpitoannokset antaa 30 minuuttia kestävinä infuusioina.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet laskimoon annettavan lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys trastutsumabille, hiiren proteiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea lepohegengenhdistus pahanlaatuisen, levinneen taudin komplikaationa tai joka vaatii lisähappea tukihoidona.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi potilaalle annetun valmisteen kaupp nimi ja eränumero on tallennettava (tai kirjattava) selkeästi.

HER2-määritykset on tehtävä erikoistuneessa laboratorioissa, jossa käytettyjen menetelmien asianmukainen validointi on taattu (ks. kohta 5.1).

Tällä hetkellä kliinistä tutkimustietoa uusintahoidoista ei ole saatavana potilaista, jotka ovat saaneet Herceptiniä aikaisemmin liitännäishoidona.

Sydämen toimintahäiriöt

Yleistä huomioitavaa

Herceptin-hoitoa saaneilla potilailla on suurentunut kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan (luokka II-IV New York Heart Associationin, NYHA:n, asteikolla) tai oireettoman sydämen toimintahäiriön kehittymisen riski. Tällaisia tapahtumia on havaittu potilailla, joita on hoidettu pelkällä Herceptinillä tai yhdistelmänä paklitakselin tai dosetakselin kanssa erityisesti antrasykliiniä sisältävän (doksorubisiini tai epirubisiini) solunsalpaajahoidon jälkeen. Yllä mainitut tapahtumat saattavat olla kohtalaisia tai vaikeita, ja joitakin kuolemantapauksia on ilmennyt (ks. kohta 4.8). Lisäksi potilaan hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on suurentunut sydänsairausriski esim. korkea verenpaine, todettu sepelvaltimotauti, kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, vasemman sydänkammion ejektiofraktio [LVEF] < 55 %, korkea ikä.

Ennen Herceptin-hoidon aloittamista on arvioitava jokaisen potilaan sydämen toiminta lähtötilanteessa, etenkin jos potilasta on hoidettu antrasykliinillä ja syklofosamidilla (AC). Anamneesin ja kliinisen tutkimuksen lisäksi arvioinnin tulee perustua elektrokardiografiaan (EKG:hen), kaikukardiografiaan ja/tai tasapainotila-angiografiaan tai magneettikuvaukseen. Seuranta saattaa auttaa niiden potilaiden tunnistamisessa, joille kehittyy sydämen toimintahäiriö. Hoidon alussa tehtävät sydäntutkimukset on tehtävä hoidon aikana kolmen kuukauden välein ja hoidon päättymisen jälkeen kuuden kuukauden välein, kunnes viimeisestä Herceptin-annoksesta on kulunut 24 kuukautta. Huolellinen hyöty/haitta-arviointi on suoritettava, ennen kuin päätetään aloittaa Herceptin-hoito.

Trastutumabia saattaa kaikkien käytettävissä olevien populaatiofarmakokineettisen analyysin tietojen perusteella olla verenkierrossa vielä 7 kuukauden kuluttua Herceptin-hoidon lopettamisesta (ks. kohta 5.2). Potilailla, jotka saavat antrasykliinejä Herceptin-hoidon lopettamisen jälkeen, voi olla lisääntynyt sydämen toimintahäiriöiden riski. Jos mahdollista, hoitoa antrasykliineillä tulisi välttää 7 kuukautta Herceptin-hoidon lopettamisen jälkeen. Jos antrasykliinejä kuitenkin käytetään, tulee potilaan sydämen toimintaa seurata huolellisesti (ks. ”*Sydäntoksisuus*”-kappale).

Tavanomaisia sydäntutkimuksia on harkittava potilailla, joilla ilmenee kardiovaskulaarisia ongelmia alustavien tutkimusten jälkeen. Sydämen toimintaa on seurattava hoidon aikana (esim. 12 viikon välein). Seurannasta saattaa olla apua niiden potilaiden löytämiseksi, joille voi kehittyä sydämen vajaatoiminta. Potilaat, joille ilmaantuu oireeton sydämen vajaatoiminta, voivat hyötyä tiheämmästä seurannasta (esim. 6 - 8 viikon välein). Jos potilaan vasemman kammion toiminta jatkuvasti huononee potilaan kuitenkin edelleen pysyessä oireettomana, lääkärin tulisi harkita Herceptin-hoidon keskeyttämistä, jos kliinisesti merkitsevää hyötyä Herceptin-hoidosta ei ole havaittu.

Herceptin-hoidon jatkamisen tai sen uudelleenaloittamisen turvallisuutta ei ole prospektiivisesti tutkittu potilailla, joilla ilmeni sydämen toimintahäiriöitä. Jos vasemman kammion ejektiofraktio (EF) laskee ≥ 10 prosentti yksikköä lähtötasosta JA alle 50 %:iin, hoitoa tulisi tauottaa ja toistaa ejektiofraktion mittausta noin 3 viikon kuluessa. Jos vasemman kammion ejektiofraktio ei ole noussut tai se on laskenut edelleen tai potilaalle on kehittynyt oireinen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, Herceptin-hoidon keskeyttämistä tulee harkita vakavasti, ellei yksittäisen potilaan kohdalla hoidosta saatavaa hyötyä arvioida suuremmaksi kuin mahdollisia haittoja. Kardiologin tulisi tutkia kaikki tällaiset potilaat, ja heitä tulee seurata.

Jos potilaalla ilmenee Herceptin-hoidon aikana oireinen sydämen vajaatoiminta, sitä on hoidettava kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon tarkoitetuilla tavanomaisilla lääkevalmisteilla. Useimpien niiden potilaiden, jotka osallistuivat keskeisimpiin tutkimuksiin ja joille ilmaantui kongestiivista sydämen vajaatoimintaa tai oireetonta sydämen vajaatoimintaa, tilanne kuitenkin koheni tavanomaisella kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan lääkehoidolla, joita olivat angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät tai angiotensiinireseptorin salpaajat ja beetasalpaajat. Enemmistö niistä potilaista, joilla sydänoireita esiintyi ja jotka kliinisesti hyötyivät Herceptinistä, jatkoi Herceptin-hoitoaan kokematta lisää kliinisiä sydänperäisiä tapahtumia.

Metastasoitunut rintasyöpä

Herceptinia ja antrasykliiniä ei pidä käyttää metastasoituneessa rintasyövässä samanaikaisesti.

Metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla potilailla, joita on aikaisemmin hoidettu antrasykliineillä, on myös sydämen toimintahäiriöiden riski Herceptin-hoidon aikana; riski on kuitenkin pienempi kuin Herceptinin ja antrasykliinin samanaikaisen käytön yhteydessä.

Varhaisen vaiheen rintasyöpä

Varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastavilla potilailla hoidon alussa tehty sydäntutkimus pitäisi toistaa 3 kuukauden välein hoidon aikana ja 6 kuukauden välein 24 kuukauden ajan hoidon päättymisestä. Antrasykliiniä sisältävää solunsalpaajahoitoa saaneille potilaille suositellaan vuosittaista seurantaa 5 vuoden ajan hoidon päättymisestä. Jos LVEF:ssä ilmenee jatkuvaa alenemaa, suositellaan yli 5 vuoden seurantaa.

Potilaita, joilla on aiemmin ollut sydäninfarkti, hoitoa vaativa angina pectoris, aiempi tai nykyinen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II-IV), LVEF < 55 %, muu sydänlihassairaus, hoitoa vaativia sydämen rytmihäiriöitä, kliinisesti merkityksellinen sydämen läppävika, huonossa hoitotasapainossa oleva hypertensio (tavanomaisella lääkehoidolla hallinnassa pysyvä hypertensio ei ollut poissulkukriteeri) ja hemodynamiikkaan vaikuttava perikardiumeffuusio, ei otettu mukaan varhaisen vaiheen rintasyövän adjuvantti- tai neoadjuvanttihoitoa koskeviin keskeisiin Herceptin-tutkimuksiin eikä valmistetta siten voida suositella näiden potilasryhmien hoitoon.

Adjuvanttihoito

Herceptinia ja antrasykliiniä ei pidä käyttää samanaikaisesti adjuvanttihoitossa.

Oireiset ja oireettomat sydäntapahtumat lisääntyivät niillä varhaisen vaiheen rintasyöpäpotilailla, joille annettiin Herceptiniä antrasykliiniä sisältävän solunsalpaajahoidon jälkeen verrattuna ei-antrasykliiniä sisältävään hoitoon dosetakselilla ja karboplatiinilla. Esiintyvyys lisääntyi enemmän, jos taksaaneja annosteltiin samanikäisesti verrattuna peräkkäiseen annosteluun. Käytetystä hoidosta riippumatta suurin osa oireisista sydäntapahtumista ilmeni ensimmäisten 18 kuukauden aikana. Yhdessä keskeisessä tutkimuksessa kolmesta (BCIRG006) saatavilla oleva mediaaniseuranta-aika on 5,5 vuotta. Tässä tutkimuksessa oireisten sydäntapahtumien ja ejektiofraktioon liittyvien tapahtumien kumulatiiviset esiintyvyydet lisääntyivät jatkuvasti potilailla, joille oli annettu samanaikaisesti Herceptiniä ja taksaania antrasykliiniä sisältävän solunsalpaajahoidon jälkeen. Näiden sydäntapahtumien esiintyvyys oli korkeintaan 2,37 % verrattuna kahteen kontrollihaaraan (antrasykliini ja syklofosfamidi, joita seurasi joko taksaani tai taksaani, karboplatiini ja Herceptin), joissa esiintyvyys oli noin 1 %.

Neljässä laajassa adjuvanttitutkimuksessa sydäntapahtumien riskitekijöiksi tunnistettiin korkea ikä (> 50 vuotta), lähtötilanteessa pieni LVEF (< 55 %) ennen paklitakselihoidon aloittamista tai sen jälkeen, LVEF:n lasku 10–15 %-yksikköä ja verenpainelääkkeiden aiempi tai samanaikainen käyttö. Adjuvanttihoitona annetun solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen Herceptin-hoitoa saaneiden potilaiden sydämen toimintahäiriöiden riskiin liittyi suurempi kumulatiivinen antrasykliiniannos ennen Herceptin-hoidon aloittamista ja korkea painoindeksi (BMI) > 25 kg/m².

Neoadjuvantti-adjuvanttihoito

Varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastaville potilaille, jotka soveltuvat neoadjuvantti-adjuvanttihoitoon, voidaan antaa samanaikaisesti Herceptiniä antrasykliinin kanssa vain, jos potilas ei ole aiemmin saanut solunsalpaajaa. Antrasykliiniä on annettava ainoastaan matalalla annoksella, ts. maksimaalinen kumulatiivinen annos on doksorubisiinin osalta 180 mg/m² tai epirubisiinin osalta 360 mg/m².

Jos potilaalle on annettu neoadjuvanttihoitona samanaikaisesti kokonainen hoitajakso Herceptiniä ja matalalla annoksella antrasykliiniä, leikkauksen jälkeen potilaalle ei pidä antaa muita sytotoksisia

solunsalpaajahoidoja. Muissa tilanteissa päätös lisäksi annettavasta sytotoksisesta solunsalpaajahoidosta tehdään yksilöllisten tekijöiden perusteella.

Trastutsumabin ja matala-annoksisen antrasykliinin samanaikaisesta annostelusta tähän mennessä kertynyt käyttökokemus rajoittuu kahteen tutkimukseen (MO16432 ja BO22227).

Herceptiniä annettiin keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa MO16432 samanaikaisesti kolme doksorubisiinisykliä käsittävän neoadjuvanttisolunsalpaajahoidon kanssa (kumulatiivinen annos 180 mg/m²).

Oireisen sydämen toimintahäiriön esiintyvyys Herceptin-haarassa oli 1,7 %.

Keskeisen kliinisen tutkimuksen BO22227 tarkoituksena oli osoittaa ihon alle annettavan Herceptin-lääkemuodon vertailukelpoisuus (non-inferiority) laskimoon annettavaan Herceptin-lääkemuotoon ensisijaisen farmakokineettisen (trastutsumabin jäännöspitoisuus (C_{trough}) ennen syklin 8 annosta) ja tehoa mittaavan (patologinen kokonaisvaste [pCR] definitiivisen leikkauksen ajankohtana) päätetapahtuman suhteen (ks. ihon alle annettavan Herceptin-lääkemuodon valmisteyhteenvedon kohta 5.1). Herceptiniä annettiin keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa BO22227 samanaikaisesti neljä epirubisiinisykliä käsittävän neoadjuvanttisolunsalpaajahoidon kanssa (kumulatiivinen annos 300 mg/m²). Kun seuranta-ajan mediaani oli yli 70 kuukautta, sydämen vajaatoiminnan/kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys laskimoon annettavaa Herceptin-lääkemuotoa saaneessa ryhmässä oli 0,3 %.

Kliinistä kokemusta yli 65-vuotiaista potilaista on vähän.

Infuusioon liittyvät reaktiot ja yliherkkyys

Herceptin-infuusion yhteydessä on raportoitu vakavia infuusioon liittyviä häiritseviä vaikutuksia, joita ovat olleet hengenahdistus, hypotensio, hengityksen vinkuminen, hypertensio, bronkospasmit, supraventrikulaarinen takyarytmia, happisaturaation huononeminen, anafylaksia, hengitysvaikeudet, urtikaria ja angioedeema (ks. kohta 4.8). Näiden tapahtumien ilmaantumiseriskiä voidaan vähentää esilääkityksellä. Suurin osa näistä ilmaantuu 2,5 tunnin sisällä ensimmäisen infuusion aloittamisesta. Jos infuusioon liittyvä reaktio ilmaantuu, Herceptin-infuusio on keskeytettävä tai infuusionopeutta hidastettava. Lisäksi potilaan tilaa on seurattava, kunnes kaikki havaitut oireet ovat hävinneet (ks. kohta 4.2). Nämä oireet voidaan hoitaa kipu-/kuumelääkkeillä, kuten meperidiinillä tai parasetamolilla, tai antihistamiinilla, kuten difenhydramiinilla. Enemmistöllä potilaista oireet lievittyivät ja heille annettiin Herceptin-infusioita jatkossakin. Vakavia reaktioita on hoidettu onnistuneesti tukihoidolla, kuten lisähapella, beeta-agonisteilla ja kortikosteroideilla. Harvoissa tapauksissa nämä reaktiot aiheuttavat kliinisen tapahtumasarjan, joka johtaa potilaan kuolemaan. Kuolemaan johtavan reaktion vaara saattaa olla keskimääräistä suurempi niillä potilailla, joilla on lepoahdistusta, joka johtuu edenneen taudin komplikaatioista tai muusta samanaikaisesta sairaudesta. Siksi näitä potilaita ei pitäisi hoitaa Herceptinillä (ks. kohta 4.3).

Alun paranemista seuraavaa kliinisen tilan heikkenemistä tai viivästyneitä reaktioita, joita on seurannut nopea kliinisen tilan heikkeneminen, on raportoitu. Kuolema on seurannut tuntien tai korkeintaan viikon sisällä infuusion jälkeen. Hyvin harvinaisissa tapauksissa potilaalle on ilmaantunut infuusioon liittyviä oireita ja keuhko-oireita yli 6 tunnin kuluttua Herceptin-infuusion aloittamisesta. Potilaita on varoitettava mahdollisista viivästyneistä oireista ja on ohjeistettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos näitä oireita ilmaantuu.

Keuhkojen toimintaan liittyvät tapahtumat

Vaikeita, keuhkojen toimintaan liittyviä tapahtumia on raportoitu Herceptinin käytön yhteydessä myyntiluvan myöntämisen jälkeen (ks. kohta 4.8). Nämä tapahtumat ovat satunnaisesti johtaneet kuolemaan. Lisäksi on esiintynyt interstitiaalista keuhkosairautta mukaan lukien keuhkoinfiltraatteja, akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää, keuhkokuumetta, keuhkotulehdusta, pleuraeffuusiota, hengitysvaikeuksia, akuuttia keuhkopöhöä ja hengityksen vajaatoimintaa. Interstitiaalisen

keuhkosairausten riskitekijöitä ovat aiemmat tai samanaikaiset hoidot muilla antineoplastisilla lääkeaineilla, kuten taksaaneilla, gemsitabiinilla, vinorelbiinilla, ja sädehoito. Nämä tapahtumat voivat esiintyä osana infuusioon liittyvää reaktiota tai ilmaantua viiveellä. Keuhkojen toimintaan liittyvien reaktioiden vaara saattaa olla keskimääräistä suurempi niillä potilailla, joilla on lepoehdosta edenneen taudin komplikaatioiden tai muun samanaikaisen sairauden takia. Siksi näitä potilaita ei pitäisi hoitaa Herceptinillä (ks. kohta 4.3). Varovaisuutta on noudatettava erityisesti keuhkotulehduspotilailla, jotka saavat samanaikaisesti taksaaneja.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia Herceptinin ja muiden samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden välillä.

Trastutsumabin vaikutus muiden antineoplastisten lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Farmakokineettiset tiedot HER2-positiivista metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla naisilla tehdyistä tutkimuksista BO15935 ja M77004 viittasivat siihen, että altistus paklitakselille ja doksorubisiinille (ja niiden pääasiallisille metaboliiteille 6- α -hydroksyyli paklitakselille, POH, ja doksorubisiinille, DOL) ei muuttunut trastutsumabin läsnäollessa (aloitusannos 8 mg/kg tai 4 mg/kg laskimoon, jonka jälkeen 6 mg/kg joka kolmas viikko tai 2 mg/kg joka viikko laskimoon). Trastutsumabi saattaa kuitenkin suurentaa kokonaisaltistusta yhdelle doksorubisiin metaboliitille (7-deoksi-13-dihydrodoksorubisinoni, D7D). D7D:n biologista aktiivisuutta ja tämän metaboliitin suurentuneen altistuksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Tiedot tutkimuksesta JP16003, joka oli yksiaikainen Herceptinillä (4 mg/kg aloitusannos laskimoon ja 2 mg/kg laskimoon viikoittain) ja dosetakselilla (60 mg/m² laskimoon) toteutettu tutkimus HER2-positiivista metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla japanilaisilla naisilla, viittasivat siihen, että Herceptinin samanaikainen anto ei vaikuttanut dosetakselikerta-annoksen farmakokinetiikkaan. Tutkimus JP19959 oli tutkimuksen BO18255 (ToGA) osatutkimus pitkälle edennyttä mahasyöpää sairastavilla japanilaisilla mies- ja naispotilailla, ja siinä selvitettiin kapesitabiinin ja sisplatiinin farmakokinetiikkaa, kun niitä käytettiin yhdessä Herceptinin kanssa tai ilman Herceptiniä. Tämän osatutkimuksen tulokset viittasivat siihen, että sisplatiinin tai sisplatiinin ja Herceptinin yhdistelmän samanaikainen käyttö ei vaikuttanut altistumiseen kapesitabiinin biologisesti aktiivisille metaboliiteille (esim. 5-FU:lle). Kapesitabiinin pitoisuudet olivat kuitenkin suuremmat ja puoliintumisaika pidempi, kun sitä käytettiin yhdistelmänä Herceptinin kanssa. Tiedot viittasivat myös siihen, että kapesitabiinin tai kapesitabiinin ja Herceptinin yhdistelmän samanaikainen käyttö ei vaikuttanut sisplatiinin farmakokinetiikkaan.

Farmakokineettiset tiedot tutkimuksesta H4613g/GO01305, joka toteutettiin metastasoitunutta tai paikallisesti edennyttä leikkaushoitoon soveltumatonta HER2-positiivista syöpää sairastavilla potilailla, viittasivat siihen ettei trastutsumabi vaikuttanut karboplatiinin farmakokinetiikkaan.

Antineoplastisten lääkeaineiden vaikutus trastutsumabin farmakokinetiikkaan

Kun Herceptin-monoterapian (4 mg/kg aloitusannos /2 mg/kg kerran viikossa laskimoon) jälkeen simuloituja seerumin trastutsumabipitoisuuksia verrattiin HER2-positiivista metastasoitunutta rintasyöpää sairastavien japanilaisten naisten seerumissa havaittuihin pitoisuuksiin (tutkimus JP16003), näyttöä ei todettu dosetakselin samanaikaisen annon farmakokineettisistä vaikutuksista trastutsumabin farmakokinetiikkaan.

Kahdesta vaiheen II tutkimuksesta (BO15935 ja M77004) ja yhdestä vaiheen III tutkimuksesta (H0648g), joissa potilaat saivat samanaikaisesti Herceptin- ja paklitakselihoitoa, sekä kahdesta vaiheen II tutkimuksesta, joissa Herceptin annettiin monoterapiana (W016229 ja MO16982) HER2-positiivista metastasoitunutta rintasyöpää sairastaville naisille, saatujen farmakokineettisten tulosten vertailu osoitti, että seerumissa todettujen pienimpien trastutsumabipitoisuuksien yksilölliset arvot ja keskiarvot vaihtelivat tutkimusten sisällä ja tutkimusten välillä, mutta paklitakselin samanaikaisesta

annosta ei todettu selvää vaikutusta trastutsumabin farmakokinetiikkaan. Tutkimuksesta M77004, jossa HER2-positiivista metastasoitunutta rintasyöpää sairastavat naiset saivat samanaikaisesti Herceptiniä, paklitakselia ja doksirubisiiniä, sekä tutkimuksista, joissa Herceptiniä annettiin monoterapiana (H0649g) tai yhdistelmänä antrasykliinien sekä syklofosfamidin tai paklitakselin (tutkimus H0648g) kanssa, saatujen trastutsumabin farmakokinetiikkaa koskevien tietojen vertailu viittasi siihen, etteivät doksirubisiini ja paklitakseli vaikuta trastutsumabin farmakokinetiikkaan.

Tutkimuksen H4613g/G001305 farmakokineettiset tiedot viittasivat siihen, ettei karboplatiini vaikuttanut trastutsumabin farmakokinetiikkaan.

Anastrotsolin samanaikainen anto ei näyttänyt vaikuttavan trastutsumabin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä Herceptin-hoidon aikana ja seitsemän kuukautta hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 5.2).

Raskaus

Cynomolgus-apinoilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa, joissa käytettiin jopa 25-kertaisia annoksia verrattuna ihmisille annettavaan viikoittaiseen ylläpitoannokseen (2 mg Herceptiniä laskimoon/kg), ei havaittu lääkkeen vaikuttavan haitallisesti apinoiden fertiilitettiin eikä aiheuttavan haittaa niiden sikiöille. Trastutsumabin todettiin siirtyvän istukan läpi tiineyden alku- (päivinä 20-50) ja loppuvaiheessa (päivinä 120-150). Ei tiedetä, onko Herceptinillä haitallisia vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen. Koska eläimillä suoritetuista tutkimuksista saatavat tulokset eivät aina ennusta ihmisissä esille tulevia vaikutuksia, Herceptinin käyttöä pitäisi välttää raskauden aikana, ellei katsota äidin mahdollisesti saamaa hyötyä sikiölle mahdollisesti aiheutuvia haittoja suuremmaksi.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen Herceptiniä saavilla, raskaana olevilla naisilla on raportoitu sikiön munuaisten kasvun ja/tai toiminnan heikkenemistä, johon on liittynyt lapsiveden niukkuutta. Lisäksi muutama tapaus on yhdistetty sikiön kuolemaan johtaneeseen keuhkojen vajaakehitykseen. Raskaaksi tulleille naisille on annettava tietoa mahdollisista sikiövaurioista. Jos Herceptin-hoitoa päätetään antaa raskaana olevalle naiselle tai jos potilas tulee raskaaksi Herceptin-hoidon aikana tai 7 kuukauden kuluessa viimeisen Herceptin-annoksen jälkeen, moniammatillisen hoitoryhmän tulisi seurata häntä tarkoin.

Imetys

Cynomolgus-apinoilla suoritettussa tutkimuksessa, jossa käytetty annos oli 25-kertainen verrattuna ihmisille annettavaan viikoittaiseen ylläpitoannokseen (2 mg Herceptiniä laskimoon/kg), havaittiin trastutsumabin erittyvän imettävien apinoiden maitoon. Apinanpoikasten seerumissa havaittu trastutsumabi ei vaikuttanut haitallisesti eläinten kasvuun eikä kehitykseen niiden syntymästä yhden kuukauden ikään saakka. Trastutsumabin erittymisestä ihmisen äidinmaitoon ei ole tietoa. Imettämistä olisi vältettävä Herceptin-hoidon ajan ja seitsemän kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen, sillä ihmisen IgG erittyy äidinmaitoon eikä tiedetä, onko Herceptinistä mahdollisesti haittaa vauvalle.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole saatavissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Herceptinillä saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn (ks. kohta 4.8). Mikäli potilaalle ilmaantuu infuusioon liittyviä oireita (ks. kohta 4.4), häntä on neuvottava välttämään autonajoa tai koneiden käyttöä, kunnes oireet häviävät.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Herceptinin (laskimoon ja ihon alle annettavat lääkemuodot) vakavimmat ja/tai yleisimmät raportoidut haittavaikutukset ovat sydämen toimintahäiriöt, infuusioon liittyvät reaktiot, hematologinen toksisuus (erityisesti neutropenia), infektiot ja keuhkoihin liittyvät haittavaikutukset.

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Tässä osiossa käytetään seuraavia yleisyysluokkia: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10000$). Lisäksi käytetään myös luokkaa ”tuntematon” (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Frekvenssiluokkien alla luetellut haitat on esitetty vakavuuden mukaisessa järjestyksessä, vakavin ensin.

Taulukossa 1 on lueteltu haittavaikutuksia, joita on raportoitu laskimoon annettavan Herceptin lääkemuodon monoterapiassa tai yhdessä solunsalpaajan kanssa keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen. Kaikki termit perustuvat korkeimpaan prosenttiosuuteen, joka on esiintynyt keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa.

Taulukko 1 Haittavaikutukset, joita on raportoitu laskimoon annettavassa Herceptin-monoterapiassa tai yhdessä solunsalpaajan kanssa keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa (N = 8386) ja markkinoille tulon jälkeen

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Infektiot	Infektio	Hyvin yleinen
	Nenänielun tulehdus	Hyvin yleinen
	Neutropeeninen sepsis	Yleinen
	Virtsarakkotulehdus	Yleinen
	Herpes zoster	Yleinen
	Influenssa	Yleinen
	Sinuiitti	Yleinen
	Ihotulehdus	Yleinen
	Riniitti	Yleinen
	Ylempien hengitysteiden infektio	Yleinen
	Virtsatieinfektio	Yleinen
	Ruusutauti	Yleinen
	Selluliitti	Yleinen
	Nielutulehdus	Yleinen
	Sepsis	Melko harvinainen
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Malignin kasvaimen progressio	Tuntematon
	Kasvaimen progressio	Tuntematon
Veri- ja imukudos	Kuumeinen neutropenia	Hyvin yleinen
	Anemia	Hyvin yleinen
	Neutropenia	Hyvin yleinen
	Valkosolujen määrän aleneminen/leukopenia	Hyvin yleinen
	Trombosytopenia	Hyvin yleinen
	Hypoprotrombinemia	Tuntematon
	Immuuni trombosytopenia	Tuntematon

Elinjärjestelmä	Haettavaikutus	Esiintyvyys
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Yleinen
	⁺ Anafylaktinen reaktio	Tuntematon
	⁺ Anafylaktinen sokki	Tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Painon aleneminen / laihtuminen	Hyvin yleinen
	Anoreksia	Hyvin yleinen
	Hyperkalemia	Tuntematon
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Hyvin yleinen
	Ahdistuneisuus	Yleinen
	Depressio	Yleinen
	Epänormaalit ajatukset	Yleinen
Hermosto	¹ Vapina	Hyvin yleinen
	Heitehuimaus	Hyvin yleinen
	Päänsärky	Hyvin yleinen
	Tuntoharhat	Hyvin yleinen
	Makuhäiriö	Hyvin yleinen
	Perifeerinen neuropatia	Yleinen
	Hypertensio	Yleinen
	Uneliaisuus	Yleinen
	Ataksia	Yleinen
	Pareesi	Harvinainen
	Aivoödeema	Tuntematon
Silmät	Sidekalvotulehdus	Hyvin yleinen
	Lisääntynyt kyynelnesteen erityys	Hyvin yleinen
	Kuivasilmäisyys	Yleinen
	Papilledeema	Tuntematon
	Verkkokalvoverenvuoto	Tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin	Kuurous	Melko harvinainen
Sydän	¹ Verenpaineen lasku	Hyvin yleinen
	¹ Verenpaineen nousu	Hyvin yleinen
	¹ Sydämenlyönnin epäsäännöllisyys	Hyvin yleinen
	¹ Sydämen tykytys	Hyvin yleinen
	¹ Sydämen lepatus	Hyvin yleinen
	Ejektiofraktion aleneminen*	Hyvin yleinen
	⁺ Sydämen vajaatoiminta (kongestiivinen)	Yleinen
	⁺¹ Supraventrikulaarinen takyarytmia	Yleinen
	Kardiomyopatia	Yleinen
	Perikardiaalinen effuusio	Melko harvinainen
	Sydänperäinen sokki	Tuntematon
	Sydänpussitulehdus	Tuntematon
	Bradykardia	Tuntematon
	Galoppirytmia	Tuntematon
Verisuonisto	Kuumat aallot	Hyvin yleinen
	⁺¹ Hypotensio	Yleinen
	Vasodilataatio	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	⁺¹ Vinkuva hengitys	Hyvin yleinen
	⁺ Hengenahdistus	Hyvin yleinen
	Yskä	Hyvin yleinen
	Nenäverenvuoto	Hyvin yleinen
	Nuha	Hyvin yleinen
	⁺ Keuhkokuume	Yleinen
	Astma	Yleinen
	Keuhkojen toimintahäiriö	Yleinen
	⁺ Pleuraeffuusio	Yleinen

Elinjärjestelmä	Haettavaikutus	Esiintyvyys
	Keuhkokuume	Harvinainen
	⁺ Keuhkofibroosi	Tuntematon
	⁺ Hengitysvaikeudet	Tuntematon
	⁺ Hengitysvajaus	Tuntematon
	⁺ Keuhkoinfiltraatio	Tuntematon
	⁺ Akuutti keuhkopöhö	Tuntematon
	⁺ Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä	Tuntematon
	⁺ Bronkospasmi	Tuntematon
	⁺ Hypoksia	Tuntematon
	⁺ Happisaturaation aleneminen	Tuntematon
	Nielun turvotus	Tuntematon
	Ortopnea	Tuntematon
	Keuhkopöhö	Tuntematon
	Interstitiaalinen keuhkosairaus	Tuntematon
	Ruoansulatuselimistö	Ripuli
Oksentelu		Hyvin yleinen
Pahoinvointi		Hyvin yleinen
¹ Huulien turvotus		Hyvin yleinen
Vatsakipu		Hyvin yleinen
Dyspepsia		Hyvin yleinen
Ummetus		Hyvin yleinen
Stomatiitti		Hyvin yleinen
Peräpukamat		Yleinen
Suun kuivuus		Yleinen
Maksa ja sappi	Maksasoluvaurio	Yleinen
	Hepatiitti	Yleinen
	Maksan koputusarkuus	Yleinen
	Keltaisuus	Harvinainen
	Maksan vajaatoiminta	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudος	Eryteema	Hyvin yleinen
	Ihottuma	Hyvin yleinen
	¹ Kasvojen turvotus	Hyvin yleinen
	Alopesia	Hyvin yleinen
	Kynsiongelmat	Hyvin yleinen
	Käsi-jalkaoireyhtymä	Hyvin yleinen
	Akne	Yleinen
	Kuiva iho	Yleinen
	Ekkymoosi	Yleinen
	Liiallinen hikoilu	Yleinen
	Makulopapulaarinen ihottuma	Yleinen
	Kutina	Yleinen
	Kynsien katkeilu	Yleinen
	Ihotulehdus	Yleinen
	Nokkosrokko	Melko harvinainen
	Angioedema	Tuntematon

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	Hyvin yleinen
	¹ Lihaskireys	Hyvin yleinen
	Myalgia	Hyvin yleinen
	Niveltulehdus	Yleinen
	Selkäkipu	Yleinen
	Luukipu	Yleinen
	Lihaspasmi	Yleinen
	Niskakipu	Yleinen
	Raajakipu	Yleinen
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaisten toimintahäiriö	Yleinen
	Membranottinen glomerulonefriitti	Tuntematon
	Glomerulonefropatia	Tuntematon
	Munuaisten vajaatoiminta	Tuntematon
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat	Lapsiveden vähäisyys	Tuntematon
	Munuaisten vajaakehitys	Tuntematon
	Keuhkojen kehittymättömyys	Tuntematon
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintatulehdus/maitorauhastulehdus	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus	Hyvin yleinen
	Rintakehän kipu	Hyvin yleinen
	Vilunväristykset	Hyvin yleinen
	Väsymys	Hyvin yleinen
	Influenssan kaltaiset oireet	Hyvin yleinen
	Infuusioon liittyvät reaktiot	Hyvin yleinen
	Kipu	Hyvin yleinen
	Kuume	Hyvin yleinen
	Limakalvotulehdus	Hyvin yleinen
	Perifeerinen turvotus	Hyvin yleinen
	Huonovointisuus	Yleinen
	Turvotus	Yleinen
Vammat ja myrkytykset	Ruhjevammat	Yleinen

⁺ tarkoittaa haittavaikutuksia, joita on raportoitu kuolemien yhteydessä.

¹ tarkoittaa haittavaikutuksia, joita on raportoitu pääasiassa infuusioon liittyvien reaktioiden yhteydessä.

Tarkkoja prosentiosuuksia ei ole saatavilla.

* esiintynyt taksaanien kanssa antrasykliini-hoidon jälkeen.

Lisätietoja valikoiduista haittavaikutuksista

Sydämen toimintahäiriöt

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II–IV) on yleinen haittavaikutus Herceptinin käytön yhteydessä, ja se saattaa johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.4). Herceptin-hoitoa saaneilla potilailla on havaittu sydämen vajaatoiminnan oireita ja löydöksiä, kuten hengenahdistusta, asentoon liittyvää hengenahdistusta, lisääntynyttä yskää, keuhkoödemaa, S3-galoppirytmiiä tai sydänkammioiden ejektiofraktion alentumista (ks. kohta 4.4).

Kolmessa keskeisessä kliinisessä Herceptinin käyttöä liitännäishoitona selvittäneessä tutkimuksessa sydämen luokan 3-4 toimintahäiriöiden (erityisesti oireinen sydämen vajaatoiminta) esiintyvyys oli yhtä suuri potilailla, jotka saivat pelkkää solunsalpaajahoitoa (eivät saaneet Herceptiniä) verrattuna potilaisiin, jotka saivat Herceptiniä taksaanien jälkeen (0,3–0,4 %). Esiintyvyys oli korkein potilailla, joille annosteltiin samanaikaisesti Herceptiniä ja taksaaneilla (2,0 %). Herceptinin ja matala-annoksisen antrasykliinin samanaikaisesta neoadjuvanttikäytöstä on vähän käyttökokemusta (ks. kohta 4.4).

Kun Herceptiniä annettiin liitännäishoitona annetun solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen, NYHA III–IV -luokan sydämen vajaatoimintaa todettiin 0,6 %:lla yhden vuoden tutkimushaaran potilaista 12 kuukauden mediaaniseuranta-ajan jälkeen. Tutkimuksen BO16348 kahdeksan vuoden mediaaniseuranta-ajan jälkeen vaikean sydämen kongestiivisen vajaatoiminnan (NYHA-luokat III ja IV) ilmaantuvuus vuoden ajan Herceptin-hoitoa saaneessa ryhmässä oli 0,8 % ja lievän oireisen ja oireettoman vasemman kammion toimintahäiriön ilmaantuvuus oli 4,6 %.

Vaikea sydämen kongestiivinen vajaatoiminta korjaantui 71,4 %:lla Herceptin-hoitoa saaneista potilaista (korjaantumisen määritelmä oli LVEF-arvo ≥ 50 % vähintään kahdesti perättäin tapahtuman jälkeen). Lievä oireinen tai oireeton vasemman kammion toimintahäiriö korjautui 79,5 %:lla potilaista. Noin 17 % sydämen toimintahäiriöihin liittyvistä haitoista ilmaantui Herceptin-hoidon lopettamisen jälkeen.

Levinneen taudin pivotaalitutkimuksissa sydämen toimintahäiriöiden esiintyvyys vaihteli välillä 9 %–12 %, kun laskimoon annettava Herceptin oli yhdistetty paklitakseliin verrattuna paklitakseliin yksin (1 %–4 %). Herceptin-monoterapiahoidossa esiintyvyys oli välillä 6 %–9 %. Sydämen toimintahäiriöitä esiintyi eniten potilailla, jotka saivat Herceptin-hoidon yhteydessä samanaikaisesti antrasykliiniä/syklofosfamidia (27 %). Esiintyvyys oli merkittävästi suurempi kuin pelkällä antrasykliinillä/syklofosfamidilla (7 %–10 %). Sydämen toiminnan seurantatutkimuksissa oireisen kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys oli 2,2 % potilailla, jotka saivat sekä Herceptiniä että dosetakselia verrattuna 0 % esiintyvyyteen pelkkää dosetakselia saaneilla potilailla. Suurimmalla osalla potilaista (79 %), joille ilmaantui näissä tutkimuksissa sydämen toimintahäiriöitä, tila parani kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan tavanomaisella lääkehoidolla.

Infuusioon liittyvät reaktiot, allergiatyyppiset reaktiot ja yliherkkyys

Arviolta noin 40 % Herceptiniä saaneista potilaista saa jonkinlaisia infuusioon liittyviä reaktioita. Suurin osa infuusioon liittyvistä reaktioista on kuitenkin voimakkuudeltaan lieviä tai kohtalaisia (NCI-CTC luokitus). Infuusioon liittyvillä reaktioilla on taipumus esiintyä hoidon alussa esim. infuusioiden 1, 2 ja 3 aikana ja niiden esiintyminen harvenee seuraavien infuusioiden yhteydessä. Reaktioita ovat vilunväristykset, kuume, hengenahdistus, hypotensio, hengityksen vinkuminen, bronkospasmi, takykardia, vähentynyt happisaturaatio, hengitysvaikeudet, ihottuma, pahoinvointi, oksentelu ja päänsärky (ks. kohta 4.4). Infuusioon liittyvien reaktioiden kaikkien vaikeusasteiden esiintyvyys vaihteli eri tutkimuksissa käyttöaiheesta ja tietojenkeruumenetelmästä riippuen sekä riippuen siitä, annettiinko trastutsumabi samanaikaisesti solunsalpaajahoidon kanssa vai monoterapiana.

Vaikeita anafylaktisia oireita, jotka vaativat välittömiä toimenpiteitä, voi esiintyä tavallisesti joko ensimmäisen tai toisen Herceptin-infuusion yhteydessä (ks. kohta 4.4), ja ne saattavat johtaa kuolemaan.

Yksittäisissä tapauksissa on havaittu anafylaktoidisia reaktioita.

Hematologinen toksisuus

Kuumeista neutropeniaa, leukopeniaa, anemiaa, trombosytopeniaa ja neutropeniaa esiintyy hyvin yleisesti. Hypoprotrombinemian esiintyvyyttä ei tunneta. Neutropenian riski saattaa hieman lisääntyä, jos trastutsumabia annostellaan dosetakselin kanssa antrasykliinihoidon jälkeen.

Keuhkoihin liittyvät haittatapahtumat

Vaikeita keuhkoihin liittyviä haittatapahtumia esiintyy Herceptin-infuusion yhteydessä, ja ne ovat saattaneet johtaa kuolemaan. Näitä haittatapahtumia ovat mm. keuhkoinfiltraatti, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, keuhkokuume, keuhkotulehdus, pleuraeffuusio, hengitysvaikeudet, akuutti keuhkopöhö ja hengityksen vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Tarkemmat tiedot riskinhallintatoimenpiteistä on esitetty Varoituksissa ja käyttöön liittyvissä varotoimissa (kohta 4.4), ja ne ovat yhdenmukaisia EU:n riskinhallintasuunnitelman kanssa.

Immunogeenisuus

Kun varhaisen vaiheen rintasyövän neoadjuvantti-adjuvanttihoitoa koskevassa tutkimuksessa (BO22227) seuranta-ajan mediaani oli yli 70 kuukautta, 10,1 %:lle (30/296) laskimoon annettavaa Herceptin-lääkemuotoa saaneista potilaista oli kehittynyt vasta-aineita trastutsumabilille. Neutraloivia vasta-aineita havaittiin lähtötilanteen jälkeen otetuista näytteistä 2 potilaalla 30 potilaasta laskimoon annettavaa Herceptin-lääkemuotoa saaneessa hoitoryhmässä.

Näiden vasta-aineiden kliinistä merkitystä ei tiedetä. Antoon liittyneiden reaktioiden ilmaantuvuuden perusteella vasta-aineet trastutsumabilille eivät vaikuttaneet laskimoon annettavan Herceptin-lääkemuodon farmakokineettisiin ominaisuuksiin, tehoon (määriteltiin patologisena kokonaisvasteena, pathological Complete Response, [pCR] ja tapahtumavapaana elinaikana) ja turvallisuuteen.

Herceptinin käytöstä mahasyövän hoitoon ei ole immunogeenisuustietoja saatavissa.

Herceptin-hoidon vaihtaminen laskimoon annettavasta lääkemuodosta ihon alle annettavaan lääkemuotoon ja päinvastoin

Tutkimuksessa MO22982 selvitettiin Herceptin-hoidon vaihtamista laskimoon annettavasta lääkemuodosta Herceptinin ihon alle annettavaan lääkemuotoon ja päinvastoin. Ensisijainen tavoite tässä tutkimuksessa oli arvioida sitä, valitseeko potilas mieluummin trastutsumabin laskimoon vai ihon alle annettavan lääkemuodon. Tässä tutkimuksessa oli mukana kaksi kohorttia (toisessa annettiin injektio-pullossa olevaa ihon alle annettavaa lääkemuotoa ja toisessa antolaitteessa olevaa ihon alle annettavaa lääkemuotoa) kahden ristikkäisryhmän koasetelmassa, jossa 488 potilasta satunnaistettiin kahteen hoito-ohjelmaan, joissa Herceptin-hoitoa annettiin kolmen viikon välein (i.v. [hoitosykli 1–4] → s.c. [hoitosykli 5–8] tai s.c. [hoitosykli 1–4] → i.v. [hoitosykli 5–8]). Potilaat joko eivät olleet saaneet aiemmin laskimoon annettavaa Herceptin-hoitoa (20,3 %) tai olivat aiemmin saaneet Herceptin-hoitoa laskimoon (79,7 %). Hoito-ohjelmassa i.v. → s.c. (injektio-pullossa olevaa ihon alle annettavaa lääkemuotoa ja antovälineistössä olevaa ihon alle annettavaa lääkemuotoa saaneet kohortit yhteensä) häiritä tapahtumien (kaikkien vaikeusasteiden) esiintyvyydeksi kuvattiin ennen lääkevalmisteen vaihtoa (sykli 1–4) 53,8 % ja lääkevalmisteen vaihdon jälkeen (sykli 5–8) 56,4 %. Hoito-ohjelmassa s.c. → i.v. (injektio-pullossa olevaa ihon alle annettavaa lääkemuotoa ja antovälineistössä olevaa ihon alle annettavaa lääkemuotoa saaneet kohortit yhteensä) häiritä tapahtumien (kaikkien vaikeusasteiden) esiintyvyydeksi kuvattiin ennen lääkevalmisteen vaihtoa 65,4 % ja lääkevalmisteen vaihdon jälkeen 48,7 %.

Vakavia häiritä tapahtumia, luokan 3 häiritä tapahtumia ja hoidon keskeyttämisiä häiritä tapahtumien vuoksi todettiin ennen hoidon vaihtamista (hoitosykli 1–4) vähän (< 5 %), ja näiden yleisyys oli samankaltainen kuin hoidon vaihtamisen jälkeen (hoitosykli 5–8). Luokan 4 tai luokan 5 häiritä tapahtumia ei raportoitu.

Epäillyistä häiritä vaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä häiritä vaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-häiritä tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä häiritä vaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole saatu kokemuksia yliannostuksesta ihmisellä. Yli 10 mg:n/kg kerta-annoksia ei ole annettu kliinisissä tutkimuksissa. Kliinisissä tutkimuksissa metastasoitunutta mahasyöpää sairastavilla potilailla on tutkittu aloitusannosta 8 mg/kg, jonka jälkeen ylläpitoannosta 10 mg/kg kolmen viikon välein. Potilaat sietivät hyvin annoksia aina 10 mg:aan/kg asti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01XC03

Trastutsumabi on humanisoitu, rekombinantti, monoklonaalinen IgG1-vasta-aine ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptoria 2 (HER2) vastaan. Noin 20 - 30 % primaarisista rintasyövistä yli-ilmentää HER2:ta. HER2-positiivisen mahasyövän osuus määritettiin tutkimuksissa immunohistokemiallisesti (IHC) ja fluoresenssi in situ -hybridisaatiolla (FISH) tai kromogeenisella in situ -hybridisaatiolla (CISH). HER2-positiivisten osuus vaihteli laajasti (6,8 - 34,0 % IHC:lla ja 7,1 % - 42,6 % FISH:llä). Tutkimuksissa on havaittu taudista vapaan elinajan olevan lyhyempi sellaisilla rintasyöpäpotilailla, joiden kasvaimet yli-ilmentävät HER2:ta verrattuna potilaisiin, joiden kasvaimet eivät yli-ilmennä HER2:ta. Reseptorin (ECD, p105) solunulkoista aluetta voi vapautua verenkiertoon ja olla mitattavissa seerumista.

Vaikutusmekanismi

Trastutsumabi sitoutuu suurella affiniteetilla ja spesifisyydellä HER2:n ekstrasellulaarisen domeenin solukalvoon, aladomeeniin IV. Trastutsumabin HER2:en sitoutuminen inhiboi ligandista riippumatonta HER2-viestinvälitystä ja estää sen ekstrasellulaarisen domeenin proteolyttisen hajoituksen (HER2:n aktivoitumismekanismi). Sekä *in vitro* että eläinkokeissa trastutsumabin on osoitettu estävän ihmisen HER2-proteiinia yli-ilmentävien syöpäsolujen jakautumista. Lisäksi trastutsumabi käynnistää tehokkaasti vasta-aineriippuvaisen soluvälitteisen sytotoksisuuden (ADCC). *In vitro* trastutsumabi käynnistää ADCC:n ensisijaisesti niitä syöpäsoluja vastaan, jotka yli-ilmentävät HER2:ta verrattuna niihin syöpäsoluihin, jotka eivät yli-ilmennä HER2:ta.

HER2-proteiinin yli-ilmentymän tai HER2-geenin monistuman toteaminen

Rintasyövän HER2-proteiinin yli-ilmentymän tai HER2-geenin monistuman toteaminen

Herceptiniä olisi annettava ainoastaan potilaille, joiden kasvaimet yli-ilmentävät HER2:ta tai joiden kasvaimissa todetaan HER2-geenin monistuma määritettynä tarkalla ja validoidulla määritysmenetelmällä. HER2-proteiinin yli-ilmentymän toteamiseksi tulisi käyttää immunohistokemiallista määrittystä (IHC) fiksoidusta kasvainkudospalasta (ks. kohta 4.4). HER2-geenin monistuma tulisi määrittää fluoresenssi in situ -hybridisaatiolla (FISH) tai kromogeenisella in situ -hybridisaatiolla (CISH) fiksoidusta kasvainkudospalasta. Herceptin-hoito soveltuu potilaille, joilla todetaan olevan vahva HER2:n yli-ilmentymä (3+ pistettä IHC-menetelmällä määritettynä) tai positiivinen tulos FISH- tai CISH-tekniikalla.

Sen varmistamiseksi, että saatu tulos on sekä oikea että toistettava, edellä mainitut testit on suoritettava erikoistuneessa laboratoriossa, jossa käytettyjen menetelmien asianmukainen validointi on taattu.

IHC-värjäytymiskuvion arvioinnissa suositellaan käytettäväksi seuraavanlaista pisteytystä (ks. taulukko 2):

Taulukko 2 Suositeltu pisteytys IHC-värjäytymiskuvion arvioinnissa rintasyövässä

Pisteytys	Värjäytymiskuvio	HER2-yli-ilmentymän arviointi
0	Ei havaittavaa värjäytymistä tai solukalvojen värjäytymistä havaittavissa < 10 %:ssa syöpäsoluista	Negatiivinen
1+	Haalea/tuskin havaittavissa oleva solukalvojen värjäytyminen > 10 %:ssa syöpäsoluista. Värjäytyneiden solujen kalvot vain osittain värjäytyneet	Negatiivinen
2+	Heikosta kohtalaiseksi luokiteltava solukalvojen täydellinen värjäytyminen > 10 %:ssa syöpäsoluista	Moniselitteinen
3+	Voimakkaaksi luokiteltava solukalvojen täydellinen värjäytyminen > 10 %:ssa syöpäsoluista	Positiivinen

FISH- tai SISH-tekniikalla saatua tulosta pidetään yleisesti positiivisena, jos HER2-geenin kopioiden määrä per kasvainsolu jaettuna kromosomi 17:n kopioiden lukumäärällä antaa tulokseksi 2 tai enemmän.

CISH-tekniikalla saatua tulosta pidetään yleisesti positiivisena, jos yli 50 %:ssa kasvainsoluista HER2-geenin kopioiden määrä tumaa kohti on yli 5.

Tarkempia tietoja määrittämisen suorittamisesta ja tulosten tulkinnasta on saatavana validoitujen FISH- ja CISH-testien pakkausselosteista. Viralliset HER2-testausta koskevat suositukset on myös hyvä huomioida.

Käytettäessä muita menetelmiä HER2-proteiinin yli-ilmentymän tai HER2-geenin monistuman määrittämiseen analyysit on tehtävä ainoastaan laboratorioissa, jotka käyttävät asianmukaisesti validoituja, ajan tasalla olevia menetelmiä. Tällaisten menetelmien täytyy olla riittävän toistettavia ja tarkkoja, jotta ne osoittavat HER2:n yli-ilmentymän, ja niiden tulee myös pystyä erottamaan HER2:n kohtalainen (yhdenmukainen värjäytymisasteen 2+ kanssa) ja vahva (yhdenmukainen värjäytymisasteen 3+ kanssa) yli-ilmentymä.

Mahasyövän HER2-proteiinin yli-ilmentymän tai HER2-geenin monistuman toteaminen

HER2-proteiinin yli-ilmentymän tai HER2-geenin monistuman toteamiseen pitäisi käyttää vain tarkkaa ja validoitua määrittämenetelmää. Ensimmäisenä testausmenetelmänä suositellaan immunohistokemiallista määrittämistä (IHC). Jos lisäksi vaaditaan HER2-geenin monistumamääritys, pitäisi käyttää joko hopea in situ -hybridisaatio SISH-menetelmää tai FISH-tekniikkaa. SISH-tekniikkaa suositellaan kuitenkin tuumorin histologian ja morfologian toteamiseksi samanaikaisesti. Sen varmistamiseksi, että testausmenetelmä on validoitu ja saatu tulos on sekä oikea että toistettava, edellä mainitut testit on suoritettava laboratorioissa, jossa on asianmukaisesti koulutettu henkilökunta. Pitoisuusmäärittämisessä ja tulosten tulkinnassa on noudatettava koko ohjeistusta, joka toimitetaan käytössä olevan HER2- pitoisuustestin yhteydessä.

ToGA-tutkimuksessa (BO18255) potilaat, joiden kasvaimet olivat joko IHC3+ tai FISH-positiivisia, määritettiin HER2-positiivisiksi, ja heidät otettiin tutkimukseen. Kliinisten tutkimusten tuloksien perusteella hyöty pääasiassa rajoittui potilaisiin, joilla oli vahva HER2:n yli-ilmentymä (IHC3+ tai IHC2+ ja positiivinen FISH tulos).

Menetelmien vertailututkimuksessa (tutkimus D008548) havaittiin suuri yhdenmukaisuus (>95 %) SISH- ja FISH-menetelmissä HER2-geenin monistuman toteamisessa mahasyöpäpotilailla.

HER2-proteiinin yli-ilmentymän toteamiseksi pitäisi käyttää immunohistokemiallista määrittystä (IHC) fiksoidusta kasvainkudospalasta. HER2-geenin monistuma pitäisi määrittää fiksoidusta kasvainkudospalasta in situ -hybridisaatiolla käyttämällä joko SISH- tai FISH-menetelmää.

IHC-värjäytymiskuvion arvioinnissa suositellaan käytettäväksi taulukossa 3 esitettyä pisteytystä.

Taulukko 3 Suositeltu pisteytys IHC-värjäytymiskuvion arvioinnissa mahasyövässä

Pisteytys	Kirurginen näyte värjäytymiskuvio	Biopsinäyte Värjäytymiskuvio	HER2-yli-ilmentymän arviointi
0	Ei havaittavaa värjäytymistä tai solukalvojen värjäytymistä havaittavissa < 10 %:ssa syöpäsoluista	Syöpäsoluissa ei havaittavaa värjäytymistä tai mitään solukalvojen värjäytymistä	Negatiivinen
1+	Haalea/tuskin havaittavissa oleva solukalvojen värjäytyminen > 10 %:ssa soluista. Värjäytyneiden solujen kalvot vain osittain värjäytyneet	Syöpäsolurykelmien haalea/tuskin havaittavissa oleva solukalvojen värjäytyminen riippumatta värjäytyneiden syöpäsolujen osuudesta.	Negatiivinen
2+	Heikosta kohtalaiseksi luokiteltava solukalvojen täydellinen, basolateraalinen tai lateraalinen värjäytyminen > 10 %:ssa syöpäsoluista	Syöpäsolurykelmien heikosta kohtalaiseksi luokiteltava solukalvojen värjäytyminen riippumatta värjäytyneiden syöpäsolujen osuudesta.	Moniselitteinen
3+	Voimakkaaksi luokiteltava solukalvojen täydellinen, basolateraalinen tai lateraalinen värjäytyminen > 10 %:ssa syöpäsoluista	Syöpäsolurykelmien voimakkaaksi luokiteltava solukalvojen täydellinen, basolateraalinen tai lateraalinen värjäytyminen riippumatta värjäytyneiden syöpäsolujen osuudesta.	Positiivinen

Yleisesti ottaen SISH- tai FISH-tulosta pidetään positiivisena, jos HER2-geenin kopioiden määrä per kasvainsolu jaettuna kromosomi 17:n kopioiden lukumäärällä antaa tulokseksi 2 tai enemmän.

Kliininen teho ja turvallisuus

Metastasoitunut rintasyöpä

Kliinisissä tutkimuksissa Herceptiniä on käytetty monoterapiana (Herceptin yksinään) hoidettaessa sellaisia potilaita, joiden metastasoitunut rintasyöpä yli-ilmentää HER2:ta ja joilla on metastasoitunut tauti, joka on uusiutunut yhden tai useamman solunsalpaajahoidon jälkeen.

Herceptiniä on myös annettu yhdistettynä paklitakseliin tai dosetakseliin sellaisille potilaille, jotka eivät oleet saaneet solunsalpaajahoidoa metastasoituneeseen tautiinsa. Aikaisemmin antrasykliiniin perustuvaa adjuvanttihoitoa saaneita potilaita hoidettiin paklitakselilla (175 mg/m² kolme tuntia kestävässä infuusiona) joko yksinään tai yhdistettynä Herceptiniin. Keskeisessä tutkimuksessa, jossa annettiin pelkkää dosetakselia (100 mg/m² yhden tunnin infuusiona) tai dosetakselia yhdistettynä Herceptiniin, 60 % potilaista oli saanut aikaisempaa antrasykliineihin pohjautuvaa adjuvanttihoitoa. Potilaita hoidettiin Herceptinillä taudin etenemiseen saakka.

Herceptinin ja paklitakselin yhdistelmähoidon tehoa ei ole tutkittu potilailla, joille ei ole annettu antrasykliinejä adjuvanttihoitona ennen yhdistelmähoidon aloittamista. Herceptinin ja dosetakselin yhdistelmä oli kuitenkin tehokas potilailla riippumatta siitä, olivatko he saaneet aikaisempaa antrasykliiniadjuvanttihoitoa.

Valittaessa potilaita keskeisiin klinisiin tutkimuksiin, joissa potilaille annettiin joko Herceptin-monoterapiaa tai Herceptiniä yhdistettynä paklitakseliin, HER2-proteiinin yli-ilmentymä määritettiin immunohistokemiallisella HER2-värjäyksellä fiksoidusta rintasyöpäkasvaimen kudospalasta. Määrityksessä käytettiin hiirten monoklonaalisia vasta-aineita CBI1 ja 4D5 ja kudospalat fiksoitiin formaliinilla tai Bouinin kiinnitysliuoksella. Keskuslaboratoriossa analysoitujen näytteiden tulosten tulkinnassa käytettiin asteikkoa 0 – 3+. Potilaat, joiden tulokseksi saatiin 2+ tai 3+, hyväksyttiin tutkimuksiin ja potilaat, joiden tulokseksi saatiin 0 tai 1+, poissuljettiin klinisestä tutkimuksesta. Tutkimuksiin osallistuneista potilaista yli 70 %:lla testin tulos oli 3+. Tutkimustulosten perusteella hoidosta saatava hyöty oli suurempi niillä potilailla, joilla HER2-proteiinin yli-ilmentymä oli vahva (3+) verrattuna niihin potilaisiin, joilla yli-ilmentymä oli heikompi.

Immunohistokemia (IHC) oli pääasiallinen HER2-positiivisuuden testausmenetelmä keskeisessä tutkimuksessa, jossa annettiin joko dosetakselia yksinään tai Herceptinin kanssa. Pieni osa potilaista testattiin fluoresenssi in situ hybridisaatio (FISH) -menetelmällä. Tässä tutkimuksessa 87 %:lla mukaan otetuista potilaista tauti oli 3+ (määritettynä IHC-menetelmällä) ja 95 %:lla tauti oli 3+ (määritettynä IHC-menetelmällä) ja/tai FISH-positiivinen.

Metastasoitunut rintasyöpä, annostelu kerran viikossa

Monoterapia- ja yhdistelmähoitotutkimuksista saadut tulokset valmisteen tehosta on esitetty taulukossa 4:

Taulukko 4 Monoterapia- ja yhdistelmähoitotutkimuksista saadut tulokset valmisteen tehosta

Parametri	Monoterapia	Yhdistelmähoito			
	Herceptin ¹ n = 172	Herceptin + paklitakseli ² n = 68	Paklitakseli ² n = 77	Herceptin + dosetakseli ³ n = 92	Dosetakseli ³ n = 94
Vasteluku (95 %:n luottamusväli)	18 % (13 - 25)	49 % (36 - 61)	17 % (9 - 27)	61 % (50 - 71)	34 % (25 - 45)
Vasteen keston mediaani (kk) (95 %:n luottamusväli)	9,1 (5,6 - 10,3)	8,3 (7,3 - 8,8)	4,6 (3,7 - 7,4)	11,7 (9,3 - 15,0)	5,7 (4,6 - 7,6)
TTP:n mediaani (kk) (95 %:n luottamusväli)	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)
Eloonjäämisen mediaani (kk) (95 %:n luottamusväli)	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)

TTP = time to progression eli aika taudin etenemiseen; "ne" tarkoittaa, että ei voitu määrittää tai että ei vielä saavutettu

1. Tutkimus H0649g: potilasalaryhmä, jolla tauti 3+ (määritettynä IHC:lla)
2. Tutkimus H0648g: potilasalaryhmä, jolla tauti 3+ (määritettynä IHC:lla)
3. Tutkimus M77001: lähtöryhmien mukainen analyysi (intent-to-treat), 24 kk:n tulokset

Herceptinin ja anastrotsolin yhdistelmähoito

Herceptiniä on tutkittu yhdistelmähoitona anastrotsolin kanssa ensilinjassa HER2:ta yli-ilmentävässä levinneessä rintasyöpässä hormonireseptori-positiivisilla [ts. estrogeenireseptori (ER) ja/tai progesteronireseptori (PR)] postmenopausaalisilla potilailla. Taudin etenemismuutokset verrattuna pelkkää anastrostolia saaneisiin potilaisiin (4,8 kk vs 2,4 kk). Myös seuraavissa tekijöissä havaittiin parantumista yhdistelmähoidossa: kokonaisvaste (16,5 % vs 6,7 %), kliininen hyöty (42,7 % vs 27,9 %), aika taudin etenemiseen (4,8 kk vs 2,4 kk). Kahden hoitohaaran välillä ei ollut eroa ajassa vasteen saavuttamiseen

eikä vasteen kestossa. Yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla kokonaiselinajan mediaani piteni 4,6 kk:lla. Ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Kuitenkin on huomattava, että yli puolet pelkkää anastrotsolia saaneista potilaista siirtyi Herceptiniä sisältävään hoitoon sairauden etenemisen jälkeen.

Metastasoitunut rintasyöpä, annostelu 3 viikon välein

Ei-vertailevista monoterapia- ja yhdistelmähoitotutkimuksista saadut tulokset valmisteen tehosta on esitetty taulukossa 5:

Taulukko 5 Ei-vertailevista monoterapia- ja yhdistelmähoitotutkimuksista saadut tulokset valmisteen tehosta

Parametri	Monoterapia		Yhdistelmähoito	
	Herceptin ¹ n = 105	Herceptin ² N = 72	Herceptin + Paklitakseli ³ n = 32	Herceptin + dosetakseli ⁴ n = 110
Vasteluku (95 %:n luottamusväli)	24 % (15 - 35)	27 % (14 - 43)	59 % (41 - 76)	73 % (63 - 81)
Vasteen keston mediaani (kk) (95 %:n luottamusväli)	10,1 (2,8 - 35,6)	7,9 (2,1 - 18,8)	10,5 (1,8 - 21)	13,4 (2,1 - 55,1)
TTP:n mediaani (kk) (95 %:n luottamusväli)	3,4 (2,8 - 4,1)	7,7 (4,2 - 8,3)	12,2 (6,2 - ne)	13,6 (11 - 16)
Eloonjäämisen mediaani (kk) (95 %:n luottamusväli)	ne	ne	ne	47,3 (32-ne)

TTP = time to progression eli aika taudin etenemiseen; "ne" tarkoittaa, että ei voitu määrittää tai että ei vielä saavutettu

1. Tutkimus WO16229: aloitusannos 8 mg/kg, jonka jälkeen ylläpitoannoksena 6 mg/kg 3 viikon välein
2. Tutkimus MO16982: aloitusannoksena 6 mg/kg kerran viikossa kolmena viikkona, jonka jälkeen ylläpitoannoksena 6 mg/kg 3 viikon välein
3. Tutkimus BO15935
4. Tutkimus MO16419

Taudin etenemiskohdat

Taudin eteneminen maksaan oli merkitsevästi harvinaisempi niillä potilailla, joita hoidettiin Herceptinin ja paklitakselin -yhdistelmähoidolla, verrattuna paklitakselilla yksinään hoidettuihin potilaisiin (21,8 % ja 45,7 %, p=0,004). Eteneminen keskushermostoon oli taas yleisempää Herceptinillä ja paklitakselilla hoidetuilla potilailla verrattuna potilaisiin, joita hoidettiin paklitakselilla yksinään (12,6 % ja 6,5 %, p=0,377).

Varhaisen vaiheen rintasyöpä (adjuvanttahoito)

Varhaisen vaiheen rintasyöpä määritellään ei-metastasoituneeksi, primaariseksi, invasiiviseksi rinnan syöpäkasvaimeksi. Herceptinin liitännäishoitoa tutkittiin 4 suuressa satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa:

- Tutkimuksen BO16348 tarkoituksena oli verrata yhden ja kahden vuoden ajan 3 viikon välein annosteltavaa Herceptin-hoitoa pelkkään seurantaryhmään potilaille, joilla oli HER2-positiivinen varhaisen vaiheen rintasyöpä. Syöpä oli ennen Herceptin-hoitoa leikattu ja potilaille oli annettu hoitoon yleisesti käytettyjä solunsalpaajia ja sädehoitoa (jos tarpeellista). Lisäksi verrattiin kaksi vuotta kestävästä Herceptin-hoitoa yhden vuoden kestäväseen hoitoon Herceptin-ryhmän potilaille annettiin aloitusannos 8 mg/kg, minkä jälkeen annostus oli 6 mg/kg 3 viikon välein yhden vuoden ajan.
- Yhteisanalyysin sisältävien tutkimuksien NSABP B-31 ja NCCTG N9831 tarkoituksena oli tutkia Herceptinin ja paklitaxelin yhdistelmähoidon kliinistä käytettävyyttä AC-solunsalpaajahoidon jälkeen. Lisäksi NCCTG N9831-tutkimuksessa tutkittiin Herceptinin annostelua AC→P -solunsalpaajahoidon jälkeen potilaille, joilla oli leikattu HER2-positiivinen varhaisen vaiheen rintasyöpä.
- BCIRG 006 -tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia Herceptinin yhdistämistä dosetakseliin joko AC-solunsalpaajahoidon jälkeen tai yhdistelmähoidona dosetakselin ja karboplatiinin kanssa potilaille, joilla oli leikattu HER2-positiivinen varhaisen vaiheen rintasyöpä.

HERA-tutkimuksessa varhaisen vaiheen rintasyöpä rajoittui leikattavissa oleviin primaarisiiin, invasiivisiin rinnan adenokarsinomiin, joissa kainalon imusolmukkeet olivat positiivisia tai negatiivisia. Jos imusolmukkeet olivat negatiivisia, kasvainten oli oltava halkaisijaltaan vähintään 1 cm.

Yhteisanalysoidut tutkimukset NSABP B-31 ja NCCTG N9831 rajoittuivat naisiin, joilla oli leikattavissa oleva korkean riskin rintasyöpä. Syöpä määriteltiin korkeariskiseksi, jos se oli HER2-positiivinen ja kainalon imusolmukkeet olivat positiivisia tai imusolmukkeet olivat negatiivisia korkean riskin piirtein (kasvaimen koko > 1 cm ja ER-negatiivinen tai kasvaimen koko > 2 cm ER-statuksesta riippumatta).

BCIRG006-tutkimuksessa HER2-positiivinen varhaisen vaiheen rintasyöpä rajoittui joko positiiviseen imusolmukkeeseen tai korkean riskin negatiivisiin potilaisiin [negatiivisen (pN0) imusolmukkeen esiintyminen, johon liittyy vähintään yksi seuraavista tekijöistä: kasvaimen koko vähintään 2 cm, estrogeeni- ja progesteronireseptorinegatiivinen, histologinen ja/tai tuman erilaistumisaste 2–3, tai ikä alle 35 vuotta].

Tutkimuksen BO16348 tehoa koskevat tulokset 12 kuukauden* ja 8 vuoden** mediaaniseuranta-ajan jälkeen on esitetty yhteenvetona taulukossa 6:

Taulukko 6 Tehon tulokset tutkimuksesta BO16348

Parametri	Mediaaniseuranta-aika 12 kuukautta*		Mediaaniseuranta-aika 8 vuotta**	
	Seuranta N = 1693	Herceptin- hoito yhden vuoden ajan N = 1 693	Seuranta N = 1697***	Herceptin- hoito yhden vuoden ajan N = 1 702***
Tautivapaa elinaika				
- potilaat, joilla oli tapahtuma	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- potilaat, joilla ei ollut tapahtumaa	1 474 (87,1 %)	1 566 (92,5 %)	1 127 (66,4 %)	1 231 (72,3 %)
P-arvo vs.seurantaryhmä	< 0,0001		< 0,0001	
Riskisuhde vs. seurantaryhmä	0,54		0,76	
Taudin uusiutumismvapaa elinaika				
- potilaat, joilla oli tapahtuma	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- potilaat, joilla ei ollut tapahtumaa	1 485 (87,7 %)	1 580 (93,3 %)	1 191 (70,2 %)	1 303 (76,6 %)
P-arvo vs.seurantaryhmä	< 0,0001		< 0,0001	
Riskisuhde vs. seurantaryhmä	0,51		0,73	
Elin aika ilman taudin metastasoitumista				
- potilaat, joilla oli tapahtuma	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- potilaat, joilla ei ollut tapahtumaa	1 508 (89,1 %)	1 594 (94,6 %)	1 209 (71,2 %)	1 303 (76,6 %)
P-arvo vs.seurantaryhmä	< 0,0001		< 0,0001	
Riskisuhde vs. seurantaryhmä	0,50		0,76	
Kokonaiselinaika (kuolema)				
- potilaat, joilla oli tapahtuma	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- potilaat, joilla ei ollut tapahtumaa	1 653 (97,6 %)	1 662 (98,2 %)	1 347 (79,4 %)	1 424 (83,7 %)
P-arvo vs.seurantaryhmä	0,24		0,0005	
Riskisuhde vs. seurantaryhmä	0,75		0,76	

* Toinen ensisijainen päätepiste (tautivapaa elinaika) yhden vuoden hoidossa verrattuna seurantaan vastasi ennalta määritettyä tilastollista raja-arvoa.

** Loppuanalyysi (mukaan lukien 52 % seurantaryhmän potilaista, jotka siirtyivät saamaan Herceptin-ryhmään).

*** Kokonaisotoksen koossa on ristiriita, tämä johtuu siitä, että pieni määrä potilaita satunnaistettiin cut-off -päivämäärän jälkeen 12 kuukauden mediaaniseuranta-aikaa koskevaan analyysiin.

Väliallyysin tehokkuutta koskevat tulokset ylittivät raja-arvon, joka oli määritetty ennalta tutkimussunnitelmassa yhden vuoden Herceptin-hoitoryhmän ja seurantaryhmän vertailua varten. 12 kuukauden mediaaniseuranta-ajan jälkeen tautivapaata elinaikaa koskeva riskisuhde oli 0,54 (95 %:n luottamusväli 0,44, 0,67), mikä tarkoittaa 7,6 %-yksikön (85,8 % versus 78,2 %) absoluuttista hyötyä Herceptin-ryhmän hyväksi kahden vuoden tautivapaan elinajan suhteen.

Loppuanalyysi tehtiin kahdeksan vuoden mediaaniseuranta-ajan jälkeen. Analyysin mukaan yhden vuoden kestävä Herceptin-hoito alentaa riskiä 24 % seurantaryhmään verrattuna (riskisuhde = 0,76,

95 %:n luottamusväli 0,67, 0,86). Tämä tarkoittaa 6,4 prosenttiyksikön absoluuttista hyötyä yhden vuoden ajan Herceptin-hoitoa saaneen ryhmän hyväksi kahdeksan vuoden tautivapaan elinajan suhteen.

Loppuanalyysissa Herceptin-hoidon pidentäminen kahteen vuoteen ei tuonut lisähyötyä yhden vuoden kestäneeseen hoitoon verrattuna [tautivapaata elinaikaa koskeva riskisuhde lähtöryhmien mukaisessa (intent to treat, ITT) populaatiossa kahden vuoden ja yhden vuoden tutkimushaaroissa = 0,99 (95 %:n luottamusväli: 0,87, 1,13), p-arvo = 0,90 ja riskisuhde havainnoivassa tutkimuksessa = 0,98 (0,83, 1,15); p-arvo = 0,78]. Oireettoman sydämen toimintahäiriön esiintyvyys lisääntyi kaksi vuotta hoitoa saaneiden ryhmässä (8,1 % verrattuna 4,6 %:iin yhden vuoden ajan hoitoa saaneiden ryhmässä). Vähintään luokan 3 tai 4 haittatapahtumia esiintyi useammalla potilaalla kaksi vuotta hoitoa saaneiden ryhmässä (20,4 %) kuin yhden vuoden ajan hoitoa saaneilla (16,3 %).

Tutkimuksissa NSABP B-31 ja NCCTG N9831 Herceptiniä annosteltiin yhdessä paklitakselin kanssa AC-solunsalpaajahoidon jälkeen.

Dokсорubisiinia ja syklofosfamidia annosteltiin samanaikaisesti seuraavasti:

- laskimonsisäinen dokсорubisiini – kerta-annoksena 60 mg/m² 3 viikon välein 4 sykliä.
- laskimonsisäinen syklofosfamidi – 600 mg/m² 30 minuuttia kestävä infuusiona 3 viikon välein 4 sykliä.

Paklitakselia annosteltiin yhdessä Herceptinin kanssa seuraavasti:

- laskimonsisäinen paklitakseli – 80 mg/m² jatkuvana infuusiona laskimoon kerran viikossa 12 viikon ajan
- tai
- laskimonsisäinen paklitakseli – 175 mg/m² jatkuvana infuusiona laskimoon 3 viikon välein 4 sykliä (annostelu syklin 1. päivänä).

Yhteenveto tutkimuksien NSABP B-31 ja NCCTG9831 yhteisanalyysissa tehoa tautivapaan elinajan loppuanalyysin* ajankohtana mitanneista tuloksista on taulukossa 7. Mediaaniseuranta-aika on 1,8 vuotta AC→P-haarassa ja 2,0 vuotta AC→PH-haarassa.

Taulukko 7 Yhteenveto tutkimuksien NSABP B-31 ja NCCTG N9831 yhteisanalyysissa tehoa tautivapaan elinajan loppuanalyysin* ajankohtana mitanneista tuloksista

Parametri	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	Riskisuhde vs AC→P (95 % CI) p-arvo
Tautivapaa elinaika Potilaiden määrä (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p<0,0001
Etäpesäkkeinen uusiutuminen Potilaiden määrä	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p<0,0001
Kuolleiden määrä (OS-tapahtuma) Potilaiden määrä	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p=0,014**

A=dokсорubisiini; C=syklofosfamidi; P=paklitakseli; H=trastutsumabi

* Seuranta-ajan mediaanin ajankohtana, joka on 1,8 vuotta AC→P-haarassa ja 2,0 vuotta AC→PH-haarassa

** Kokonaiselinajan p-arvo ei ylittänyt ennalta määriteltyä tilastollista raja-arvoa AC→PH-haaran ja AC→P-haaran välisessä vertailussa.

Ensisijaisessa päätetapahtumassa (tautivapaa elin aika) taudin uusiutumisen riski aleni 52 %, kun Herceptiniä annosteltiin yhdessä paklitakselin kanssa. Riskisuhde (HR) tarkoittaa 11,8 %-yksikön (87,2 % versus 75,4 %) absoluuttista hyötyä AC→PH-haarassa (Herceptin) kolmen vuoden tautivapaan elinajan suhteen.

Lääketurvapäivityksen yhteydessä (mediaani seuranta-aika 3,5 - 3,8 vuotta) tehty tautivapaan elinajan analyysi vahvisti lopullisen tautivapaan elinajan hyödyn suuruuden. Huolimatta potilaiden siirtymisestä kontrollihaaraan Herceptin-haaraan Herceptinin lisääminen paklitakselisolunsalpaajaan alensi taudin uusiutumisen riskiä 52 %. Herceptinin lisääminen paklitakselisolunsalpaajaan alensi myös kuolemanriskiä 37 %:lla.

Kokonaiselinajan ennalta suunniteltu loppuanalyysi tutkimuksien NSABP B-31 ja NCCTG N9831 yhteisanalyysistä tehtiin, kun 707 potilasta oli kuollut (AC→PH-haaran mediaaniseuranta-aika 8,3 vuotta). AC→PH-hoito pidensi kokonaiselinajaa tilastollisesti merkitsevästi verrattuna AC→P-hoitoon (ositettu riskisuhde [HR] = 0,64; 95 %:n luottamusväli [0,55, 0,74]; log-rank-testin p-arvo < 0,0001). Elossaololuvuksi 8 vuoden kuluttua arvioitiin AC→PH-haarassa 86,9 % ja AC→P-haarassa 79,4 %, ja absoluuttiseksi hyödyksi 7,4 % (95 %:n luottamusväli 4,9 %, 10,0 %).

Yhteenveto tutkimuksien NSABP B-31 ja NCCTG N9831 yhteisanalyysin kokonaiselinajan lopputuloksista esitetään alla taulukossa 8.

Taulukko 8 Tutkimuksien NSABP B-31 ja NCCTG N9831 yhteisanalyysin kokonaiselinajan loppuanalyysi

Parametri	AC→P (n = 2032)	AC→PH (n = 2031)	p-arvo vs AC→P	Riskisuhde vs AC→P (95 % CI)
Kuolleiden määrä (OS-tapahtuma): Potilaiden määrä (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

A=doksorubisiini; C=syklofosfamidi; P=paklitakseli; H=trastutsumabi

Tautivapaan elinajan analyysi tehtiin myös tutkimusten NSABP B-31 ja NCCTG N9831 yhteisanalyysissä todetun kokonaiselinajan loppuanalyysin ajankohtana. Tautivapaan elinajan analyysin päivitettyissä tuloksissa (ositettu riskisuhde [HR] = 0,61; 95 %:n luottamusväli [0,54, 0,69]) todettiin samankaltainen hyöty tautivapaassa elinajassa verrattuna lopulliseen tautivapaan elinajan primaarianalyysiin huolimatta siitä, että 24,8 % AC→P-haaran potilaista siirrettiin Herceptin-hoitoon. AC→PH-haaran tautivapaaksi elossaololuvuksi arvioitiin 8 vuoden kohdalla 77,2 % (95 %:n luottamusväli: 75,4, 79,1), jolloin absoluuttinen hyöty AC→P-haaraan verrattuna oli 11,8 %.

BCIRG006-tutkimuksessa Herceptiniä annosteltiin joko AC-solunsalpaajahoidon jälkeen yhdessä dosetakselin kanssa (AC→DH) tai yhdessä dosetakselin ja karboplatiinin kanssa (DcarbH)

Dosetakseliä annosteltiin seuraavasti:

- laskimonsisäinen dosetakseli – 100 mg/m² tunnin kestävä infuusiona laskimoon 3 viikon välein 4 sykliä (annostelu ensimmäisen syklin 2. päivänä ja seuraavissa sykleissä 1. päivänä)

tai

- laskimonsisäinen dosetakseli – 75 mg/m² tunnin kestävä infuusiona laskimoon 3 viikon välein 6 sykliä (annostelu ensimmäisen syklin 2. päivänä ja seuraavissa sykleissä 1. päivänä),

joita seurasi

- karboplatiini – tavoite AUC on 6 mg/ml/min annosteltuna 30–60 minuutin infuusiona laskimoon 3 viikon välein 6 sykliä.

Herceptiniä annosteltiin kerran viikossa solunsalpaajahoidon aikana ja sen jälkeen 3 viikon välein 52 viikon ajan.

Tutkimuksen BCIRG006 tehoa mittaavat tulokset ovat taulukoissa 9 ja 10. Mediaaniseuranta-aika on 2,9 vuotta AC→D-haarassa ja 3,0 vuotta AC→DH-haarassa ja DCarbH-haarassa.

Taulukko 9 Yhteenveto BCIRG006-tutkimuksen tehoa mittaavista tuloksista AC→D ja AC→DH-haarojen välillä.

Parametri	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Riskisuhde vs AC→D (95 % CI) p-arvo
Tautivapaa elinaika Potilaiden määrä	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p<0,0001
Etäpesäkkeinen uusiutuminen Potilaiden määrä	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p<0,0001
Kuolleiden määrä (OS-tapahtuma)	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p=0,0024

AC→D = doksorubisiini + syklofosfamidi, jonka jälkeen dosetakseli; AC→DH= doksorubisiini+syklofosfamidi, jonka jälkeen dosetakseli ja trastutsumabi; CI=luottamusväli

Taulukko 10 Yhteenveto tutkimuksen BCIRG006 tehoa mittaavista tuloksista AC→D ja DcarbH-haarojen välillä

Parametri	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	Riskisuhde vs AC→D (95 % CI)
Tautivapaa elinaika Potilaiden määrä	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p=0,0003
Etäpesäkkeinen uusiutuminen Potilaiden määrä	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p=0,0008
Kuolleiden määrä (OS-tapahtuma)	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p=0,0182

AC→D = doksorubisiini + syklofosfamidi, jonka jälkeen dosetakseli; DCarbH= dosetakseli, karboplatiini ja trastutsumabi; CI=luottamusväli

Tutkimuksen BCIRG 006 ensisijaista päätetapahtumaa (tautivapaa elinaika) koskeva riskisuhde tarkoittaa 5,8 %-yksikön (86,7 % versus 80,9 %) absoluuttista hyötyä AC→DH (Herceptin) -haarassa ja 4,6 %-yksikön (85,5 % versus 80,9 %) absoluuttista hyötyä DCarbH (Herceptin) -haarassa verrattuna AC→D -haaraan kolmen vuoden tautivapaan elinajan suhteen.

BCIRG 006 -tutkimuksessa suorituskyky Karnofskyn asteikolla oli ≤90 (80 tai 90) 213 potilaalla 1075:sta DCarbH (TCH) -haarassa, 221 potilaalla 1074:stä AC→DH (AC→TH) -haarassa ja 217 potilaalla 1073:sta AC→D (AC→T) -haarassa. Tautivapaan elinajan hyötyä ei havaittu tässä alaryhmässä: HR=1,16, 95 %:n luottamusväli [0,73, 1,83] DCarbH-haaraa (TCH) verrattaessa AC→D (AC→T) -haaraan ja HR=0,97, 95 %:n luottamusväli [0,60, 1,55] AC→DH (AC→TH)-haaraa verrattaessa AC→D -haaraan.

Lisäksi tehtiin monivertailu kliinisten tutkimusten NSABP/NCCTG N9831* ja BCIRG006 yhteisanalyyseistä, jossa yhdistettiin tautivapaa elinaika (DFS) ja oireiset sydäntapahtumat. Yhteenvedo tuloksista on taulukossa 11:

Taulukko 11 Monivertailu kliinisten tutkimusten NSABP/NCCTG N9831* ja BCIRG006 yhteisanalyyseistä, jossa yhdistettiin tautivapaa elinaika (DFS) ja oireiset sydäntapahtumat

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 ja NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Ensisijainen tehoanalyysi DFS:n riskisuhde (95 %:n luottamusväli, CI) p-arvo	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
Pitkäaikaisseurannan tehoanalyysi** DFS:n riskisuhde (95 %:n luottamusväli, CI) p-arvo	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
Tutkiva monivertailu DFS:stä ja oireisista sydäntapahtumista Pitkäaikaisseuranta** Riskisuhde (95 %:n luottamusväli, CI)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A=doksorubisiini, C=syklofosfamidi, P=paklitakseli, D=dosetakseli, Carb=karboplatiini, H=trastutsumabi, CI=luottamusväli

* Tautivapaan elinajan loppuanalyyseissä ajankohtana. Mediaaniseuranta-aika oli 1,8 vuotta AC→P-haarassa ja 2,0 vuotta AC→PH-haarassa

** Kliinisten tutkimusten yhteisanalyyseissä pitkäaikaisseurannan keston mediaani oli AC→PH-haarassa 8,3 vuotta (vaihteluväli: 0,1–12,1) ja AC→P-haarassa 7,9 vuotta (vaihteluväli: 0,0–12,2). Tutkimuksessa BCIRG 006 pitkäaikaisseurannan keston mediaani oli 10,3 vuotta sekä AC→D-haarassa (vaihteluväli: 0,0–12,6) että DCarbH-haarassa (vaihteluväli: 0,0–13,1), ja AC→DH-haarassa se oli 10,4 vuotta (vaihteluväli: 0,0–12,7).

Varhaisen vaiheen rintasyöpä (neoadjuvantti-adjuvanttihoito)

Toistaiseksi ei ole saatavilla tuloksia, joissa Herceptinin ja solunsalpaajan adjuvanttihoitoon tehoa on verrattu neoadjuvantti-adjuvantti -hoidon tuloksiin.

Satunnaistetun monikeskustutkimuksen MO16432 neoadjuvantti-adjuvanttihoitoasetelmassa tutkittiin Herceptinin kliinistä tehoa samanaikaisesti annosteltavan neoadjuvanttihoitoon kanssa (antrasykliinien ja taksaanien), mitä seurasi Herceptin-adjuvanttihoito jopa 1 vuoden ajan. Tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli vastadiagnosoitu paikallisesti levinnyt (asteen III) tai tulehduksellinen varhaisen vaiheen rintasyöpä. Potilaat, joilla oli HER2+ kasvain, satunnaistettiin saamaan joko neoadjuvanttihoitoa yhdessä neoadjuvantti-adjuvanttina annetun Herceptinin kanssa tai pelkästään neoadjuvanttihoitoa.

Tutkimuksessa MO16432 Herceptiniä annettiin samanaikaisesti neoadjuvanttihoitoon kanssa 10 syklin ajan. Herceptinin aloitusannos oli 8 mg/kg, minkä jälkeen ylläpitoannoksena 6 mg/kg 3 viikon välein

Hoito annettiin seuraavasti:

- doksorubisiinia 60 mg/m², paklitakselia 150 mg/m² 3 viikon välein 3 sykliä,

mitä seurasi

- paklitakseli 175 mg/m² 3 viikon välein 4 sykliä,

mitä seurasi

- CMF syklin 1. ja 8. päivänä 4 viikon välein 3 sykliä,

mitä seurasi leikkauksen jälkeen

- Herceptin-monoterapia 1 vuoden ajan Herceptin-hoidon aloituksesta.

Tutkimuksen MO16432 tehoa mittaavat tulokset on esitetty taulukossa 12. Mediaaniseuranta-aika oli Herceptin-haarassa 3,8 vuotta.

Taulukko 12 Tutkimuksen MO16432 tehoa mittaavat tulokset

Parametri	Solunsalpaaja + Herceptin (n=115)	Pelkkä solunsalpaaja (n=116)	
Tapahtumavapaa elinaika			Riskisuhde 0,65 (95 %:n luottamusväli)
Potilasmäärä, joilla tapahtumia	46	59	0,65 (0,44 – 0,96) p=0,0275
Patologisesti täydellinen vaste* (95%:n luottamusväli)	40 % (31,0 - 49,6)	20,7 % (13,7 - 29,2)	P=0,0014
Kokonaiselossaoloaika			Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)
Potilasmäärä, joilla tapahtumia	22	33	0,59 (0,35 – 1,02) p=0,0555

*määritelmä: invasiivista syöpää ei esiintynyt rinnan eikä kainalon imusolmukkeista

Riskisuhde tarkoittaa 13 %-yksikön (65 % versus 52 %) absoluuttista hyötyä Herceptin-haarassa 3 vuoden tapahtumavapaassa elinaikaennusteessa.

Metastasoitunut mahasyöpä

Yhdistettynä solunsalpaajahoitoon Herceptiniä tutkittiin satunnaistetussa, avoimessa faasi III:n tutkimuksessa (ToGA, BO18255) ja verrattiin pelkkään solunsalpaajahoitoon.

Solunsalpaaja annosteltiin seuraavasti:

- kapesitabiinia 1000 mg/m² suun kautta kaksi kertaa päivässä 14 päivää 3 viikon sykleinä 6 syklin ajan (1. päivän illasta 15. päivän aamuun jokaisessa syklissä).
- tai
- laskimonsisäisesti 5-fluorourasiilia 800 mg/m²/pv jatkuvana infuusiona laskimoon 5 päivää 3 viikon sykleinä 6 syklin ajan (1. päivästä 5. päivään).

Kumpikin annosteltiin sisplatiinin kanssa seuraavasti:

- sisplatiini 80 mg/m² joka 3. viikko syklin 1. päivänä 6 syklin ajan

Yhteenveto tutkimuksen BO18255 tehon tuloksista on taulukossa 13:

Taulukko 13 Tutkimuksen BO18255 tehoa mittaavat tulokset

Parametri	FP N = 290	FP+H N = 294	HR (95 % CI)	p-arvo
Kokonaiselinaika, mediaani (kk)	11,1	13,8	0,74 (0,60 - 0,91)	0,0046
Tautivapaa elinaika, mediaani (kk)	5,5	6,7	0,71 (0,59 - 0,85)	0,0002
Aika taudin etenemiseen, mediaani (kk)	5,6	7,1	0,70 (0,58 - 0,85)	0,0003
Kokonaisvaste (%)	34,5 %	47,3 %	1,70 ^a (1,22, 2,38)	0,0017
Vasteen kesto, mediaani (kk)	4,8	6,9	0,54 (0,40 - 0,73)	< 0,0001

FP+H: Fluoropyrimidiini/sisplatiini + Herceptin

FP: Fluoropyrimidiini/sisplatiini

^a Kerroinsuhde

Tutkimukseen valittiin potilaita, joilla oli aiemmin hoitamaton ei leikattavissa oleva HER2-positiivinen paikallisesti levinnyt tai uusiutunut ja/tai metastoitunut adenokarsinooma mahalaukussa tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma ja jotka eivät olleet soveltuvia kuratiiviseen hoitoon. Ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselinaika, joka määriteltiin aikana satunnaistamisesta kuolemaan sisältäen minkä tahansa syyn. Analyysiin mennessä oli kuollut yhteensä 349 satunnaistettua potilasta, joista 182 potilasta (62,8 %) oli kontrollihaarassa ja 167 potilasta (56,8 %) oli hoitohaarassa. Pääosa kuolemista oli kasvaimen liittyviä.

Post-hoc-alaryhmäanalyysi osoittaa, että positiivinen hyöty rajoittuu voimakkaasti HER2-proteiinia (IHC 2+/FISH+ tai IHC3+) yli-ilmentäviin kohdekasvaimiin. Kokonaiselinaika (mediaani) voimakkaasti yli-ilmentävässä HER2-haarassa oli 16 kk verrattuna 11,8 kk:een, riskisuhde 0,65 (95 %:n luottamusväli 0,51 - 0,83) ja tautivapaa elinaika (mediaani) oli 7,6 kk verrattuna 5,5 kk:een, riskisuhde 0,64 (95 %:n luottamusväli 0,51 - 0,79). Kokonaiselinajan osalta riskisuhde oli 0,75 (95 %:n luottamusväli 0,51 - 1,11) IHC2+/FISH+ ryhmässä ja 0,58 (95 %:n luottamusväli 0,41 - 0,81) IHC3+/FISH+ ryhmässä.

ToGA (BO18255) -tutkimuksessa tehtiin tutkimuksellinen alaryhmäanalyysi. Herceptinin antama kokonaiselinaikahyöty ei ollut ilmeinen potilailla, joilla oli lähtötilanteessa ECOG PS 2 [riskisuhde 0,96 (95 %:n luottamusväli 0,51 - 1,79)], ei-mitattavissa oleva [riskisuhde 1,78 (95 %:n luottamusväli 0,87 - 3,66)] ja paikallisesti levinnyt tauti [riskisuhde 1,20 (95 %:n luottamusväli 0,29 - 4,97)].

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Herceptinin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa rinta- ja mahasyövässä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Trastutsumabin farmakokinetiikkaa tutkittiin populaatiofarmakokineettisen mallin analyysin avulla 18 faasin I, II ja III tutkimuksessa Herceptiniä laskimoon saaneen 1582 tutkittavan yhdistetyistä tiedoista, missä oli mukana HER2:ta yli-ilmentävää metastasoitunutta rintasyöpää, varhaisen vaiheen rintasyöpää tai pitkälle edennyttä mahasyöpää sairastavia potilaita ja potilaita, joilla oli muuntyyppisiä kasvaimia, sekä terveitä vapaaehtoisia. Trastutsumabin pitoisuus-aikaprofiilia kuvasi kaksitilamalli, jossa eliminaatio tapahtui keskustilasta rinnakkain lineaarisesti ja non-lineaarisesti.

Kokonaispuhdistuma lisääntyi non-lineaarisen eliminaation vuoksi, kun pitoisuus pieneni.

Trastutsumabin puoliintumisajalle ei siten voida päätellä vakioarvoa. Pitoisuuksien pienentyessä annosten välisenä aikana myös $t_{1/2}$ lyhenee (ks. taulukko 16). Metastasoitunutta rintasyöpää ja varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastavien potilaiden farmakokineettiset parametrit (esim. puhdistuma [CL], keskustilan tilavuus [V_c]) ja potilasjoukon perusteella ennakoitu vakaan tilan altistus (C_{min} , C_{max}

ja AUC) olivat samankaltaiset. Lineaarinen puhdistuma oli metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla potilailla 0,136 l/vrk, varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastavilla potilailla 0,112 l/vrk ja pitkälle edennyttä mahasyöpää sairastavilla potilailla 0,176 l/vrk. Metastasoitunutta rintasyöpää, varhaisen vaiheen rintasyöpää ja pitkälle edennyttä mahasyöpää sairastavien potilaiden non-lineaarisen eliminaation parametrien arvot olivat: eliminaation maksiminopeus (V_{max}) 8,81 mg/vrk ja Michaelis-Mentenin vakio (K_m) 8,92 mikrog/ml. Metastasoitunutta rintasyöpää ja varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastavien potilaiden keskustilan tilavuus oli 2,62 l ja pitkälle edennyttä mahasyöpää sairastavien potilaiden keskustilan tilavuus oli 3,63 l. Trastutsumabialtistukseen vaikuttaviksi tilastollisesti merkitseviksi kovariaateiksi tunnistettiin lopullisessa farmakokineettisessä mallissa primaarikasvaintyyppiin lisäksi paino sekä seerumin aspartaattiainotransferaasi- ja albumiinipitoisuus. Näiden kovariaattien vaikutuksen suuruus trastutsumabialtistukseen viittaa siihen, että näillä kovariaateilla ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta trastutsumabipitoisuuksiin.

Metastasoitunutta rintasyöpää, varhaisen vaiheen rintasyöpää ja pitkälle edennyttä mahasyöpää sairastavien potilaiden potilasjoukon perusteella ennakoitun farmakokineettisen altistuksen arvot (mediaani ja 5.–95. persentiilit) ja farmakokineettiset parametrit kliinisesti olennaisten pitoisuuksien yhteydessä (C_{max} ja C_{min}), kun potilaat saivat hoitoa hyväksytyinä hoito-ohjelmina kerran viikossa ja kerran kolmessa viikossa esitetään jäljempänä taulukossa 14 (hoitosykli 1), taulukossa 15 (vakaa tila) ja taulukossa 16 (farmakokineettiset parametrit).

Taulukko 14 Herceptiniä laskimoon saaneiden metastasoitunutta rintasyöpää, varhaisen vaiheen rintasyöpää ja pitkälle edennyttä mahasyöpää sairastavien potilaiden potilasjoukon perusteella ennakoitun hoitosyklin 1 farmakokineettiset altistusarvot (mediaani ja 5.–95. persentiilit)

Hoito	Primaarikasvaintyyppi	N	C_{min} (mikrog/ml)	C_{max} (mikrog/ml)	$AUC_{0-21vrk}$ (mikrog.vrk/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg kerran kolmessa viikossa	Metastasoitunut rintasyöpä	805	28,7 (2,9–46,3)	182 (134–280)	1376 (728–1998)
	Varhaisen vaiheen rintasyöpä	390	30,9 (18,7–45,5)	176 (127–227)	1390 (1039–1895)
	Pitkälle edennyt mahasyöpä	274	23,1 (6,1–50,3)	132 (84,2–225)	1109 (588–1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg kerran viikossa	Metastasoitunut rintasyöpä	805	37,4 (8,7–58,9)	76,5 (49,4–114)	1073 (597–1584)
	Varhaisen vaiheen rintasyöpä	390	38,9 (25,3–58,8)	76,0 (54,7–104)	1074 (783–1502)

Taulukko 15 Herceptiniä laskimoon saaneiden metastasoitunutta rintasyöpää, varhaisen vaiheen rintasyöpää ja pitkälle edennyttä mahasyöpää sairastavien potilaiden potilasjoukon perusteella ennakoitua vakaan tilan farmakokineettiset altistusarvot (mediaani ja 5.–95. persentiilit)

Hoito	Primaarikasvaintyyppi	N	$C_{\min,ss}$ * (mikrog/ml)	$C_{\max,ss}$ ** (mikrog/ml)	$AUC_{ss, 0-21vrk}$ (mikrog.vrk/ml)	Aika vakaaseen tilaan*** (viikkoa)
8 mg/kg + 6 mg/kg kerran kolmessa viikossa	Metastasoitunut rintasyöpä	805	44,2 (1,8–85,4)	179 (123–266)	1736 (618–2756)	12
	Varhaisen vaiheen rintasyöpä	390	53,8 (28,7–85,8)	184 (134–247)	1927 (1332–2771)	15
	Pitkälle edennyt mahasyöpä	274	32,9 (6,1–88,9)	131 (72,5–251)	1338 (557–2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg kerran viikossa	Metastasoitunut rintasyöpä	805	63,1 (11,7–107)	107 (54,2–164)	1710 (581–2715)	12
	Varhaisen vaiheen rintasyöpä	390	72,6 (46–109)	115 (82,6–160)	1893 (1309–2734)	14

* $C_{\min,ss}$ – vakaan tilan C_{\min}

** $C_{\max,ss}$ = vakaan tilan C_{\max}

*** aika 90 %:iin vakaasta tilasta

Taulukko 16 Herceptiniä laskimoon saaneiden metastasoitunutta rintasyöpää, varhaisen vaiheen rintasyöpää ja pitkälle edennyttä mahasyöpää sairastavien potilaiden potilasjoukon perusteella ennakoitua vakaan tilan farmakokineettiset arvot

Hoito	Primaarikasvaintyyppi	N	Kokonaispuhdistuman vaihteluväli $C_{\max,ss} - C_{\min,ss}$ (l/vrk)	$t_{1/2}$ -arvon vaihteluväli $C_{\max,ss} - C_{\min,ss}$ (vrk)
8 mg/kg + 6 mg/kg kerran kolmessa viikossa	Metastasoitunut rintasyöpä	805	0,183–0,302	15,1–23,3
	Varhaisen vaiheen rintasyöpä	390	0,158–0,253	17,5–26,6
	Pitkälle edennyt mahasyöpä	274	0,189–0,337	12,6–20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg kerran viikossa	Metastasoitunut rintasyöpä	805	0,213–0,259	17,2–20,4
	Varhaisen vaiheen rintasyöpä	390	0,184–0,221	19,7–23,2

Trastutsumabin poistumisnopeus elimistöstä

Trastutsumabin poistumisnopeutta elimistöstä arvioitiin populaatiofarmakokineettisen mallin avulla laskimoon kerran viikossa tai kerran kolmessa viikossa tapahtuneen annon jälkeen. Näiden simulaatioiden tulokset osoittavat, että vähintään 95 % potilaista saavuttaa 7 kuukauteen mennessä pitoisuudet < 1 mikrog/ml (noin 3 % potilasjoukon ennakoidusta $C_{\min,ss}$ -arvosta eli elimistöstä on poistunut noin 97 %).

Verenkierrossa kiertävät HER2 pinta-antigeenit

Potilaiden erään osajoukon tietojen kovariaattien eksploraatiiviset analyysit viittasivat siihen, että jos potilaalla oli suurempi irronneen HER2-pinta-antigeenin pitoisuus, nonlinearinen puhdistuma oli nopeampi (pienempi K_m) ($p < 0,001$). Irromnut pinta-antigeeni ja SGOT/ASAT-arvot korreloivat keskenään, joten SGOT/ASAT-arvot saattavat osittain selittää irronneen pinta-antigeenin vaikutuksen puhdistumaan.

Verenkierrossa kiertävien HER2 pinta-antigeenien perustasot metastasoitunutta mahasyöpää sairastavilla potilailla oli verrannollinen metastasoitunutta rintasyöpää ja varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastavien potilaiden perustasoihin eikä vaikutusta trastutsumabin puhdistumaan ollut nähtävissä.

Tietoa HER2-reseptorin ekstrasellulaaristen domeenien pitoisuuksista verenkierrossa ei ole saatavilla mahasyöpää sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Jopa kuusi kuukautta kestäneissä toksisuustutkimuksissa ei havaittu akuuttia eikä toistuvista annoksista johtuvaa toksisuutta. Lisääntymiseen liittyvää toksisuutta ei myöskään todettu tutkimuksissa, joissa selvitettiin teratogeenisuutta, vaikutuksia naaraan fertiiliteettiin ja tiineyden loppuvaiheen toksisuutta/aineen siirtymistä istukan läpi. Herceptin ei ole genotoksinen. Toksisuutta ei myöskään todettu trehaloosia koskeneessa tutkimuksessa (tärkeä apuaine valmisteessa).

Herceptinin karsinogeenisen potentiaalin selvittämiseksi ei ole tehty pitkäaikaistutkimuksia eläimillä. Aineen mahdollista vaikutusta miesten fertiiliteettiin ei myöskään ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-histidiinihydrokloridimonohydraatti
L-histidiini
 α, α -trehaloosidihydraatti
polysorbaatti 20

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa eikä laimentaa muilla lääkevalmisteilla, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Älä laimenna glukoosia sisältävillä liuksilla, sillä nämä aiheuttavat proteiinin aggregoitumisen.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio-pullo

4 vuotta.

Aseptinen liuottaminen ja laimentaminen:

Injektionesteisiin käytettävään steriiliin veteen aseptisesti liuotetun Herceptin-konsentraatin on osoitettu säilyvän fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina 48 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa.

9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta sisältäviin polyvinyylikloridi-, polyeteeni- tai polypropeenipusseihin aseptisesti laimennetun Herceptin-infuusioliuoksen on osoitettu säilyvän fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina 7 vuorokautta 2 °C – 8 °C:ssa, ja sen jälkeen 24 tuntia enintään 30 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta katsottuna liuotettu infuusiokuiva-aine ja valmis Herceptin-infuusioliuos tulisi käyttää heti. Mikäli liuotettua ja/tai laimennettua Herceptiniä ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä saa tavallisesti ylittää 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa, paitsi jos valmiste on liuotettu ja laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).

Välikonsentraatti ei saa jäätä.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohdat 6.3 ja 6.6.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Herceptin-injektiopullo:

15 ml:n kirkas, tyyppi I -laatuinen lasi-injektiopullo, jossa on fluororesiinikalvolla laminoitu butyylikumitulppa.

Jokainen pakkaus sisältää yhden injeksiopullon, jossa on 150 mg trastutsumabia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Laskimoon annettava Herceptin on steriilissä, pyrogeenittomassa, kertakäyttöisessä injeksiopullossa, joka ei sisällä säilytysainetta.

Liuottamisessa ja laimentamisessa on käytettävä aseptista tekniikkaa. Valmistettavien liuosten steriiliys on varmistettava huolellisesti. Tämä lääkevalmiste ei sisällä antimikrobista säilytysainetta eikä bakteriostaattisia aineita, joten sitä on käsiteltävä aseptisesti.

Aseptinen käyttökuntoon saattaminen, käsittely ja säilytys:

Infusion käyttökuntoon saattamisessa on noudatettava aseptista toimintatapaa.

- Käyttökuntoon saattaminen on tehtävä aseptisissä olosuhteissa. Koulutettu henkilökunta saattaa infuusion käyttökuntoon hyvien toimintatapojen mukaisesti, etenkin parenteraalisesti annettavien valmisteiden aseptista käsittelyä koskevien ohjeiden mukaisesti.
- Käyttökuntoon saattaminen on tehtävä laminaarivirtauskaapissa tai biologisessa suojakaapissa laskimoon annettavien lääkeaineiden turvallista käsittelyä koskevien tavanomaisten varotoimien mukaisesti.
- Käyttökuntoon saatettua laskimoon annettavaa infuusioliuosta säilytetään asianmukaisesti, jotta varmistetaan aseptisten olosuhteiden säilyminen.

Jokaisen Herceptin-injektiopullon sisältö liuotetaan 7,2 ml:aan steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä (ei sisälly pakkaukseen). Kuiva-aineen liuottamiseen ei pidä käyttää muita liuoksia.

Näin saadaan 7,4 ml kerta-annokseen soveltuvaa konsentraattia, joka sisältää trastutsumabia noin 21 mg/ml ja jonka pH on noin 6,0. Neljän prosentin tilavuusylimäärä varmistaa sen, että ilmoitettu 150 mg:n annos saadaan vedettyä jokaisesta injeksiopullost.

Herceptiniä on käsiteltävä varoen sen luottamisen ja laimentamisen yhteydessä. Liiallinen vaahtoaminen luottamisen yhteydessä tai liuoksen liuoksen ravistelu voi aiheuttaa ongelmia riittävän määrän vetämisessä injektiopullosta.

Liutettua lääkevalmistetta ei saa pakastaa.

Ohjeet aseptiseen luottamiseen:

- 1) Käytä steriiliä ruiskua ja injisoi hitaasti 7,2 ml steriiliä injektioneisteisiin käytettävää vettä kylmäkuivattua Herceptin-jauhetta sisältävään injektiopulloon. Suuntaa vesisuihku kylmäkuivattuun jauhekakkuun.
- 2) Pyöritä injektiopulloa varovasti liukenemisen edistämiseksi. **ÄLÄ RAVISTELE!**

Pieni vaahtoaminen luottamisen yhteydessä ei ole harvinaista. Anna injektiopullon seistä rauhassa noin viisi minuuttia. Aikaansaatu infuusiokonsentraatti on väritön tai vaaleankeltainen, läpinäkyvä liuos, jossa ei tulisi olla näkyviä hiukkasia.

Ohjeet välikonsentraatin aseptiseen laimentamiseen

Tarvittava konsentraattilavuus lasketaan seuraavasti:

- aloitusannosta (trastutsumabia 4 mg/kg) tai viikoittaista ylläpitoannosta (trastutsumabia 2 mg/kg) varten

$$\text{Tilavuus (ml)} = \frac{\text{Potilaan paino (kg)} \times \text{annos (4 mg.n/kg aloitusannos tai 2 mg.n/kg ylläpitoannos)}}{21 \text{ (mg/ml, konsentraatin pitoisuus)}}$$

- aloitusannosta (trastutsumabia 8 mg/kg) tai 3 viikon välein annettavaa ylläpitoannosta (trastutsumabia 6 mg/kg) varten

$$\text{Tilavuus (ml)} = \frac{\text{Potilaan paino (kg)} \times \text{annos (8 mg.n/kg aloitusannos tai 6 mg.n/kg ylläpitoannos)}}{21 \text{ (mg/ml, konsentraatin pitoisuus)}}$$

Tarvittava määrä konsentraattia vedetään injektiopullosta ja lisätään infuusiopussiin, jossa on 250 ml 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta. Älä käytä glukoosia sisältäviä liuoksia (ks. kohta 6.2). Liuosta sekoitetaan kääntelemällä pussia varovasti, jotta vältetään liuoksen vaahtoamiselta.

Parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti ennen annostelua mahdollisten hiukkasten ja värimuutosten varalta.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Yhteensopimattomuutta Herceptinin ja polyvinyylikloridi-, polyeteeni- tai polypropeenipussien välillä ei ole havaittu.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/00/145/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 28. elokuuta 2000

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 28. elokuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Herceptin 600 mg injektioneste, liuos, injektiopullo

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 600 mg trastutsumabia, joka on humanisoitu monoklonaalinen IgG1-vasta-aine. Vasta-ainetta tuotetaan nisäkkästä (kiinanhamsterin munasarja) peräisin olevassa soluviljelmässä. Vasta-aine puhdistetaan affiniteetti- ja ioninvaihtokromatografialla, sekä erityisillä viruksia inaktivoivilla ja poistavilla prosesseilla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas tai hieman maitomainen, väritön tai kellertävä liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rintasyöpä

Metastasoitunut rintasyöpä

Herceptin on tarkoitettu aikuisille HER2:ta yli-ilmentävän metastasoituneen rintasyövän hoitoon:

- monoterapiana sellaisille potilaille, jotka ovat saaneet ainakin kaksi solunsalpaajahoitoa metastasoituneeseen tautiinsa. Aikaisempiin solunsalpaajahoitoihin on kuuluttava ainakin antrasykliini ja taksaani, elleivät nämä jostain syystä ole sopimattomia potilaalle. Hormonireseptoriposiitivisille potilaille on lisäksi annettava hormonihoitoa, jonka on osoittaututtava tehottomaksi ennen Herceptin-hoidon aloittamista, ellei hormonihoito ole heille jostain syystä sopimaton.
- yhdistettynä paklitakseliin sellaisilla potilailla, jotka eivät aikaisemmin ole saaneet solunsalpaajahoitoa metastasoituneeseen tautiinsa ja joille antrasykliinit eivät sovi.
- yhdistettynä dosetakseliin sellaisilla potilailla, jotka eivät aikaisemmin ole saaneet solunsalpaajahoitoa metastasoituneeseen tautiinsa.
- yhdistettynä aromataasi-inhibiittoriin postmenopausaalisilla potilailla, joilla on hormonireseptoriposiitivinen metastasoitunut rintasyöpä ja joita ei ole aikaisemmin hoidettu trastutsumabilla.

Varhaisen vaiheen rintasyöpä

Herceptin on tarkoitettu aikuisille HER2-positiivisen varhaisen vaiheen rintasyövän hoitoon

- leikkauksen, solunsalpaajahoidon (neoadjuvantti- tai adjuvanttihoito) ja sädehoidon (jos tarpeellinen) jälkeen (ks. kohta 5.1).

- doksorubisiinia ja syklofosfamidia sisältävän adjuvanttihoidon jälkeen joko paklitakselin tai dosetakselin kanssa.
- yhdessä dosetakselia ja karboplatiinia sisältävän adjuvanttihoidon kanssa.
- yhdessä neoadjuvanttihoidon kanssa, jota seuraa Herceptin-adjuvanttihoito paikallisesti levinneeseen rintasyöpään (mukaan lukien tulehduksellinen) tai jos kasvaimen halkaisija on yli 2 cm (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Herceptiniä tulisi antaa vain metastaattista tai varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastaville potilaille, joiden kasvaimet joko yli-ilmentävät HER2:ta tai joiden kasvaimissa on HER2-geenin monistuma määritettynä tarkalla ja validoidulla määritysmenetelmällä (ks. kohdat 4.4 sekä 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

HER2:n yli-ilmentymä on todettava ennen hoidon aloittamista (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Herceptin-hoito on aloitettava solunsalpaajahoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa (ks. kohta 4.4) ja sen saa antaa vain terveydenhuollon ammattilainen.

On tärkeää tarkistaa valmisteen etiketistä, että potilaalle annetaan oikeaa, lääkemääräyksen mukaista (laskimoon annettavaa tai ihon alle annettavaa) lääkeainetta. Ihon alle annettavaa Herceptin-valmistetta ei ole tarkoitettu annettavaksi laskimoon, joten sitä saa antaa vain injektiona ihon alle.

Kerran kolmessa viikossa annettavan Herceptin-hoidon vaihtamista laskimoon annettavasta lääkeainemuodosta ihon alle annettavaan lääkeainemuotoon ja päinvastoin tutkittiin tutkimuksessa MO22982 (ks. kohta 4.8).

Lääkitysvirheiden välttämiseksi on tärkeää varmistaa injektiopullon etiketistä, että valmistettava ja annettava lääkevalmiste on Herceptin (trastutsumabi) eikä Kadcyla (trastutsumabieptansini).

Annostus

Ihon alle annettavan Herceptin-valmisteen suositeltu annos on 600 mg potilaan painosta riippumatta. Aloitusannosta ei tarvita. Annos annetaan 2–5 minuutin kestoisena injektiona ihon alle kolmen viikon välein.

Ihon alle annettavaa Herceptin-valmistetta annettiin pivotaalitutkimuksessa (BO22227) neoadjuvantti-/adjuvanttihoitona varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastaville potilaille. Solunsalpaajahoito ennen leikkausta koostui dosetakselista (75 mg/m²), minkä jälkeen annettiin FEC-hoitoa (5FU:ta, epirubisiinia ja syklofosfamidia) tavanomaisina annoksina.

Ks. kohta 5.1 solunsalpaajien yhdistelmähoidoista.

Hoidon kesto

Metastasoitunutta rintasyöpää sairastavia potilaita tulisi hoitaa Herceptinillä taudin etenemiseen saakka. Varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastavia potilaita pitäisi hoitaa joko 1 vuoden ajan, tai kunnes tauti uusiutuu riippuen siitä, kumpi vaihtoehto tulee aikaisemmin. Varhaisen vaiheen rintasyöpään hoidon jatkamista yli vuoden ajan ei suositella (ks. kohta 5.1).

Annoksen pienentäminen

Kliinisissä tutkimuksissa Herceptin-valmisteen annosta ei pienennetty. Hoitoa voidaan jatkaa solunsalpaajahoidon aiheuttaman, korjautuvan myelosuppression ajan, mutta potilaita on tarkkailtava koko tämän ajan huolellisesti neutropenian aiheuttamien komplikaatioiden varalta. Annoksen pienentämistä tai annostelun lykkäämistä koskevat ohjeet löytyvät paklitakselin, dosetakselin tai aromataasi-inhibiittorin valmisteyhteenvedosta.

Jos vasemman sydänkammion ejektiofraktio (LVEF) laskee ≥ 10 prosentti yksikköä lähtötasosta JA alle 50 %:iin, hoitoa tulisi tauottaa ja toistaa ejektiofraktion mittausta noin 3 viikon kuluessa. Jos LVEF ei suurene tai pienene edelleen tai jos potilaalle on kehittynyt oireinen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, Herceptin-hoidon lopettamista on harkittava vakavasti, ellei hoidosta kyseiselle potilaalle saatavaa hyötyä arvioida riskiä suuremmaksi. Kaikki tällaiset potilaat on lähetettävä kardiologin tutkittavaksi ja seurantaan.

Annostelun viivästyminen

Jos potilaalle suunniteltu ihon alle annettavan Herceptin-annoksen antaminen viivästyy, seuraava 600 mg:n vakioannos (eli unohtunut annos) suositellaan antamaan mahdollisimman pian. Ihon alle annettavan Herceptin-lääkemuodon annosväli ei saa olla lyhyempi kuin kolme viikkoa.

Erityisryhmät

Erillisiä farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty iäkkäillä potilailla eikä potilailla, joiden munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt. Populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä iän ja munuaisen vajaatoiminnan ei ole havaittu vaikuttavan trastutsumabin poistumiseen elimistöstä.

Pediatriset potilaat

Herceptin-valmisteella ei ole käyttöä pediatristen potilaiden hoidossa.

Antotapa

600 mg:n annos tulee antaa vain ihon alle 2-5 minuutin kestoisena injektiona kerran kolmessa viikossa. Injektio annetaan vuorotellen eri antokerroilla vasempaan ja oikeaan reiteen. Uusi injektio on annettava vähintään 2,5 cm:n etäisyydelle aiemmasta injektiokohdasta eikä sitä saa koskaan antaa punoittavalle, mustelmaiselle, aristavalle tai kovettuneelle ihoalueelle. Ihon alle annettavan Herceptin-valmisteen kanssa samanaikaisesti käytettävät muut ihon alle annettavat lääkkeet tulisi mieluiten injisoida eri antokohtaan. Potilasta on tarkkailtava kuuden tunnin ajan ensimmäisen injektion annon jälkeen ja seuraavilla antokerroilla kahden tunnin ajan injektion annon jälkeen antoon liittyvien reaktioiden ja oireiden havaitsemiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Ks. kohdasta 6.6 ihon alle annettavan Herceptin-lääkemuodon käyttö- ja käsittelyohjeet.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys trastutsumabille, hiiren proteiineille, hyaluronidaasille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea lepoahdistus pahanlaatuisen, levinneen taudin komplikaationa tai joka vaatii lisähappea tukihoidona.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi potilaalle annetun valmisteen kaupp nimi ja eränumero on tallennettava (tai kirjattava) selkeästi.

HER2-määritykset on tehtävä erikoistuneessa laboratoriossa, jossa käytettyjen menetelmien asianmukainen validointi on taattu (ks. kohta 5.1).

Tällä hetkellä kliinistä tutkimustietoa uusintahoidoista ei ole saatavana potilaista, jotka ovat saaneet Herceptiniä aikaisemmin liitännäishoitona.

Sydämen toimintahäiriöt

Yleistä huomioitavaa

Herceptin-hoitoa saaneilla potilailla on suurentunut kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan (luokka II-IV New York Heart Associationin, NYHA:n, asteikolla) tai oireettoman sydämen toimintahäiriön kehittymisen riski. Tällaisia tapahtumia on havaittu potilailla, joita on hoidettu pelkällä Herceptinillä tai yhdistelmänä paklitakselin tai dosetakselin kanssa erityisesti antrasykliiniä sisältävän (doksorubisiini tai epirubisiini) solunsalpaajahoidon jälkeen. Yllä mainitut tapahtumat saattavat olla kohtalaisia tai vaikeita, ja joitakin kuolemantapauksia on ilmennyt (ks. kohta 4.8). Lisäksi potilaan hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on suurentunut sydänsairausriski (esim. korkea verenpaine, todettu sepelvaltimotauti, kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, vasemman sydänkammion ejektiofraktio [LVEF] < 55 %, korkea ikä).

Ennen Herceptin-hoidon aloittamista on arvioitava jokaisen potilaan sydämen toiminta lähtötilanteessa, etenkin jos potilasta on hoidettu antrasykliinillä ja syklofosamidilla. Anamneesin ja kliinisen tutkimuksen lisäksi arvioinnin tulee perustua EKG:hen (elektrokardiogrammiin), kaikukardiografiaan tai isotooppijektiofraktiotutkimukseen tai magneettikuvaukseen. Seuranta saattaa auttaa niiden potilaiden tunnistamisessa, joille kehittyy sydämen vajaatoimintaa. Hoidon alussa tehtävät sydäntutkimukset on tehtävä hoidon aikana kolmen kuukauden välein ja hoidon päättymisen jälkeen kuuden kuukauden välein, kunnes viimeisestä Herceptin-annoksesta on kulunut 24 kuukautta. Huolellinen hyöty/haitta-arviointi on suoritettava, ennen kuin päätetään aloittaa Herceptin-hoito.

Trastutumabia saattaa kaikkien käytettävissä olevien tietojen populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella olla verenkierrossa vielä 7 kuukauden kuluttua Herceptin-hoidon lopettamisesta (ks. kohta 5.2). Potilailla, jotka saavat antrasykliinejä Herceptin-hoidon lopettamisen jälkeen, voi olla lisääntynyt sydämen toimintahäiriön riski. Jos mahdollista, hoitoa antrasykliineillä tulisi välttää 7 kuukautta Herceptin-hoidon lopettamisen jälkeen. Jos antrasykliinejä kuitenkin käytetään, tulee potilaan sydämen toimintaa seurata huolellisesti.

Tavanomaisia sydäntutkimuksia on harkittava potilailla, joilla ilmenee kardiovaskulaarisia ongelmia alustavien tutkimusten jälkeen. Kaikkien potilaiden sydämen toimintaa on seurattava hoidon aikana (esim. 12 viikon välein). Seurannasta saattaa olla apua niiden potilaiden tunnistamiseksi, joille voi kehittyä sydämen vajaatoiminta. Potilaat, joille ilmaantuu oireeton sydämen vajaatoiminta, voivat hyötyä tiheimmästä seurannasta (esim. 6–8 viikon välein). Jos potilaan vasemman kammion toiminta jatkuvasti huononee potilaan kuitenkin edelleen pysyessä oireettomana, lääkäriin tulisi harkita Herceptin-hoidon keskeyttämistä, jos kliinisesti merkitsevää hyötyä Herceptin-hoidosta ei ole havaittu.

Herceptin-hoidon jatkamisen tai sen uudelleen aloittamisen turvallisuutta ei ole tutkittu prospektiivisesti potilailla, joilla ilmeni sydämen toimintahäiriötä. Jos LVEF laskee ≥ 10 prosentti yksikköä lähtötasosta JA alle 50 %:iin, hoitoa tulisi tauottaa ja toistaa ejektiofraktion mittausta noin 3 viikon kuluessa. Jos vasemman kammion ejektiofraktio ei ole noussut tai se on laskenut edelleen tai potilaalle on kehittynyt oireinen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, Herceptin-hoidon keskeyttämistä tulee harkita vakavasti, ellei yksittäisen potilaan kohdalla hoidosta saatavaa hyötyä arvioida suuremmaksi kuin mahdollisia haittoja. Kardiologin tulisi tutkia kaikki tällaiset potilaat, ja heitä tulee seurata.

Jos potilaalle ilmenee Herceptin-hoidon aikana oireista sydämen vajaatoimintaa, sitä on hoidettava kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon tarkoitetuilla tavanomaisilla lääkevalmisteilla. Useimpien niiden potilaiden, jotka osallistuivat keskeisimpiin tutkimuksiin ja joille ilmaantui kongestiivista sydämen vajaatoimintaa tai oireetonta sydämen vajaatoimintaa, tilanne koheni tavanomaisilla kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettävällä lääkehoidoilla, joita olivat angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät ja angiotensiinireseptorin salpaajat ja beetasalpaajat. Enemmistö niistä potilaista, joilla sydänoireita esiintyi ja jotka kliinisesti hyötyivät Herceptinistä, jatkoi Herceptin-hoitoaan kokematta lisää kliinisiä sydänperäisiä tapahtumia.

Metastasoitunut rintasyöpä

Herceptinia ja antrasykliiniä ei pidä käyttää metastasoituneessa rintasyövässä samanaikaisesti.

Metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla potilailla, joita on aikaisemmin hoidettu antrasykliineillä, on myös sydämen toimintahäiriöiden riski Herceptin-hoidon aikana; riski on kuitenkin pienempi kuin Herceptinin ja antrasykliinin samanaikaisen käytön yhteydessä.

Varhaisen vaiheen rintasyöpä

Varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastavilla potilailla hoidon alussa tehty sydäntutkimus pitäisi toistaa 3 kuukauden välein hoidon aikana ja 6 kuukauden välein 24 kuukauden ajan hoidon päättymisestä. Antrasykliiniä sisältävää solunsalpaajahoitoa saaneille potilaille suositellaan vuosittaista seuranta-aikaa 5 vuoden ajan hoidon päättymisestä. Jos LVEF:ssä ilmenee jatkuvaa alenemaa, suositellaan yli 5 vuoden seuranta-aikaa.

Potilaita, joilla on aiemmin ollut sydäninfarkti, hoitoa vaativa angina pectoris, aiemmin tai parhaillaan kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II–IV), LVEF < 55 %, muu sydänlihassairaus, hoitoa vaativia sydämen rytmihäiriöitä, kliinisesti merkityksellinen sydänlähän sairaus, huonossa hoitotasapainossa oleva hypertensio (tavanomaisella lääkehoidolla hallinnassa pysyvä hypertensio ei ollut poissulkukriteeri) ja hemodynamiikkaan vaikuttava perikardiumeffuusio, ei otettu mukaan varhaisen vaiheen rintasyövän hoitoon käytettävällä adjuvantti- ja neoadjuvanttihoitolla tehtyihin keskeisiin Herceptin-tutkimuksiin eikä valmistetta siten voida suositella näiden potilasryhmien hoitoon.

Adjuvanttihoito

Herceptiniä ja antrasykliiniä ei pidä käyttää samanaikaisesti adjuvanttihoitossa.

Oireiset ja oireettomat sydäntapahtumat lisääntyivät niillä varhaisen vaiheen rintasyöpäpotilailla, joille annettiin Herceptinin (laskimoon annettavaa lääkeainetta) antrasykliiniä sisältävän solunsalpaajahoidon jälkeen verrattuna ei-antrasykliiniä sisältävään hoitoon dosetaksiinilla ja karboplatiinilla. Esiintyvyys lisääntyi enemmän, jos taksaanit annosteltiin samanaikaisesti Herceptinin kanssa verrattuna peräkkäiseen annosteluun. Käytetystä hoidosta riippumatta suurin osa oireisista sydäntapahtumista ilmeni ensimmäisten 18 kuukauden aikana. Yhdessä kolmesta keskeisestä tutkimuksesta (BCIRG006) saatavilla oleva mediaaniseuranta-aika on 5,5 vuotta. Tässä tutkimuksessa oireisten sydäntapahtumien ja ejektiofraktioon liittyvien tapahtumien kumulatiiviset esiintyvyydet lisääntyivät jatkuvasti potilailla, joille oli annettu samanaikaisesti Herceptiniä ja taksaanit antrasykliiniä sisältävän solunsalpaajahoidon jälkeen. Näiden sydäntapahtumien esiintyvyys oli korkeintaan 2,37 % verrattuna kahteen kontrollihaaraan (antrasykliini ja syklofosfamidi, joita seurasi joko taksaani tai taksaani, karboplatiini ja Herceptin), joissa esiintyvyys oli noin 1 %.

Neljässä laajassa adjuvanttitutkimuksessa sydäntapahtumien riskitekijöiksi tunnistettiin korkea ikä (> 50 vuotta), lähtötilanteessa pieni LVEF (< 55 %) ennen paklitakseliinihoidon aloittamista tai sen jälkeen, LVEF:n lasku 10–15 %-yksikköä ja verenpaine- ja sydämlääkkeiden aiempi tai samanaikainen käyttö. Adjuvanttihoitona annetun solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen Herceptin-hoitoa saaneiden potilaiden sydämen toimintahäiriöiden riskiin liittyi suurempi kumulatiivinen antrasykliiniannos ennen Herceptin-hoidon aloittamista ja korkea painoindeksi (BMI) >25 kg/m².

Neoadjuvantti-adjuvanttihoito

Varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastaville potilaille, jotka soveltuvat neoadjuvantti-adjuvanttihoitoon, voi antaa Herceptiniä samanaikaisesti antrasykliinin kanssa vain, jos potilas ei ole aiemmin saanut solunsalpaajaa. Antrasykliiniä saa antaa ainoastaan pieninä annoksina (maksimaalinen kumulatiivinen annos: doksorubisiini 180 mg/m² tai epirubisiini 360 mg/m²).

Jos potilaalle on annettu neoadjuvanttihoitona samanaikaisesti Herceptiniä ja matala-annoksista antrasykliiniä, leikkauksen jälkeen potilaalle ei pidä antaa muita sytotoksisia solunsalpaajahoitoja. Muissa tilanteissa päätös lisäksi annettavasta sytotoksisesta solunsalpaajahoidosta tehdään yksilöllisten tekijöiden perusteella.

Trastutsumabin ja matala-annoksisen antrasykliinin samanaikaisesta annostelusta tähän mennessä kertynyt käyttökokemus rajoittuu kahteen tutkimukseen (MO16432 ja BO22227).

Herceptiniä annettiin keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa MO16432 samanaikaisesti kolme doksorubisiinisykliä käsittävän neoadjuvanttisolunsalpaajahoidon kanssa (kumulatiivinen annos 180 mg/m²). Oireisen sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys Herceptin-haarassa oli 1,7 %.

Herceptiniä annettiin keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa BO22227 samanaikaisesti neljä epirubisiinisykliä käsittävän neoadjuvanttisolunsalpaajahoidon kanssa (kumulatiivinen annos 300 mg/m²). Kun seuranta-ajan mediaani oli yli 70 kuukautta, sydämen vajaatoiminnan/kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys laskimoon annettavaa Herceptin-lääkemuotoa saaneessa ryhmässä oli 0,3 % ja ihon alle annettavaa Herceptin-lääkemuotoa saaneessa ryhmässä 0,7 %. Kun vähemmän painaville potilaille (< 59 kg, pienimmän painon kvartiili) annettiin ihon alle annettavan Herceptin-lääkemuodon vakioannos, siihen ei liittynyt lisääntyntä sydäntapahtumien riskiä eikä vasemman sydänkammion ejektiofraktion (LVEF) merkittävää pienenemistä.

Kliinistä kokemusta yli 65-vuotiaista potilaista on vähän.

Lääkkeen antoon liittyvät reaktiot

Herceptinin ihon alle annettavan lääke­muodon käytön yhteydessä tiedetään esiintyvän lääkkeen antoon liittyviä reaktioita. Lääkkeen antoon liittyvien reaktioiden esiintymisriskiä voidaan pienentää esilääkityksellä.

Vaikka vakavia lääkkeen antoon liittyviä reaktioita, kuten hengenahdistusta, hypotensiota, hengityksen vinkumista, bronkospasmeja, takykardiaa, happisaturaation huononemista ja hengitysvaikeuksia ei raportoitu ihon alle annettavalla Herceptin-lääkemuodolla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, hoidossa on oltava varovainen, koska näitä on liittynyt laskimoon annettavan lääke­muodon käytön yhteydessä. Potilaita on tarkkailtava lääkkeen antoon liittyvien reaktioiden havaitsemiseksi kuuden tunnin ajan ensimmäisen injektio­n jälkeen ja kahden tunnin ajan seuraavien injektio­iden jälkeen. Nämä reaktiot voidaan hoitaa kipu-/kuumelääkkeillä, kuten meperidiinillä tai parasetamolilla, tai antihistamiinilla, kuten difenhydramiinilla. Laskimoon annetusta Herceptinistä aiheutuneita vakavia reaktioita on hoidettu onnistuneesti tukihoidolla, kuten lisä­hapella, beeta-agonisteilla ja kortikosteroideilla. Harvoissa tapauksissa näiden reaktioiden kliininen kulku on yhdistetty potilaan kuolemaan. Kuolemaan johtavan lääkkeen antoon liittyvän reaktion vaara saattaa olla keskimääräistä suurempi niillä potilailla, joilla on lepo­hengenahdistusta, joka johtuu edenneen taudin komplikaatioista tai muusta samanaikaisesta sairaudesta. Siksi näitä potilaita ei pitäisi hoitaa Herceptinillä (ks. kohta 4.3).

Keuhkotapahtumat

Ihon alle annettavan Herceptin-lääke­muodon käytössä suositellaan varovaisuutta, koska vaikeita, keuhkojen toimintaan liittyviä tapahtumia on raportoitu laskimoon annettavan lääke­muodon käytön yhteydessä myyntiluvan myöntämisen jälkeen (ks. kohta 4.8). Nämä tapahtumat ovat harvoissa tapauksissa johtaneet kuolemaan ja saattavat esiintyä osana infuusion liittyvää reaktiota tai ilmaantua viivästyneesti. Lisäksi on esiintynyt interstiaalista keuhkosairautta mukaan lukien keuhkoinfiltraatteja, akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää, keuhkokuumetta, keuhkotulehdusta, pleuraeffuusiota, hengitysvaikeuksia, akuuttia keuhkopöhöä ja hengityksen vajaatoimintaa. Interstiaalisen keuhkosairauden riskitekijöitä ovat aiemmat tai samanaikaiset hoidot muilla antineoplastisilla lääkeaineilla, joiden tiedetään liittyvän interstiaaliseen keuhkosairauteen, kuten taksaaneilla, gemsitabiinilla, vinorelbiinilla, ja sädehoito. Keuhkojen toimintaan liittyvien reaktioiden vaara saattaa olla keskimääräistä suurempi niillä potilailla, joilla on lepo­hengenahdistusta edenneen taudin komplikaatioiden tai muun samanaikaisen sairauden takia. Siksi näitä potilaita ei pitäisi hoitaa

Herceptinillä (ks. kohta 4.3). Varovaisuutta on noudatettava erityisesti keuhkotulehduspotilailla, jotka saavat samanaikaisesti taksaaneja.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia Herceptinin ja muiden samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden välillä.

Trastutsumabin vaikutus muiden antineoplastisten aineiden farmakokinetiikkaan

HER2-positiivista metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla naisilla tehtyjen tutkimusten BO15935 ja M77004 farmakokineettiset tiedot viittasivat siihen, että altistus paklitakselille ja doksorubisiinille (ja niiden päämetaboliiteille 6- α -hydroksyyli-paklitakselille [POH] ja doksorubisiinolille [DOL]) ei muuttunut trastutsumabin läsnä ollessa (8 mg/kg tai 4 mg/kg latausannoksena laskimoon, minkä jälkeen 6 mg/kg kerran kolmessa viikossa tai 2 mg/kg kerran viikossa laskimoon). Trastutsumabi saattaa kuitenkin suurentaa kokonaisaltistusta doksorubisiinin yhdelle metaboliitille (7-deoksi-13-dihydrodoksorubisinoni, D7D). D7D:n biologista aktiivisuutta ja tämän metaboliitin pitoisuuden suurenemisen kliinistä vaikutusta ei tunneta.

Tiedot HER2-positiivista metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla japanilaisilla naisilla tehdystä tutkimuksesta JP16003 (yhden hoitoryhmän tutkimus, jossa annettiin Herceptiniä latausannos 4 mg/kg laskimoon ja 2 mg/kg viikossa laskimoon sekä dosetakselia 60 mg/m² laskimoon) viittasivat siihen, että Herceptinin samanaikainen antaminen ei vaikuttanut dosetakselikerta-annoksen farmakokinetiikkaan. Tutkimus JP19959 oli tutkimuksen BO18255 (ToGA) osatutkimus, joka tehtiin pitkälle edennyttä mahasyöpää sairastavilla japanilaisilla mies- ja naispotilailla kapesitabiinin ja sisplatiinin farmakokinetiikan tutkimiseksi, kun niitä käytettiin Herceptinin kanssa tai ilman Herceptiniä. Tämän osatutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että sisplatiinin tai sisplatiinin ja Herceptinin yhdistelmän samanaikainen käyttö ei muuttanut altistusta kapesitabiinin biologisesti aktiivisille metaboliiteille (esim. 5-FU:lle). Kapesitabiinin pitoisuudet kuitenkin suurentivat ja puoliintumisaika piteni, kun sitä käytettiin yhdistelmänä Herceptinin kanssa. Tiedot viittaavat myös siihen, että kapesitabiinin tai kapesitabiinin ja Herceptinin yhdistelmän samanaikainen käyttö ei vaikuttanut sisplatiinin farmakokinetiikkaan.

Farmakokineettiset tiedot tutkimuksesta H4613g/GO01305, joka toteutettiin metastasoitunutta tai paikallisesti edennyttä leikkaushoitoon soveltumatonta HER2-positiivista syöpää sairastavilla potilailla, viittasivat siihen ettei trastutsumabi vaikuttanut karboplatiinin farmakokinetiikkaan.

Antineoplastisten aineiden vaikutus trastutsumabin farmakokinetiikkaan

Dosetakselin samanaikaisen käytön ei todettu vaikuttavan HER2-positiivista metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla japanilaisilla naisilla (tutkimus JP16003) trastutsumabin farmakokinetiikkaan, kun trastutsumabin simuloituja ja havaittuja pitoisuuksia seerumissa vertailtiin Herceptin-monoterapian jälkeen (latausannos 4 mg/kg, minkä jälkeen 2 mg/kg kerran viikossa laskimoon).

Kahdesta vaiheen II tutkimuksesta (BO15935 ja M77004) ja yhdestä vaiheen III tutkimuksesta (H0648g), joissa potilaat saivat samanaikaisesti Herceptiniä ja paklitakselia, sekä kahdesta vaiheen II tutkimuksesta, joissa Herceptin annettiin monoterapiana (W016229 ja MO16982), HER2-positiivista metastasoitunutta rintasyöpää sairastavista naisista saatujen farmakokineettisten tulosten vertailu osoittaa, että trastutsumabin yksilölliset ja keskimääräiset pienimmät pitoisuudet seerumissa vaihtelivat tutkimusten sisällä ja tutkimusten välillä mutta samanaikaisesti annetulla paklitakselilla ei todettu olevan selkeää vaikutusta trastutsumabin farmakokinetiikkaan. Tutkimuksesta M77004, jossa HER2-positiivista metastasoitunutta rintasyöpää sairastavat naiset saivat samanaikaisesti Herceptiniä, paklitakselia ja doksirubisiinia, sekä tutkimuksista, joissa Herceptiniä annettiin monoterapiana (H0649g) tai yhdistelmänä antrasykliinien sekä syklofosfamidin tai paklitakselin (tutkimus H0648g) kanssa, saatujen trastutsumabin farmakokinetiikkaa koskevien tietojen vertailu viittasi siihen, etteivät doksorubisiin ja paklitakseli vaikuta trastutsumabin farmakokinetiikkaan.

Tutkimuksen H4613g/G001305 farmakokineettiset tiedot viittasivat siihen, ettei karboplatiini vaikuttanut trastutsumabin farmakokinetiikkaan.

Anastrotsolin samanaikainen anto ei näyttänyt vaikuttavan trastutsumabin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Herceptin-hoidon aikana ja seitsemän kuukautta hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 5.2).

Raskaus

Cynomolgus-apinoilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa, joissa käytettiin jopa 25-kertaisia annoksia verrattuna ihmisille annettavaan viikoittaiseen ylläpitoannokseen (2 mg Herceptiniä laskimoon/kg), ei havaittu lääkkeen vaikuttavan haitallisesti apinoiden fertiilitettiin eikä aiheuttavan haittaa niiden sikiöille. Trastutsumabin todettiin siirtyvän istukan läpi tiineyden alku- (päivinä 20–50) ja loppuvaiheessa (päivinä 120–150). Ei tiedetä, onko Herceptinillä haitallisia vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen. Koska eläimillä suoritetuista tutkimuksista saatavat tulokset eivät aina ennusta ihmisissä esille tulevia vaikutuksia, Herceptinin käyttöä pitäisi välttää raskauden aikana, ellei katsota äidin mahdollisesti saamaa hyötyä sikiölle mahdollisesti aiheutuvia haittoja suuremmaksi.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen Herceptiniä saavilla, raskaana olevilla naisilla on raportoitu sikiön munuaisten kasvun ja/tai toiminnan heikkenemistä, johon on liittynyt lapsiveden niukkuutta. Lisäksi muutama tapaus on yhdistetty sikiön kuolemaan johtaneeseen keuhkojen vajaakehitykseen. Raskaaksi tulleille naisille on annettava tietoa mahdollisista sikiövaurioista. Jos Herceptin-hoitoa päätetään antaa raskaana olevalle naiselle tai jos potilas tulee raskaaksi Herceptin-hoidon aikana tai 7 kuukauden kuluessa viimeisen Herceptin-annoksen jälkeen, moniammatillisen hoitoryhmän tulisi seurata häntä tarkoin.

Imetys

Cynomolgus-apinoilla suoritetussa tutkimuksessa, jossa käytetty annos oli 25-kertainen verrattuna ihmisille annettavaan viikoittaiseen ylläpitoannokseen (2 mg Herceptiniä laskimoon/kg), havaittiin trastutsumabin erittyvän imettävien apinoiden maitoon. Apinanpoikasten seerumissa havaittu trastutsumabi ei vaikuttanut haitallisesti eläinten kasvuun eikä kehitykseen niiden syntymästä yhden kuukauden ikään saakka. Trastutsumabin erittymisestä ihmisen äidinmaitoon ei ole tietoa. Imettämistä olisi vältettävä Herceptin-hoidon ajan ja seitsemän kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen, sillä ihmisen IgG erittyy äidinmaitoon eikä tiedetä, onko Herceptinistä mahdollisesti haittaa vauvalle.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole saatavissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Herceptinillä saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn (ks. kohta 4.8). Mikäli potilaille ilmaantuu lääkkeen antoon liittyviä oireita (ks. kohta 4.4), häntä on neuvottava välttämään autonajoa tai koneiden käyttöä, kunnes oireet häviävät.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Herceptinin (laskimoon ja ihon alle annettavat lääkemuodot) tähän mennessä vakavimmat ja/tai yleisimmät raportoidut haittavaikutukset ovat sydämen toimintahäiriöt, antoon liittyvät reaktiot, hematologinen toksisuus (erityisesti neutropenia), infektiot ja keuhkoihin liittyvät haittavaikutukset.

Ihon alle annettavan Herceptin-lääkemuodon turvallisuusprofiili (tutkittu 298 laskimoon annettavaa lääkemuo-toa saaneella ja 297 ihon alle annettavaa lääkemuo-toa saaneella potilaalla) varhaisen vaiheen rintasyöpää koskevassa pivotaalitutkimuksessa oli yleisesti samankaltainen kuin laskimoon annettavan lääkemuo-don tunnettu turvallisuusprofiili.

Vaikea-asteiset haittavaikutukset (määritelty National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE luokka ≥ 3] -luokituksen version 3.0 mukaan) jakautuivat samalla tavoin Herceptinin kummallakin lääkemuo-dolla (52,3 % laskimoon annettavalla lääkemuo-dolla ja 53,5 % ihon alle annettavalla lääkemuo-dolla).

Joitakin haittatapahtumia/haittavaikutuksia raportoitiin yleisemmin ihon alle annettavan lääkemuo-don käytössä:

- Vakavia haittavaikutuksia (joista useimmat tunnistettiin siksi, että potilas oli sairaalahoidossa tai sairaalahoito pitkittyi): 14,1 % laskimoon annettavalla lääkemuo-dolla vs. 21,5 % ihon alle annettavalla lääkemuo-dolla. Ero vakavien haittavaikutusten esiintyvyydessä lääkemuo-tojen välillä liittyi lähinnä infektioihin, joihin liittyi tai ei liittynyt neutropeniaa (4,4 % laskimoon annettavalla lääkemuo-dolla vs. 8,1 % ihon alle annettavalla lääkemuo-dolla) ja sydämeen kohdistuviin haittoihin (0,7 % laskimoon annettavalla lääkemuo-dolla vs. 1,7 % ihon alle annettavalla lääkemuo-dolla).
- Leikkaushaavan infektiot (vaikeat ja/tai vakavat) 1,7 % laskimoon annettavalla lääkemuo-dolla vs. 3,0 % ihon alle annettavalla lääkemuo-dolla.
- Antoon liittyvät reaktiot: 37,2 % laskimoon annettavalla lääkemuo-dolla vs. 47,8 % ihon alle annettavalla lääkemuo-dolla hoitovaiheen aikana.
- Hypertensio: 4,7 % laskimoon annettavalla lääkemuo-dolla vs. 9,8 % ihon alle annettavalla lääkemuo-dolla.

Laskimoon annettavan lääkemuo-don haittavaikutustaulukko

Tässä osiossa käytetään seuraavia yleisyysluokkia: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1,000 < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10,000 < 1/1,000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukossa 1 on lueteltu haittavaikutuksia, joita on raportoitu laskimoon annettavalla Herceptin-lääkemuo-dolla toteutetussa monoterapiassa tai yhdessä solunsalpaajan kanssa keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen.

Kaikki termit perustuvat korkeimpaan prosentiosuuteen, joka on esiintynyt keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa.

Taulukko 1: Herceptin-valmistetta laskimoon monoterapiana tai yhdistelmänä solunsalpaajan kanssa keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa (N = 8386) sekä valmisteen markkinoille tulon jälkeen käytettäessä raportoidut haittavaikutukset.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Infektiot	Infektio	Hyvin yleinen
	Nenänielun tulehdus	Hyvin yleinen
	Neutropeeninen sepsis	Yleinen
	Virtsarakkotulehdus	Yleinen
	Herpes zoster	Yleinen
	Influenssa	Yleinen
	Simuitti	Yleinen
	Ihotulehdus	Yleinen
	Riniitti	Yleinen
	Ylempien hengitysteiden infektio	Yleinen
	Virtsatieinfektio	Yleinen
	Ruusutauti	Yleinen
	Selluliitti	Yleinen
	Nielutulehdus	Yleinen
	Sepsis	Melko harvinainen
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)	Malignin kasvaimen progressio	Tuntematon
	Kasvaimen progressio	Tuntematon
Veri- ja imukudos	Kuumeinen neutropenia	Hyvin yleinen
	Anemia	Hyvin yleinen
	Neutropenia	Hyvin yleinen
	Valkosolujen määrän aleneminen/leukopenia	Hyvin yleinen
	Trombosytopenia	Hyvin yleinen
	Hypoprotrombinemia	Tuntematon
	Immuuni trombosytopenia	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Yleinen
	⁺ Anafylaktinen reaktio	Tuntematon
	⁺ Anafylaktinen sokki	Tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Painon aleneminen / laihtuminen	Hyvin yleinen
	Anoreksia	Hyvin yleinen
	Hyperkalemia	Tuntematon
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Hyvin yleinen
	Ahdistuneisuus	Yleinen
	Depressio	Yleinen
	Epänormaalit ajatukset	Yleinen
Hermosto	¹ Vapina	Hyvin yleinen
	Heitehuimaus	Hyvin yleinen
	Päänsärky	Hyvin yleinen
	Tuntoharhat	Hyvin yleinen
	Makuhäiriö	Hyvin yleinen
	Perifeerinen neuropatia	Yleinen
	Hypertensio	Yleinen
	Uneliaisuus	Yleinen
	Ataksia	Yleinen
	Pareesi	Harvinainen
	Aivoödeema	Tuntematon

Elinjärjestelmä	Haettavaikutus	Esiintyvyys
Silmät	Sidekalvotulehdus	Hyvin yleinen
	Lisääntynyt kyynelnesteen erityys	Hyvin yleinen
	Kuivasilmäisyys	Yleinen
	Papilledeema	Tuntematon
	Verkkokalvoverenvuoto	Tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin	Kuurous	Melko harvinainen
Sydän	¹ Verenpaineen lasku	Hyvin yleinen
	¹ Verenpaineen nousu	Hyvin yleinen
	¹ Sydämenlyönnin epäsäännöllisyys	Hyvin yleinen
	¹ Sydämen tykytys	Hyvin yleinen
	¹ Sydämen lepatus	Hyvin yleinen
	Ejektiofraktion aleneminen*	Hyvin yleinen
	⁺ Sydämen vajaatoiminta (kongestiivinen)	Yleinen
	⁺¹ Supraventrikulaarinen takyarytmia	Yleinen
	Kardiomyopatia	Yleinen
	Perikardiaalinen effuusio	Melko harvinainen
	Sydänperäinen sokki	Tuntematon
	Sydänpussitulehdus	Tuntematon
	Bradykardia	Tuntematon
	Galoppirytmii	Tuntematon
	Verisuonisto	Kuumat aallot
⁺¹ Hypotensio		Yleinen
Vasodilataatio		Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	⁺¹ Vinkuva hengitys	Hyvin yleinen
	⁺ Hengenahdistus	Hyvin yleinen
	Yskä	Hyvin yleinen
	Nenäverenvuoto	Hyvin yleinen
	Nuha	Hyvin yleinen
	⁺ Keuhkokuume	Yleinen
	Astma	Yleinen
	Keuhkojen toimintahäiriö	Yleinen
	⁺ Pleuraeffuusio	Yleinen
	Keuhkokuume	Harvinainen
	⁺ Keuhkofibroosi	Tuntematon
	⁺ Hengitysvaikeudet	Tuntematon
	⁺ Hengitysvajaus	Tuntematon
	⁺ Keuhkoinfektio	Tuntematon
	⁺ Akuutti keuhkopöhö	Tuntematon
	⁺ Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä	Tuntematon
	⁺ Bronkospasmi	Tuntematon
	⁺ Hypoksia	Tuntematon
	⁺ Happisaturaation aleneminen	Tuntematon
	Nielun turvotus	Tuntematon
	Ortopnea	Tuntematon
	Keuhkopöhö	Tuntematon
	Interstitiaalinen keuhkosairaus	Tuntematon

Elinjärjestelmä	Haettavaikutus	Esiintyvyys
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Hyvin yleinen
	Oksentelu	Hyvin yleinen
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen
	¹ Huulien turvotus	Hyvin yleinen
	Vatsakipu	Hyvin yleinen
	Dyspepsia	Hyvin yleinen
	Ummetus	Hyvin yleinen
	Stomatiitti	Hyvin yleinen
	Peräpukamat	Yleinen
	Suun kuivuu	Yleinen
Maksa ja sappi	Maksasoluvaurio	Yleinen
	Hepatiitti	Yleinen
	Maksan koputusarkuus	Yleinen
	Keltaisuus	Harvinainen
	Maksan vajaatoiminta	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudus	Eryteema	Hyvin yleinen
	Ihottuma	Hyvin yleinen
	¹ Kasvojen turvotus	Hyvin yleinen
	Alopesia	Hyvin yleinen
	Kynsiongelmat	Hyvin yleinen
	Käsi-jalkaoireyhtymä	Hyvin yleinen
	Akne	Yleinen
	Kuiva iho	Yleinen
	Ekkymoosi	Yleinen
	Liiallinen hikoilu	Yleinen
	Makulopapulaarinen ihottuma	Yleinen
	Kutina	Yleinen
	Kynsien katkeilu	Yleinen
	Ihotulehdus	Yleinen
	Nokkosrokko	Melko harvinainen
	Angioedema	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	Hyvin yleinen
	¹ Lihaskireys	Hyvin yleinen
	Myalgia	Hyvin yleinen
	Niveltulehdus	Yleinen
	Selkäkipu	Yleinen
	Luukipu	Yleinen
	Lihaspasmi	Yleinen
	Niskakipu	Yleinen
	Raajakipu	Yleinen
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaisten toimintahäiriö	Yleinen
	Membranoottinen glomerulonefriitti	Tuntematon
	Glomerulonefropatia	Tuntematon
	Munuaisten vajaatoiminta	Tuntematon
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat	Lapsiveden vähäisyys	Tuntematon
	Munuaisten vajaakehitys	Tuntematon
	Keuhkojen kehittymättömyys	Tuntematon
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintatulehdus/maitorauhastulehdus	Yleinen

Elinjärjestelmä	Haettavaikutus	Esiintyvyys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus	Hyvin yleinen
	Rintakehän kipu	Hyvin yleinen
	Vilunväristykset	Hyvin yleinen
	Väsytys	Hyvin yleinen
	Influenssan kaltaiset oireet	Hyvin yleinen
	Infuusion liittyvät reaktiot	Hyvin yleinen
	Kipu	Hyvin yleinen
	Kuume	Hyvin yleinen
	Limakalvotulehdus	Hyvin yleinen
	Perifeerinen turvotus	Hyvin yleinen
	Huonovointisuus	Yleinen
	Turvotus	Yleinen
	Vammat ja myrkytykset	Ruhjevammat

⁺ tarkoittaa haettavaikutuksia, joita on raportoitu kuolemien yhteydessä.

¹ tarkoittaa haettavaikutuksia, joita on raportoitu pääasiassa lääkkeen antoon liittyvien reaktioiden yhteydessä.

Tarkkoja prosenttiosuuksia ei ole saatavilla.

* esiintynyt taksaanien kanssa antrasykliinihoidon jälkeen

Lisätietoja valikoiduista haettavaikutuksista

Sydämen toimintahäiriöt

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II–IV) on Herceptin-hoidon yleinen haettavaikutus. Siihen on liittynyt kuolemantapauksia. Herceptin-hoitoa saaneilla potilailla on havaittu sydämen vajaatoiminnan oireita ja löydöksiä, kuten hengenahdistusta, asentoon liittyvää hengenahdistusta, lisääntynyttä yskää, keuhkoödeemaa, S3-galoppirytmiiä tai sydänkammioiden ejektiofraktion alentumista (ks. kohta 4.4).

Kolmessa pivotaalitutkimuksessa, joissa varhaisen vaiheen rintasyöpäpotilaat saivat adjuvanttihoitona Herceptinin laskimoon annettavaa annosmuotoa yhdistettynä solusalpaajahoitoon, luokan 3/4 sydämen vajaatoiminnan (oireinen sydämen vajaatoiminta) esiintyvyys oli yhtä suuri potilailla, jotka saivat pelkkää solusalpaajahoitoa (eivät saaneet Herceptiniä) verrattuna potilaisiin, jotka saivat Herceptiniä taksaanien jälkeen (0,3–0,4 %). Esiintyvyys oli korkein potilailla, joita hoidettiin samanaikaisesti Herceptinillä ja taksaaneilla (2,0 %). Herceptinin ja matala-annoksisen antrasykliinin samanaikaisesta neoadjuvanttikäytöstä on vähän käyttökokemusta (ks. kohta 4.4).

Kun Herceptiniä annettiin liitännäishoitona annetun solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen, NYHA III–IV -luokan sydämen vajaatoimintaa todettiin 0,6 %:lla yhden vuoden tutkimushaaran potilaista 12 kuukauden mediaaniseuranta-ajan jälkeen. Tutkimuksen BO16348 kahdeksan vuoden mediaaniseuranta-ajan jälkeen vaikean sydämen kongestiivisen vajaatoiminnan (NYHA-luokat III ja IV) ilmaantuvuus vuoden ajan Herceptin-hoitoa saaneessa ryhmässä oli 0,8 % ja lievän oireisen ja oireettoman vasemman kammion toimintahäiriön ilmaantuvuus oli 4,6 %.

Vaikea sydämen kongestiivinen vajaatoiminta korjaantui 71,4 %:lla Herceptin-hoitoa saaneista potilaista (korjaantumisen määritelmä oli LVEF-arvo \geq 50 % vähintään kahdesti perättäin tapahtuman jälkeen). Lievä oireinen tai oireeton vasemman kammion toimintahäiriö korjautui 79,5 %:lla potilaista. Noin 17 % sydämen toimintahäiriöihin liittyvistä haitoista ilmaantui Herceptin-hoidon lopettamisen jälkeen.

Levinneen taudin pivotaalitutkimuksissa sydämen toimintahäiriöiden esiintyvyys vaihteli välillä 9 %–12 % kun laskimoon annettava Herceptin oli yhdistetty paklitakseliin verrattuna paklitakseliin yksin (1 %–4 %). Herceptin- monoterapiahoidossa esiintyvyys oli välillä 6 %–9 %. Sydämen toimintahäiriöitä esiintyi eniten potilailla, jotka saivat Herceptin-hoidon yhteydessä samanaikaisesti antrasykliiniä/syklofosfamidia (27%). Esiintyvyys oli merkittävästi suurempi kuin pelkällä antrasykliinillä/syklofosfamidilla (7 %–10 %). Sydämen toiminnan seurantalutkimuksissa oireisen kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys oli 2,2 % potilailla, jotka saivat sekä Herceptiniä että dosetakselia verrattuna 0% esiintyvyyteen pelkkää dosetakselia saaneilla potilailla. Suurimmalla

osalla potilaista (79 %), jolle ilmaantui näissä tutkimuksissa sydämen toimintahäiriötä, tila parani kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan tavanomaisella lääkehoidolla.

Lääkkeen antoon liittyvät reaktiot/yliherkkyys

Herceptinillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittiin lääkkeen antoon liittyneitä reaktioita/yliherkkyysreaktioita, kuten vilunväreitä ja/tai kuumetta, hengenahdistusta, hypotensiota, hengityksen vinkumista, bronkospasmeja, takykardiaa, vähentynyttä happisaturaatiota, hengitysvaikeuksia, ihottumaa, pahoinvointia, oksentelua ja päänsärkyä (ks. kohta 4.4). Lääkkeen antoon liittyvien reaktioiden kaikkien vaikeusasteiden esiintyvyys vaihteli eri tutkimuksissa käyttöaiheesta ja tietojenkeruumenetelmästä riippuen sekä riippuen siitä, annettiinko trastutsumabi samanaikaisesti solunsalpaajahoidon kanssa vai monoterapiana.

Yksittäisissä tapauksissa on havaittu anafylaktoidisia reaktioita.

Hematologinen toksisuus

Kuumeista neutropeniaa, leukopeniaa, anemiaa, trombosytopeniaa ja neutropeniaa esiintyy hyvin yleisesti. Hypoprotrombinemian esiintyvyyttä ei tunneta. Neutropenian riski saattaa hieman lisääntyä, jos trastutsumabia annostellaan dosetakselin kanssa antrasykliinihoidon jälkeen.

Keuhkoihin liittyvät haittavaikutukset

Vaikeita keuhkoihin liittyviä haittavaikutuksia esiintyy Herceptinin käytön yhteydessä ja ne ovat saattaneet johtaa kuolemaan. Näitä haittatapahtumia ovat mm. keuhkoinfiltraatit, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, keuhkokuume, keuhkotulehdus, pleuraeffuusio, hengitysvaikeudet, akuutti keuhkopöhö ja hengityksen vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Ihon alle annettavaan lääkemuotoon liittyvien valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Lääkkeen antoon liittyvät reaktiot

Lääkkeen antoon liittyvien reaktioiden esiintyvyys oli pivotaalitutkimuksessa laskimoon annettavan Herceptin-lääkemudon käytön yhteydessä 37,2 % ja ihon alle annettavan Herceptin-lääkemudon käytön yhteydessä 47,8 %. Vaikea-asteisia luokan 3 tapahtumia raportoitiin hoitajakson aikana laskimoon annettavan Herceptin-lääkemudon käytön yhteydessä 2,0 %:lla potilaista ja ihon alle annettavan Herceptin-lääkemudon käytön yhteydessä 1,7 %:lla potilaista. Vaikea-asteisia luokan 4 tai 5 haittavaikutuksia ei havaittu. Kaikki vaikea-asteiset antoon liittyvät reaktiot, joita ilmeni ihon alle annettavan Herceptin-lääkemudon käytön yhteydessä, esiintyivät samanaikaisessa käytössä dosetakselin kanssa. Yleisin vaikea-asteinen tapahtuma oli lääkeaineilyherkkyys.

Systemisiä reaktioita olivat yliherkkyys, hypotensio, takykardia, yskä ja hengenahdistus. Paikallisia reaktioita olivat injektiokohdan punoitus, kutina, turvotus, ihottuma ja kipu.

Infektiot

Vaikea-asteisten infektioiden (NCI CTCAE -luokka ≥ 3) esiintyvyys oli laskimoon annettavan Herceptin-lääkemudon yhteydessä 5,0 % ja ihon alle annettavan Herceptin-lääkemudon käytön yhteydessä 7,1 %.

Vakavien infektioiden esiintyvyys (joista useimmat tunnistettiin siksi, että potilas oli sairaalahoitossa tai sairaalahoito pitkittyi) oli laskimoon annettavan Herceptin-lääkemudon käytön yhteydessä 4,4 % ja ihon alle annettavan Herceptin-lääkemudon käytön yhteydessä 8,1 %. Lääkemutojen välillä havaittiin ero lähinnä adjuvanttihoitajakson (monoterapian) aikana ja se liittyi pääasiassa leikkaushaavan infektioiden, mutta myös erilaisia muita infektiota esiintyi, kuten hengitystieinfektioita, akuuttia pyelonefriittiä ja sepsistä. Kaikki haittavaikutusten oireet hävisivät

keskimäärin 13 vuorokauden kuluessa laskimoon annettavaa Herceptin-lääkemuotoa saaneessa ryhmässä ja 17 vuorokauden kuluessa ihon alle annettavaa Herceptin-lääkemuotoa saaneessa ryhmässä.

Hypertensiiviset tapahtumat

Potilailla raportoitiin pivotaalitutkimuksessa BO2227 hypertensiota yli kaksi kertaa useammin ihon alle annettavan Herceptin-lääkemuodon käytössä (laskimoon annettavan Herceptin-lääkemuodon käytön yhteydessä 4,7 % ja ihon alle annettavan Herceptin-lääkemuodon käytön yhteydessä 9,8 %), ja vaikea-asteisten tapahtumien (NCI CTCAE -luokka ≥ 3) osuus oli suurempi (laskimoon annettavan Herceptin-lääkemuodon käytön yhteydessä < 1 % ja ihon alle annettavan Herceptin-lääkemuodon käytön yhteydessä 2,0 %). Yhtä potilasta lukuun ottamatta kaikilla potilailla, joilla raportoitiin vaikea-asteista hypertensiota, oli ollut hypertensiota jo ennen tutkimukseen mukaan tuloa. Vaikea-asteisia tapahtumia esiintyi joissakin tapauksissa injektion antopäivänä.

Immunogeenisuus

Kun varhaisen vaiheen rintasyövän neoadjuvantti-adjuvanttihoitoa koskevassa tutkimuksessa (BO2227) seuranta-ajan mediaani oli yli 70 kuukautta, 10,1 %:lle (30/296) laskimoon annettavaa Herceptin-lääkemuotoa saaneista potilaista ja 15,9 %:lle (47/295) ihon alle annettavaa Herceptin-lääkemuotoa saaneista potilaista oli kehittynyt vasta-aineita trastutsumabille. Neutraloivia vasta-aineita havaittiin lähtötilanteen jälkeen otetuista näytteistä 2 potilaalla 30 potilaasta laskimoon annettavaa Herceptin-lääkemuotoa saaneessa hoitoryhmässä ja 3 potilaalla 47 potilaasta ihon alle annettavaa Herceptin-lääkemuotoa saaneessa hoitoryhmässä. Vasta-aineita apuaineelle, hyaluronidaasille (rHuPH20), kehittyi 21,0 %:lle ihon alle annettavaa Herceptin-lääkemuotoa saaneista potilaista.

Näiden vasta-aineiden kliinistä merkitystä ei tiedetä. Antoon liittyneiden reaktioiden ilmaantuvuuden perusteella vasta-aineet trastutsumabille eivät vaikuttaneet laskimoon annettavan Herceptin-lääkemuodon ja ihon alle annettavan Herceptin-lääkemuodon farmakokineettisiin ominaisuuksiin, tehoon (määriteltiin patologisena kokonaisvasteena, pathological Complete Response, [pCR] ja tapahtumavapaana elinaikana) ja turvallisuuteen.

EU:n riskinminimointisuunnitelman mukaiset riskinminimointitoimenpiteet esitetään kohdassa 4.4.

Herceptin-hoidon vaihtaminen laskimoon annettavasta lääkemuodosta ihon alle annettavaan lääkemuotoon ja päinvastoin

Tutkimuksessa MO22982 selvitettiin Herceptin-hoidon vaihtamista laskimoon annettavasta lääkemuodosta Herceptinin ihon alle annettavaan lääkemuotoon ja päinvastoin. Ensisijainen tavoite tässä tutkimuksessa oli arvioida sitä, valitseeko potilas mieluummin trastutsumabin laskimoon vai ihon alle annettavan lääkemuodon. Tässä tutkimuksessa oli mukana kaksi kohorttia (toisessa annettiin injektiopullossa olevaa ihon alle annettavaa lääkemuotoa ja toisessa antolaitteessa olevaa ihon alle annettavaa lääkemuotoa) kahden ristikkäisryhmän koasetelmassa, jossa 488 potilasta satunnaistettiin kahteen hoito-ohjelmaan, joissa Herceptin-hoitoa annettiin kolmen viikon välein (i.v. [hoitosykli 1–4] → s.c. [hoitosykli 5–8] tai s.c. [hoitosykli 1–4] → i.v. [hoitosykli 5–8]). Potilaat joko eivät olleet saaneet aiemmin laskimoon annettavaa Herceptin-hoitoa (20,3 %) tai olivat aiemmin saaneet Herceptin-hoitoa laskimoon (79,7 %). Hoito-ohjelmassa i.v. → s.c. (injektiopullossa olevaa ihon alle annettavaa lääkemuotoa ja antovälineistössä olevaa ihon alle annettavaa lääkemuotoa saaneet kohortit yhteensä) haittatapahtumien (kaikkien vaikeusasteiden) esiintyvyydeksi kuvattiin ennen lääkevalmisteen vaihtoa (syklit 1–4) 53,8 % ja lääkevalmisteen vaihdon jälkeen (syklit 5–8) 56,4 %. Hoito-ohjelmassa s.c. → i.v. (injektiopullossa olevaa ihon alle annettavaa lääkemuotoa ja antovälineistössä olevaa ihon alle annettavaa lääkemuotoa saaneet kohortit yhteensä) haittatapahtumien (kaikkien vaikeusasteiden) esiintyvyydeksi kuvattiin ennen lääkevalmisteen vaihtoa 65,4 % ja lääkevalmisteen vaihdon jälkeen 48,7 %.

Vakavia haittatapahtumia, luokan 3 haittatapahtumia ja hoidon keskeyttämisistä haittatapahtumien vuoksi todettiin ennen hoidon vaihtamista (hoitosykli 1–4) vähän (< 5 %), ja näiden yleisyys oli

samankaltainen kuin hoidon vaihtamisen jälkeen (hoitosykli 5–8). Luokan 4 tai luokan 5 haittatapahtumia ei raportoitu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ihon alle annettava Herceptin-lääkemuotoa on annettu yksittäisinä kerta-annoksina aina 960 mg:aan asti ilman raportoituja odottamattomia haitallisia vaikutuksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01XC03

Ihon alle annettava Herceptin-lääkemuoto sisältää rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia (rHuPH20), joka on ihon alle samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden hajaantumista ja imeytymistä lisäävä entsyymi.

Trastutsumabi on humanisoitu, rekombinantti, monoklonaalinen IgG1-vasta-aine ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptoria 2 (HER2) vastaan. Noin 20–30 % primaarisista rintasyövistä yli-ilmentää HER2:ta. Tutkimuksissa on havaittu taudista vapaan elinajan olevan lyhyempi sellaisilla rintasyöpäpotilailla, joiden kasvaimet yli-ilmentävät HER2:ta verrattuna potilaisiin, joiden kasvaimet eivät yli-ilmennä HER2:ta. Reseptorin (ECD, p105) solunulkoista aluetta voi vapautua verenkiertoon ja olla mitattavissa seerumista.

Vaikutusmekanismi

Trastutsumabi sitoutuu suurella affiniteetilla ja spesifisyydellä HER2:n ekstrasellulaarisen domeenin solukalvoon, aladomeeniin IV. Trastutsumabin HER2:n sitoutuminen inhiboi ligandista riippumatonta HER2-viestinvälitystä ja estää sen ekstrasellulaarisen domeenin proteolyttisen hajotuksen (HER2:n aktivoitumismekanismi). Sekä *in vitro* että eläinkokeissa trastutsumabin on osoitettu estävän ihmisen HER2-proteiinia yli-ilmentävien syöpäsolujen jakautumista. Lisäksi trastutsumabi käynnistää tehokkaasti vasta-aineriippuvaisen soluvälitteisen sytotoksisuuden (ADCC). *In vitro* trastutsumabi käynnistää ADCC:n ensisijaisesti niitä syöpäsoluja vastaan, jotka yli-ilmentävät HER2:ta verrattuna niihin syöpäsoluihin, jotka eivät yli-ilmennä HER2:ta.

HER2-proteiinin yli-ilmentymän tai HER2-geenin monistuman toteaminen

Rintasyövän HER2-proteiinin yli-ilmentymän tai HER2-geenin monistuman toteaminen

Herceptiniä saa antaa ainoastaan potilaille, joiden kasvaimet yli-ilmentävät HER2:ta tai joiden kasvaimissa todetaan HER2-geenin monistuma määritettynä tarkalla ja validoidulla määritysmenetelmällä. HER2-proteiinin yli-ilmentymän toteamiseksi tulisi käyttää immunohistokemiallista määritystä (IHC) fiksoidusta kasvainkudospalasta (ks. kohta 4.4). HER2-geenin monistuma tulisi määrittää fluoresenssi *in situ* -hybridisaatiolla (FISH) tai kromogeenisella *in situ* -hybridisaatiolla (CISH) fiksoidusta kasvainkudospalasta. Herceptin-hoito soveltuu potilaille, joilla todetaan olevan vahva HER2:n yli-ilmentymä (3+ pistettä IHC-menetelmällä määritettynä) tai positiivinen tulos FISH- tai CISH-tekniikalla.

Sen varmistamiseksi, että saatu tulos on sekä oikea että toistettava, edellä mainitut testit on suoritettava erikoistuneessa laboratoriossa, jossa käytettyjen menetelmien asianmukainen validointi on taattu.

IHC-värjäytymiskuvion arvioinnissa suositellaan käytettäväksi seuraavanlaista pisteytystä (ks. taulukko2.) :

Taulukko 2: IHC-värjäytymiskuvion arviointiin suositeltu pisteytysjärjestelmä

Pisteytys	Värjäytymiskuvio	HER2-yli-ilmentymän arviointi
0	Ei havaittavaa värjäytymistä tai solukalvojen värjäytymistä havaittavissa < 10 %:ssa syöpäsoluista	Negatiivinen
1+	Haalea/tuskin havaittavissa oleva solukalvojen värjäytyminen > 10 %:ssa syöpäsoluista. Värjäytyneiden solujen kalvot vain osittain värjäytyneet	Negatiivinen
2+	Heikosta kohtalaiseksi luokiteltava solukalvojen täydellinen värjäytyminen > 10 %:ssa syöpäsoluista	Moniselitteinen
3+	Voimakkaaksi luokiteltava solukalvojen täydellinen värjäytyminen > 10 %:ssa syöpäsoluista	Positiivinen

FISH-tekniikalla saatua tulosta pidetään yleisesti positiivisena, jos HER2-geenin kopioiden määrä per kasvainsolu jaettuna kromosomi 17:n kopioiden lukumäärällä antaa tulokseksi 2 tai enemmän tai jos HER2-geenin kopioiden määrä per kasvainsolu on yli 4 silloin, jos kromosomia 17 ei käytetä kontrollina.

CISH-tekniikalla saatua tulosta pidetään yleisesti positiivisena, jos yli 50 %:ssa kasvainsoluista HER2-geenin kopioiden määrä tumaa kohti on yli 5.

Tarkempia tietoja määrityksen suorittamisesta ja tulosten tulkinnasta on saatavana validoitujen FISH- ja CISH-testien pakkausselosteista. Viralliset HER2-testausta koskevat suositukset on myös hyvä huomioida.

Käytettäessä muita menetelmiä HER2-proteiinin yli-ilmentymän tai HER2-geenin monistuman määritykseen analyysit on tehtävä ainoastaan laboratorioissa, jotka käyttävät asianmukaisesti validoituja, ajan tasalla olevia menetelmiä. Tällaisten menetelmien täytyy olla riittävän toistettavia ja tarkkoja, jotta ne osoittavat HER2:n yli-ilmentymän, ja niiden tulee myös pystyä erottamaan HER2:n kohtalainen (yhdenmukainen värjäytymisasteen 2+ kanssa) ja vahva (yhdenmukainen värjäytymisasteen 3+ kanssa) yli-ilmentymä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Metastasoitunut rintasyöpä

Laskimoon annettava lääkemuoto

Kliinisissä tutkimuksissa Herceptiniä on käytetty monoterapiana (Herceptin yksinään) hoidettaessa sellaisia potilaita, joiden metastasoitunut rintasyöpä yli-ilmentää HER2:ta ja joilla on metastasoitunut tauti, joka on uusiutunut yhden tai useamman solunsalpaajahoidon jälkeen.

Herceptiniä on myös annettu yhdistettynä paklitakseliin tai dosetakseliin sellaisille potilaille, jotka eivät olleet saaneet solunsalpaajahoidoa metastasoituneeseen tautiinsa. Aikaisemmin antrasykliiniin perustuvaa adjuvanttihoitoa saaneita potilaita hoidettiin paklitakselilla (175 mg/m² kolme tuntia kestäväna infuusiona) joko yksinään tai yhdistettynä Herceptiniin. Keskeisessä tutkimuksessa, jossa annettiin pelkkää dosetakselia (100 mg/m² yhden tunnin infuusiona) tai dosetakselia yhdistettynä Herceptiniin, 60 % potilaista oli saanut aikaisempaa antrasykliineihin pohjautuvaa adjuvanttihoitoa. Potilaita hoidettiin Herceptinillä taudin etenemiseen saakka.

Herceptinin ja paklitakselin yhdistelmähoidon tehoa ei ole tutkittu potilailla, joille ei ole annettu antrasykliinejä adjuvanttihoitona ennen yhdistelmähoidon aloittamista. Herceptinin ja dosetakselin yhdistelmä oli kuitenkin tehokas potilailla riippumatta siitä, olivatko he saaneet aikaisempaa antrasykliinidjuvanttihoitoa.

Valittaessa potilaita keskeisiin klinisiin tutkimuksiin, joissa potilaille annettiin joko Herceptin-monoterapiaa tai Herceptiniä yhdistettynä paklitakseliin, HER2-proteiinin yli-ilmentymä määritettiin immunohistokemiallisella HER2-värjäyksellä fiksoidusta rintasyöpäkasvaimen kudospalasta. Määrittäessä käytettiin hiirten monoklonaalisia vasta-aineita CBI 1 ja 4D5 ja kudospalat fiksoitiin formaliinilla tai Bouinin kiinnitysliuoksella. Keskuslaboratoriossa analysoidujen näytteiden tulosten tulkinnassa käytettiin asteikkoa 0–3+. Potilaat, joiden tulokseksi saatiin 2+ tai 3+, hyväksyttiin tutkimuksiin ja potilaat, joiden tulokseksi saatiin 0 tai 1+, poissuljettiin klinisestä tutkimuksesta. Tutkimuksiin osallistuneista potilaista yli 70 %:lla testin tulos oli 3+. Tutkimustulosten perusteella hoidosta saatava hyöty oli suurempi niillä potilailla, joilla HER2-proteiinin yli-ilmentymä oli vahva (3+) verrattuna niihin potilaisiin, joilla yli-ilmentymä oli heikompi.

Immunohistokemia (IHC) oli pääasiallinen HER2-positiivisuuden testausmenetelmä keskeisessä tutkimuksessa, jossa annettiin dosetakselia joko yksinään tai Herceptinin kanssa. Pieni osa potilaista testattiin fluoresenssi *in situ* hybridisaatio (FISH) -menetelmällä. Tässä tutkimuksessa 87 %:lla mukaan otetuista potilaista tauti oli 3+ (määritettynä IHC-menetelmällä) ja 95 %:lla tauti oli 3+ (määritettynä IHC-menetelmällä) ja/tai FISH-positiivinen.

Metastasoitunut rintasyöpä, annostelu kerran viikossa

Monoterapia- ja yhdistelmähoitotutkimuksista saadut tulokset valmisteen tehosta on esitetty taulukossa 3:

Taulukko 3: Tehon tulokset monoterapia- ja yhdistelmähoitotutkimuksista

Parametri	Monoterapia	Yhdistelmähoito			
	Herceptin ¹ n = 172	Herceptin + paklitakseli ² n = 68	Paklitakseli ² n = 77	Herceptin + dosetakseli ³ n = 92	Dosetakseli ³ n = 94
Vasteluku (95 %:n luottamusväli)	18 % (13–25)	49 % (36–61)	17 % (9–27)	61 % (50–71)	34 % (25–45)
Vasteen keston mediaani (kk) (95 %:n luottamusväli)	9,1 (5,6–10,3)	8,3 (7,3–8,8)	4,6 (3,7–7,4)	11,7 (9,3–15,0)	5,7 (4,6–7,6)
TTP:n mediaani (kk) (95 %:n luottamusväli)	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)
Eloonjäämisen mediaani (kk) (95 %:n luottamusväli)	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)

TTP = time to progression eli aika taudin etenemiseen; "ne" tarkoittaa, että ei voitu määrittää tai että ei vielä saavutettu

1. Tutkimus H0649g: potilasalaryhmä, jolla tauti 3+ (määritettynä IHC:lla)
2. Tutkimus H0648g: potilasalaryhmä, jolla tauti 3+ (määritettynä IHC:lla)
3. Tutkimus M77001: lähtöryhmien mukainen analyysi (intent-to-treat), 24 kk:n tulokset

Herceptinin ja anastrotsolin yhdistelmähoito

Herceptiniä on tutkittu yhdistelmähoitona anastrotsolin kanssa ensilinjassa HER2:ta yli-ilmentävässä levinneessä rintasyöpässä hormonireseptori-positiivisilla [ts. estrogeenireseptori (ER) ja/tai

progesteronireseptori (PR)] postmenopausaalisilla potilailla. Taudin etenemisvapaa aika kaksinkertaistui Herceptiniä ja anastrotsolia saaneilla potilailla verrattuna pelkkää anastrotsolia saaneisiin potilaisiin (4,8 kk vs 2,4 kk). Myös seuraavissa tekijöissä havaittiin parantumista yhdistelmähoidossa: kokonaisvaste (16,5 % vs 6,7 %), kliininen hyöty (42,7 % vs 27,9 %), aika taudin etenemiseen (4,8 kk vs 2,4 kk). Kahden hoitohaaran välillä ei ollut eroa ajassa vasteen saavuttamiseen eikä vasteen kestossa. Yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla kokonaiselinajan mediaani piteni 4,6 kk:lla. Ero ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Kuitenkin on huomattava, että yli puolet pelkkää anastrotsolia saaneista potilaista siirtyi Herceptiniä sisältävään hoitoon sairauden etenemisen jälkeen.

Metastasoitunut rintasyöpä, annostelu 3 viikon välein

Ei-vertailevista monoterapia- ja yhdistelmähoitotutkimuksista saadut tulokset valmisteen tehosta on esitetty taulukossa 4:

Taulukko 4: Tehon tulokset ei-vertailevista monoterapia- ja yhdistelmähoitotutkimuksista

Parametri	Monoterapia		Yhdistelmähoito	
	Herceptin ¹ n = 105	Herceptin ² N = 72	Herceptin + Paklitakseli ³ n = 32	Herceptin + dosetakseli ⁴ n = 110
Vasteluku (95 %:n luottamusväli)	24 % (15–35)	27 % (14–43)	59 % (41–76)	73 % (63–81)
Vasteen keston mediaani (kk) (95 %:n luottamusväli)	10,1 (2,8–35,6)	7,9 (2,1–18,8)	10,5 (1,8–21)	13,4 (2,1–55,1)
TTP:n mediaani (kk) (95 %:n luottamusväli)	3,4 (2,8–4,1)	7,7 (4,2–8,3)	12,2 (6,2–ne)	13,6 (11–16)
Eloonjäämisen mediaani (kk) (95 %:n luottamusväli)	ne	ne	ne	47,3 (32–ne)

TTP = time to progression eli aika taudin etenemiseen; "ne" tarkoittaa, että ei voitu määrittää tai että ei vielä saavutettu

1. Tutkimus WO16229: latausannos 8 mg/kg, jonka jälkeen ylläpitoannoksena 6 mg/kg 3 viikon välein
2. Tutkimus MO16982: latausannoksena 6 mg/kg kerran viikossa kolmena viikkona, jonka jälkeen ylläpitoannoksena 6 mg/kg 3 viikon välein
3. Tutkimus BO15935
4. Tutkimus MO16419

Taudin etenemiskohdat

Taudin eteneminen maksaan oli merkitsevästi harvinaisempaa niillä potilailla, joita hoidettiin Herceptinin ja paklitakselin yhdistelmähoidolla, verrattuna paklitakselilla yksinään hoidettuihin potilaisiin (21,8 % ja 45,7 %, p = 0,004). Eteneminen keskushermostoon oli taas yleisempää Herceptinillä ja paklitakselilla hoidetuilla potilailla verrattuna potilaisiin, joita hoidettiin paklitakselilla yksinään (12,6 % ja 6,5 %, p = 0,377).

Varhaisen vaiheen rintasyöpä (adjuvanttahoito)

Laskimoon annettava lääkekuoto

Varhaisen vaiheen rintasyöpä määritellään ei-metastasoituneeksi, primaariseksi, invasiiviseksi rinnan syöpäkasvaimeksi. Herceptinin liitännäishoitoa tutkittiin 4 suuressa satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa:

- Tutkimuksen BO16348 tarkoituksena oli verrata yhden ja kahden vuoden ajan 3 viikon välein annosteltavaa Herceptin-hoitoa pelkkään seurantaryhmään potilailla, joilla oli HER2-positiivinen varhaisen vaiheen rintasyöpä. Syöpä oli ennen Herceptin-hoitoa leikattu ja potilaille oli annettu hoitoon yleisesti käytettyjä solusalpaajia ja sädehoitoa (jos tarpeellista). Lisäksi tehtiin vertailu kahden ja yhden vuoden Herceptin-hoidon välillä. Herceptin-ryhmän potilaille annettiin aluksi latausannos 8 mg/kg, minkä jälkeen annostus oli 6 mg/kg 3 viikon välein joko yhden tai kahden vuoden ajan.
- Yhteisanalyysin sisältävien tutkimuksien NSABP B-31 ja NCCTG N9831 tarkoituksena oli tutkia Herceptinin ja paklitaxelin yhdistelmähoidon kliinistä käytettävyyttä AC-solusalpaajahoidon jälkeen. Lisäksi NCCTG N9831-tutkimuksessa tutkittiin Herceptinin annostelua AC→P -solusalpaajahoidon jälkeen potilailla, joilla oli leikattu HER2-positiivinen varhaisen vaiheen rintasyöpä.
- BCIRG 006 -tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia Herceptinin yhdistämistä dosetakseliin joko AC-solusalpaajahoidon jälkeen tai yhdistelmähoidona dosetaxelin ja karboplatiinin kanssa potilaille, joilla oli leikattu HER2-positiivinen varhaisen vaiheen rintasyöpä.

Tutkimuksessa BO16348 varhaisen vaiheen rintasyöpä rajoittui leikattavissa oleviin primaarisiiin, invasiivisiin rinnan adenokarsinoomiin, joissa kainalon imusolmukkeet olivat positiivisia tai negatiivisia. Jos imusolmukkeet olivat negatiivisia, kasvainten oli oltava halkaisijaltaan vähintään 1 cm.

Yhteisanalysoidut tutkimukset NSABP B-31 ja NCCTG N9831 rajoittuivat naisiin, joilla oli leikattavissa oleva korkean riskin rintasyöpä. Syöpä määriteltiin korkeariskiseksi, jos se oli HER2-positiivinen ja kainalon imusolmukkeet olivat positiivisia tai imusolmukkeet olivat negatiivisia korkean riskin piirtein (kasvaimen koko > 1 cm ja ER-negatiivinen tai kasvaimen koko > 2 cm hormonistatuksesta riippumatta).

BCIRG 006 -tutkimuksessa HER2-positiivinen varhaisen vaiheen rintasyöpä rajoittui joko positiiviseen imusolmukkeeseen tai korkean riskin negatiivisiin potilaisiin [negatiivisen (pN0) imusolmukkeen esiintyminen, johon liittyy vähintään yksi seuraavista tekijöistä: kasvaimen koko vähintään 2 cm, estrogeeni- ja progesteronireseptorinegatiivinen, histologinen ja/tai tuman erilaistumisaste 2–3, tai ikä alle 35 vuotta].

Tutkimuksen BO16348 tehoa koskevat 12 kuukauden* ja 8 vuoden** mediaaniseuranta-ajan tulokset on esitetty yhteenvetona taulukossa 5:

Taulukko 5: Tehon tulokset tutkimuksesta BO16348

Parametri	Mediaaniseuranta-aika 12 kuukautta*		Mediaaniseuranta-aika 8 vuotta**	
	Seuranta N = 1693	Herceptin- hoito yhden vuoden ajan N = 1 693	Seuranta N = 1697***	Herceptin- hoito yhden vuoden ajan N = 1 702***
Tautivapaa elinaika				
- potilaat, joilla oli tapahtuma	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- potilaat, joilla ei ollut tapahtumaa	1 474 (87,1%)	1 566 (92,5 %)	1 127 (66,4 %)	1 231 (72,3 %)
P-arvo vs.seurantaryhmä	< 0,0001		< 0,0001	
Riskisuhde vs. seurantaryhmä	0,54		0,76	
Taudin uusiutumismvapaa elinaika				
- potilaat, joilla oli tapahtuma	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- potilaat, joilla ei ollut tapahtumaa	1 485 (87,7 %)	1 580 (93,3 %)	1 191 (70,2 %)	1 303 (76,6 %)
P-arvo vs.seurantaryhmä	< 0,0001		< 0,0001	
Riskisuhde vs. seurantaryhmä	0,51		0,73	
Elinaika ilman taudin metastasoitumista				
- potilaat, joilla oli tapahtuma	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- potilaat, joilla ei ollut tapahtumaa	1 508 (89,1 %)	1 594 (94,6 %)	1 209 (71,2 %)	1 303 (76,6 %)
P-arvo vs.seurantaryhmä	< 0,0001		< 0,0001	
Riskisuhde vs. seurantaryhmä	0,50		0,76	
Kokonaiselinaika (kuolema)				
- potilaat, joilla oli tapahtuma	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- potilaat, joilla ei ollut tapahtumaa	1 653 (97,6 %)	1 662 (98,2 %)	1 347 (79,4 %)	1 424 (83,7 %)
P-arvo vs.seurantaryhmä	0,24		0,0005	
Riskisuhde vs. seurantaryhmä	0,75		0,76	

* Toinen ensisijainen päätepiste (tautivapaa elinaika) yhden vuoden hoidossa verrattuna seurantaan vastasi ennalta määritettyä tilastollista raja-arvoa.

**Loppuanalyysi (mukaan lukien 52 % seurantaryhmän potilaista, jotka siirtyivät saamaan Herceptin-ryhmään).

*** Kokonaisotoksen koossa on ristiriita. Tämä johtuu siitä, että pieni määrä potilaita satunnaisestiin cut-off-päivämäärän jälkeen 12 kuukauden mediaaniseuranta-aikaa koskevaan analyysiin.

Välianalyysin tehokkuutta koskevat tulokset ylittivät raja-arvon, joka oli määritetty ennalta tutkimussunnitelmassa yhden vuoden Herceptin-hoitoryhmän ja seurantaryhmän vertailua varten. 12 kuukauden mediaaniseuranta-ajan jälkeen tautivapaata elinaikaa koskeva riskisuhde oli 0,54 (95 %:n luottamusväli 0,44, 0,67), mikä tarkoittaa 7,6 %-yksikön (85,8 % versus 78,2 %) absoluuttista hyötyä Herceptin-ryhmän hyväksi kahden vuoden tautivapaan elinajan suhteen.

Loppuanalyysi tehtiin kahdeksan vuoden mediaaniseuranta-ajan jälkeen. Analyysin mukaan yhden vuoden kestävä Herceptin-hoito alentaa riskiä 24 % seurantaryhmään verrattuna (riskisuhde = 0,76, 95 %:n luottamusväli 0,67, 0,86). Tämä tarkoittaa 6,4 prosenttiyksikön absoluuttista hyötyä yhden vuoden ajan Herceptin-hoitoa saaneen ryhmän hyväksi kahdeksan vuoden tautivapaan elinajan suhteen.

Loppuanalyyseissa Herceptin-hoidon pidentäminen kahteen vuoteen ei tuonut lisähyötyä yhden vuoden kestäneeseen hoitoon verrattuna [tautivapaata elinaikaa koskeva riskisuhde lähtöryhmien mukaisessa (intent to treat, ITT) populaatiossa kahden vuoden ja yhden vuoden tutkimushaaroissa = 0,99 (95 %:n luottamusväli: 0,87, 1,13), p-arvo = 0,90 ja riskisuhde havainnoivassa tutkimuksessa = 0,98 (0,83, 1,15); p-arvo = 0,78]. Oireettoman sydämen toimintahäiriön esiintyvyys lisääntyi kaksi vuotta hoitoa saaneiden ryhmässä (8,1 % verrattuna 4,6 %:iin yhden vuoden ajan hoitoa saaneiden ryhmässä). Vähintään luokan 3 tai 4 haittatapahtumia esiintyi useammalla potilaalla kaksi vuotta hoitoa saaneiden ryhmässä (20,4 %) kuin yhden vuoden ajan hoitoa saaneilla (16,3 %).

Tutkimuksissa NSABP B-31 ja NCCTG N9831 Herceptiniä annosteltiin yhdessä paklitakselin kanssa AC-solunsalpaajahoidon jälkeen.

Dokсорubisiinia ja syklofosfamidia annosteltiin samanaikaisesti seuraavasti:

- laskimonsisäinen dokсорubisiini – kerta-annoksena 60 mg/m² 3 viikon välein 4 sykliä.
- laskimonsisäinen syklofosfamidi – 600 mg/m² 30 minuuttia kestäväenä infuusiona 3 viikon välein 4 sykliä.

Paklitakselia annosteltiin yhdessä Herceptinin kanssa seuraavasti:

- laskimonsisäinen paklitakseli – 80 mg/m² jatkuvana infuusiona laskimoon kerran viikossa 12 viikon ajan
- tai
- laskimonsisäinen paklitakseli – 175 mg/m² jatkuvana infuusiona laskimoon 3 viikon välein 4 sykliä (annostelu syklin 1. päivänä).

Yhteenveto tutkimuksien NSABP B-31 ja NCCTG 9831 yhteisanalyyseissa tehoa tautivapaan elinajan loppuanalyyseihin* ajankohtana mitanneista tuloksista on alla seuraavassa taulukossa. Mediaaniseuranta-aika on 1,8 vuotta AC→P-haarassa ja 2,0 vuotta AC→PH-haarassa.

Taulukko 6: Yhteenveto tutkimuksien NSABP B-31 ja NCCTG N9831 yhteisanalyyseissa tehoa tautivapaan elinajan loppuanalyyseihin* ajankohtana mitanneista tuloksista

Parametri	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	Riskisuhde vs AC→P (95 % CI) p-arvo
Tautivapaa elin aika Potilaiden määrä (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001
Etäpesäkkeimen uusiutuminen Potilaiden määrä	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p < 0,0001
Kuolleiden määrä (OS tapahtuma) Potilaiden määrä	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p = 0,014**

A = dokсорubisiini; C = syklofosfamidi; P = paklitakseli; H = trastutsumabi

* Seuranta-ajan mediaanin ajankohtana, joka on 1,8 vuotta AC→P-haarassa ja 2,0 vuotta AC→PH-haarassa

** Kokonaiselinajan p-arvo ei ylittänyt ennalta määriteltyä tilastollista raja-arvoa AC→PH-haaran ja AC→P-haaran välisessä vertailussa.

Ensisijaisessa päätetapahtumassa (tautivapaa elin aika) taudin uusiutumisen riski aleni 52 %, kun Herceptiniä annosteltiin yhdessä paklitakselin kanssa. Riskisuhde (HR) tarkoittaa 11,8 %-yksikön (87,2 % versus 75,4 %) absoluuttista hyötyä AC→PH-haarassa (Herceptin) kolmen vuoden tautivapaan elinajan suhteen.

Lääketurvapäivityksen yhteydessä (mediaaniseuranta-aika 3,5–3,8 vuotta) tehty tautivapaan elinajan analyysi vahvisti lopullisen tautivapaan elinaikahyödyn suuruuden. Huolimatta potilaiden siirtymisestä kontrollihaarasta Herceptin-haaraan Herceptinin lisääminen paklitakselisolunsalpaajaan alensi taudin uusiutumisen riskiä 52 %. Herceptinin lisääminen paklitakselisolunsalpaajaan alensi myös kuolemanriskiä 37 %:lla.

Kokonaiselinajan ennalta suunniteltu loppuanalyysi tutkimuksien NSABP B-31 ja NCCTG N9831 yhteisanalyysistä tehtiin, kun 707 potilasta oli kuollut (AC→PH-haaran mediaaniseuranta-aika 8,3 vuotta). AC→PH-hoito pidensi kokonaiselinaikaa tilastollisesti merkitsevästi verrattuna AC→P-hoitoon (ositettu riskisuhde [HR] = 0,64; 95 %:n luottamusväli [0,55, 0,74]; log-rank-testin p-arvo < 0,0001). Elossaololuvuksi 8 vuoden kuluttua arvioitiin AC→PH-haarassa 86,9 % ja AC→P-haarassa 79,4 %, ja absoluuttiseksi hyödyksi 7,4 % (95 %:n luottamusväli 4,9 %, 10,0 %).

Yhteenveto tutkimuksien NSABP B-31 ja NCCTG N9831 yhteisanalyysin kokonaiselinajan lopputuloksista esitetään alla taulukossa 7.

Taulukko 7: Tutkimuksien NSABP B-31 ja NCCTG N9831 yhteisanalyysin kokonaiselinajan loppuanalyysi

Parametri	AC→P (n = 2032)	AC→PH (n = 2031)	p-arvo vs AC→P	Riskisuhde vs AC→P (95 % CI)
Kuolleiden määrä (OS-tapahtuma): Potilaiden määrä (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

A=dokсорubiini; C=syklofosfamidi; P=paklitakseli; H=trastutsumabi

Tautivapaan elinajan analyysi tehtiin myös tutkimusten NSABP B-31 ja NCCTG N9831 yhteisanalyysissä todetun kokonaiselinajan loppuanalyysin ajankohtana. Tautivapaan elinajan analyysin päivitetyissä tuloksissa (ositettu riskisuhde [HR] = 0,61; 95 %:n luottamusväli [0,54, 0,69]) todettiin samankaltainen hyöty tautivapaassa elinajassa verrattuna lopulliseen tautivapaan elinajan primaarianalyysiin huolimatta siitä, että 24,8 % AC→P-haaran potilaista siirrettiin Herceptin-hoitoon. AC→PH-haaran tautivapaaksi elossaololuvuksi arvioitiin 8 vuoden kohdalla 77,2 % (95 %:n luottamusväli: 75,4, 79,1), jolloin absoluuttinen hyöty AC→P-haaraan verrattuna oli 11,8 %.

BCIRG 006 -tutkimuksessa Herceptiniä annosteltiin joko AC-solunsalpaajahoidon jälkeen yhdessä dosetaksin kanssa (AC→DH) tai yhdessä dosetaksin ja karboplatiinin kanssa (DCarBH)

Dosetakselia annosteltiin seuraavasti:

- laskimonsisäinen dosetakseli – 100 mg/m² tunnin kestäväenä laskimoon annettavana infuusiona 3 viikon välein 4 sykliä (annostelu ensimmäisen syklin 2. päivänä ja seuraavissa sykleissä 1. päivänä)

tai

- laskimonsisäinen dosetakseli – 75 mg/m² tunnin kestäväenä laskimoon annettavana infuusiona 3 viikon välein 6 sykliä (annostelu ensimmäisen syklin 2. päivänä ja seuraavissa sykleissä 1. päivänä),

joita seurasi

- karboplatiini – tavoite-AUC on 6 mg/ml/min annosteltuna 30–60 minuutin laskimoon annettavana infuusiona 3 viikon välein 6 sykliä.

Herceptiniä annosteltiin kerran viikossa solunsalpaajahoidon aikana ja sen jälkeen 3 viikon välein 52 viikon ajan.

Tutkimuksen BCIRG 006 tehoa mittaavat tulokset ovat alla olevassa taulukoissa 8 ja 9. Mediaaniseuranta-aika on 2,9 vuotta AC→D-haarassa ja 3,0 vuotta AC→DH-haarassa ja DCarBH-haarassa.

Taulukko 8: Yhteenveto BCIRG006-tutkimuksen tehoa mittaavista tuloksista AC→D ja AC→DH-haarojen välillä.

Parametri	AC→D (n = 1073)	AC→DH (n = 1074)	Riskisuhde vs AC→D (95 % CI) p-arvo
Tautivapaa elinaika Potilaiden määrä	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001
Etäpesäkkeinen uusiutuminen Potilaiden määrä	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p < 0,0001
Kuolleiden määrä (OS-tapahtuma)	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p = 0,0024

AC→D = doksorubisiini + syklofosfamidi, jonka jälkeen dosetakseli; AC→DH = doksorubisiini+syklofosfamidi, jonka jälkeen dosetakseli ja trastutsumabi; CI = luottamusväli

Taulukko 9: Yhteenveto tutkimuksen BCIRG 006 tehoa mittaavista tuloksista AC→D ja DCarbH-haarojen välillä

Parametri	AC→D (n = 1073)	DCarbH (n = 1074)	Riskisuhde vs AC→D (95 % CI)
Tautivapaa elinaika Potilaiden määrä	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Etäpesäkkeinen uusiutuminen Potilaiden määrä	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p = 0,0008
Kuolleiden määrä (OS-tapahtuma)	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p = 0,0182

AC→D = doksorubisiini + syklofosfamidi, jonka jälkeen dosetakseli; DCarbH = dosetakseli, karboplatiini ja trastutsumabi; CI = luottamusväli

Tutkimuksen BCIRG 006 ensisijaista päätetapahtumaa (tautivapaa elinaika) koskeva riskisuhde tarkoittaa 5,8 %-yksikön (86,7 % versus 80,9 %) absoluuttista hyötyä AC→DH (Herceptin) -haarassa ja 4,6 %-yksikön (85,5 % versus 80,9 %) absoluuttista hyötyä DCarbH (Herceptin) -haarassa verrattuna AC→D -haaraan kolmen vuoden tautivapaan elinajan suhteen.

BCIRG 006 -tutkimuksessa suorituskyky Karnofskyn asteikolla oli ≤ 90 (80 tai 90) 213 potilaalla 1075:sta DCarbH (TCH) -haarassa, 221 potilaalla 1074:stä AC→DH (AC→TH) -haarassa ja 217 potilaalla 1073:sta AC→D (AC→T) -haarassa. Tautivapaan elinajan hyötyä ei havaittu tässä alaryhmässä: HR = 1,16, 95 %:n luottamusväli [0,73, 1,83] DCarbH-haaraa (TCH) verrattaessa AC→D (AC→T) -haaraan ja HR = 0,97, 95 %:n luottamusväli [0,60, 1,55] AC→DH (AC→TH) -haaraa verrattaessa AC→D -haaraan.

Lisäksi tehtiin monivertailu kliinisten tutkimusten NSABP B-31/NCCTG N9831* ja BCIRG006 yhteisanalysistä, jossa yhdistettiin tautivapaa elinaika (DFS) ja oireiset sydäntapahtumat. Yhteenveto tuloksista on taulukossa 10:

Taulukko 10: Kliinisten tutkimusten JA NSABP B-31/NCCTG N9831* ja BCIRG006 eksploraatiivisen *post hoc* -analyysin tulokset yhdistetyistä tautivapaan elinajan tapahtumista ja oireisista sydäntapahtumista

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 ja NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Ensisijainen tehoanalyysi tautivapaan elinajan riskisuhde (95 %:n luottamusväli, CI) p-arvo	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
Pitkäaikaisseurannan tehoanalyysi** DFS:n riskisuhde (95 %:n luottamusväli, CI) p-arvo	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
Tutkiva monivertailu tautivapaasta elinajasta ja oireisista sydäntapahtumista Pitkäaikaisseuranta** Riskisuhde (95 %:n luottamusväli, CI)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A = doksorubisiini, C = syklofosfamidi, P = paklitakseli, D = dosetakseli, Carb = karboplatiini, H = trastutsumabi, CI = luottamusväli

* Tautivapaan elinajan loppuanalyysin ajankohtana. Mediaaniseuranta-aika oli 1,8 vuotta AC→P-haarassa ja 2,0 vuotta AC→PH-haarassa

** Kliinisten tutkimusten yhteisanalyysissä pitkäaikaisseurannan keston mediaani oli AC→PH-haarassa 8,3 vuotta (vaihteluväli: 0,1–12,1) ja AC→P-haarassa 7,9 vuotta (vaihteluväli: 0,0–12,2). Tutkimuksessa BCIRG 006 pitkäaikaisseurannan keston mediaani oli 10,3 vuotta sekä AC→D-haarassa (vaihteluväli: 0,0–12,6) että DCarbH-haarassa (vaihteluväli: 0,0–13,1), ja AC→DH-haarassa se oli 10,4 vuotta (vaihteluväli: 0,0–12,7).

Varhaisen vaiheen rintasyöpä (neoadjuvantti-adjuvanttihoito)

Laskimoon annettava lääkemuoto

Toistaiseksi ei ole saatavilla tuloksia, joissa Herceptinin ja solunsalpaajan adjuvanttihoiton tehoa on verrattu neoadjuvantti-adjuvanttihoiton tuloksiin.

Satunnaistetun monikeskustutkimuksen MO16432 neoadjuvantti-adjuvanttiasetelmassa tutkittiin Herceptinin kliinistä tehoa samanaikaisesti annosteltavan neoadjuvanttihoiton kanssa (antrasykliinin ja taksaanin), mitä seurasi Herceptin-adjuvanttihoito jopa 1 vuoden ajan. Tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli vastadiagnosoitu paikallisesti levinnyt (asteen III) tai tulehduksellinen varhaisen vaiheen rintasyöpä. Potilaat, joilla oli HER2+-kasvain, satunnaistettiin saamaan joko neoadjuvanttihoitoa yhdessä neoadjuvantti-adjuvanttina annetun Herceptinin kanssa tai pelkästään neoadjuvanttihoitoa.

Tutkimuksessa MO16432 Herceptiniä annettiin samanaikaisesti neoadjuvanttihoiton kanssa 10 syklin ajan. Herceptinin aloitusannos oli latausannos 8 mg/kg, minkä jälkeen ylläpitoannoksena 6 mg/kg 3 viikon välein

Hoito annettiin seuraavasti:

- doksorubisiinia 60 mg/m², paklitakselia 150 mg/m² 3 viikon välein 3 sykliä

mitä seurasi

- paklitakseli 175 mg/m² 3 viikon välein 4 sykliä

mitä seurasi

- CMF syklin 1. ja 8. päivänä 4 viikon välein 3 sykliä

mitä seurasi leikkauksen jälkeen

- Herceptin-monoterapia 1 vuoden ajan Herceptin-hoidon aloituksesta.

Tutkimuksen MO16432 tehoa mittaavat tulokset on esitetty alla olevassa taulukossa 11. Mediaaniseuranta-aika oli Herceptin-haarassa 3,8 vuotta.

Taulukko 11: Tehon tulokset tutkimuksesta MO16432

Parametri	Solunsalpaaja + Herceptin (n = 115)	Pelkkä solunsalpaaja (n = 116)	
Tapahtumavapaa elinaika			Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)
Potilasmäärä, jolla tapahtumia	46	59	0,65 (0,44, 0,96) p = 0,0275
Patologisesti täydellinen vaste* (95 %:n luottamusväli)	40 % (31,0, 49,6)	20,7 % (13,7, 29,2)	P = 0,0014
Kokonaiselossaoloaika			Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)
Potilasmäärä, jolla tapahtumia	22	33	0,59 (0,35, 1,02) p = 0,0555

* määritelmä: invasiivista syöpää ei esiintynyt rinnan eikä kainalon imusolmukkeissa

Riskisuhde tarkoittaa 13 %-yksikön (65 % versus 52 %) absoluuttista hyötyä Herceptin-haarassa 3 vuoden tapahtumavapaassa elinaikaluvussa.

Ihon alle annettava lääkemuoto

Tutkimuksen BO2227 tarkoituksena oli osoittaa ihon alle annettavan Herceptin-lääkemuodon vertailukelpoisuus (non-inferiority) laskimoon annettavan Herceptin-lääkemuodon kanssa ensisijaisen farmakokineettisen (trastutsumabin jäännöspitoisuus (C_{trough}) ennen syklin 8 annosta) ja tehoa mittaavan (patologinen kokonaisvaste [pCR] definitiivisen leikkauksen ajankohtana) päätetapahtuman perusteella. Tutkimuksessa satunnaistettiin alun perin yhteensä 595 potilasta, joilla oli HER2-positiivinen, leikattavissa oleva tai paikallisesti edennyt rintasyöpä, mukaan lukien tulehduksellinen rintasyöpä, jotka saivat kahdeksan sykliä joko laskimoon annettavaa Herceptin-lääkemuotoa tai ihon alle annettavaa Herceptin-lääkemuotoa samanaikaisesti solunsalpaajahoidon kanssa (4 sykliä dosetakselia 75 mg/m² infuusiona laskimoon, jonka jälkeen 4 sykliä FEC-hoitoa ([5-fluorourasiilia 500 mg/m², epirubisiinia 75 mg/m², syklofosfamidia 500 mg/m² kutakin boluksena tai infuusiona laskimoon]), minkä jälkeen potilas leikattiin. Tämän jälkeen hoitoa jatkettiin 10 lisäsyklistä koostuvan hoitajakson ajan kaikkiaan yhden vuoden ajan laskimoon annettavalla Herceptin-lääkemuodolla tai ihon alle annettavalla Herceptin-lääkemuodolla sen mukaan, kumpaan hoitoon potilas oli alun perin satunnaistettu.

Tehon toinen ensisijainen päätetapahtuma, patologinen kokonaisvaste (pCR), joksi määriteltiin invasiivisten kasvainsolujen häviäminen rinnasta, todettiin 40,7 %:lla potilaista (95 %:n CI: 34,7, 46,9) laskimoon annettavaa Herceptin-lääkemuotoa saaneessa hoitoryhmässä ja 45,4 %:lla potilaista (95 %:n CI: 39,2 %, 51,7 %) ihon alle annettavaa Herceptin-lääkemuotoa saaneessa ryhmässä, jolloin ero oli 4,7 % ihon alle annettavaa Herceptin-lääkemuotoa saaneen ryhmän eduksi. Yksitahoisen 97,5 %:n luottamusvälin (CI) alaraja pCR-lukujen erolle oli -4,0, mikä varmistaa ihon alle annettavan Herceptinin vertailukelpoisuuden (non-inferiority) näiden ensisijaisten päätetapahtumien osalta.

Taulukko 12: Patologisen kokonaisvasteen (pCR) yhteenveto

	Laskimoon annettava Herceptin (N = 263)	Ihon alle annettava Herceptin (N = 260)
pCR (invasiivisten kasvainsolujen häviäminen rinnasta)	107 (40,7 %)	118 (45,4 %)
Ei vastetta saaneita	156 (59,3 %)	142 (54,6 %)
pCR-lukujen tarkka 95 %:n CI*	(34,7; 46,9)	(39,2; 51,7)
pCR-lukujen ero (valmistetta ihon alle ja laskimoon saaneiden ryhmien erotus)	4,70	
pCR-lukujen eron yksitahoisen 97,5 %:n CI:n alaraja**	-4,0	

*Yhden näytteen binomin luottamusväli Pearson–Clopperin menetelmällä

**Tässä laskelmassa on käytetty Andersonin ja Hauckin (1986) jatkuvuuskorjausta

Yli 40 kuukautta (mediaani) kestäneen pidemmän seurannan analyysi tuki ihon alle annettavan Herceptinin vertailukelpoisuutta (non-inferiority) laskimoon annettavan Herceptinin kanssa, sillä sekä tapahtumavapaan elinajan että kokonaiselossaoloajan tulokset olivat verrannolliset (3 vuoden tapahtumavapaa elin aika 73 % laskimoon annettavaa Herceptiniä saaneessa ryhmässä ja 76 % ihon alle annettavaa Herceptiniä saaneessa ryhmässä, ja 3 vuoden kokonaiselossaolo aika 90 % laskimoon annettavaa Herceptiniä saaneessa ryhmässä ja 92 % ihon alle annettavaa Herceptiniä saaneessa ryhmässä).

Farmakokineettisen päätapahtuman (trastutsu-mabin vakaan tilan jäännöspitoisuus (C_{trough} -arvo) hoitosyklin 7 päättyessä) vertailukelpoisuus, ks. kohta 5.2. Farmakokinetiikka. Turvallisuusprofiilin vertailu, ks. kohta 4.8.

Potilaiden yli 70 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen tehty loppuanalyysi osoitti, että tapahtumavapaa elin aika ja kokonaiselossaolo aika olivat laskimoon annettavaa Herceptin-lääkemuotoa ja ihon alle annettavaa Herceptin-lääkemuotoa saaneilla potilailla samankaltaiset. Kuuden vuoden tapahtumavapaa elin aika oli kummassakin hoitoryhmässä 65 % (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko: riskisuhde = 0,98 [95 %:n luottamusväli: 0,74; 1,29]), ja kokonaiselossaololuku oli kummassakin hoitoryhmässä 84 % (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko: riskisuhde = 0,94 [95 %:n luottamusväli: 0,61; 1,45]).

Tutkimuksessa MO28048 selvitettiin ihon alle annettavan Herceptin-lääkemuodon turvallisuutta ja siedettävyyttä liitännäishoitona varhaisvaiheen HER2-positiivista rintasyöpää sairastaville potilaille, jotka otettiin mukaan joko ihon alle annettavaa Herceptin-lääkemuotoa saavaan kohorttiin (N = 1868 potilasta, joista 20 potilasta sai neoadjuvanttihoitoa) tai ihon alle annettavaa Herceptin-lääkemuotoa antovälineistön avulla saaneeseen kohorttiin (N = 710 potilasta, joista 21 potilasta sai neoadjuvanttihoitoa). Tutkimuksen tuloksena ei havaittu uusia turvallisuuteen liittyviä signaaleja. Tulokset olivat yhdenmukaiset laskimoon annettavan Herceptin-lääkemuodon ja ihon alle annettavan Herceptin-lääkemuodon tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa. Lisäksi ihon alle annettavan Herceptin-lääkemuodon vakioannosten käyttöön liitännäishoitona varhaisvaiheen rintasyövän hoitoon ei liittynyt turvallisuusriskien, haittavaikutusten tai vakavien haittavaikutusten lisääntymistä, kun vähemmän painavia potilaita verrattiin painavampiin potilaisiin. Tutkimuksen BO22227 yli 70 kuukauden (mediaani) seurannan lopulliset tulokset olivat myös yhdenmukaiset laskimoon annettavan Herceptin-lääkemuodon ja ihon alle annettavan Herceptin-lääkemuodon tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa eikä uusia turvallisuutta koskevia signaaleja havaittu.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Herceptinin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien rintasyövän hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Ihon alle 600 mg:n annoksena kolmen viikon välein annetun trastutsumabin farmakokinetiikkaa verrattiin vaiheen III tutkimuksessa BO22227 laskimoon annettuun lääkemuotoon (aloitusannos 8 mg/kg, ylläpitoannos 6 mg/kg kerran kolmessa viikossa). Toisen ensisijaisen päätetapahtuman farmakokineettiset tulokset, C_{trough} ennen syklin 8 annosta, osoittivat ihon alle annettavan Herceptin-valmisteen vertailukelpoisuuden (non-inferiority) verrattuna laskimoon annettavaan painonmukaiseen Herceptin-annokseen.

Neoadjuvanttihoitajakson aikana keskimääräinen C_{trough} ennen syklin 8 annosta oli tutkimuksessa suurempi ihon alle annettavaa Herceptin-lääkemuotoa saaneessa ryhmässä (78,7 mikrog/ml) kuin laskimoon annettavaa Herceptin-lääkemuotoa saaneessa ryhmässä (57,8 mikrog/ml). Adjuvanttihoitajakson aikana keskimääräinen C_{trough} ennen syklin 13 annosta oli ihon alle annettavaa Herceptin-lääkemuotoa saaneessa ryhmässä 90,4 mikrog/ml ja laskimoon annettavaa Herceptin-lääkemuotoa saaneessa ryhmässä 62,1 mikrog/ml. Vakaa tila saavutettiin tutkimuksen BO22227 havainnointitietojen perusteella laskimoon annettavan lääkemuodon käytön yhteydessä hoitosykliä 8. Ihon alle annettavaa Herceptin-lääkemuotoa käytettäessä vakaan tilan pitoisuudet saavutettiin noin hoitosyklin 7 annoksen antamisen jälkeen (ennen hoitosyklin 8 annoksen antamista), ja pitoisuus suureni hieman (< 15 %) hoitosykliin 13 saakka. Keskimääräinen C_{trough} -arvo oli ihon alle tapahtuvassa annossa 90,7 mikrog/ml ennen hoitosyklin 18 annosta, mikä oli samansuuruinen kuin hoitosykliä 13, ja viittaa siten siihen, ettei arvo suurene enää hoitosyklin 13 jälkeen.

T_{max} -arvon mediaani oli ihon alle tapahtuneen annon jälkeen noin 3 vuorokautta, mutta siinä esiintyi huomattavia eroja yksilöiden välillä (vaihteluväli 1–14 vuorokautta). Keskimääräinen C_{max} -arvo oli odotetusti pienempi ihon alle annettavaa Herceptin-lääkemuotoa saaneessa (149 $\mu\text{g/ml}$) kuin laskimoon annettavaa lääkemuotoa saaneessa ryhmässä (arvo infuusion päättyessä: 221 $\mu\text{g/ml}$).

Keskimääräinen $AUC_{0-21 \text{ vrk}}$ oli syklin 7 annoksen jälkeen ihon alle annettavan Herceptin-lääkemuodon käytössä noin 10 % suurempi kuin laskimoon annettavan Herceptin-lääkemuodon käytössä, jolloin keskimääräiset AUC-arvot olivat 2268 mikrog/ml•vrk ihon alle annettavaa Herceptin-lääkemuotoa saaneessa ryhmässä ja 2056 mikrog/ml•vrk laskimoon annettavaa Herceptin-lääkemuotoa saaneessa ryhmässä. $AUC_{0-21 \text{ vrk}}$ oli syklin 12 annoksen jälkeen ihon alle annettavalla Herceptin-lääkemuodolla noin 20 % suurempi kuin laskimoon annettavalla Herceptin-lääkemuodolla, jolloin keskimääräiset AUC-arvot olivat 2610 mikrog/ml•vrk ihon alle annettavaa Herceptin-lääkemuotoa saaneessa ryhmässä ja 2179 mikrog/ml•vrk laskimoon annettavaa Herceptin-lääkemuotoa saaneessa ryhmässä. Koska paino vaikuttaa huomattavasti trastutsumabin puhdistumaan ja ihon alle vakioannoksina annettavan lääkemuodon käyttöön, ero altistuksessa ihon alle annettavan ja laskimoon annettavan lääkemuodon välillä riippui potilaan painosta: jos potilaan paino oli < 51 kg, trastutsumabin vakaan tilan AUC oli keskimäärin noin 80 % suurempi ihon alle tapahtuneen kuin laskimoon tapahtuneen annon jälkeen, kun taas painavimmassa (> 90 kg) potilasryhmässä AUC oli 20 % pienempi ihon alle tapahtuneen annon jälkeen verrattuna laskimoon tapahtuneeseen antoon.

Faasin III tutkimuksessa BO22227 kuvattiin varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastaville potilaille ihon alle annetun Herceptinin ja laskimoon annetun Herceptinin havaitut farmakokineettiset pitoisuudet, ja saatujen laskimoon ja ihon alle annettavaa Herceptiniä koskevien yhdistettyjen farmakokineettisten tietojen perusteella laadittiin populaatiofarmakokineettinen malli keskustilan lineaarisesta ja nonlinearisesta rinnakkaiseliminaatiosta. Ihon alle annettavana lääkemuotona annetun trastutsumabin biologiseksi hyötyosuudeksi arvioitiin 77,1 %, ja imeytymisnopeuden ensimmäisen asteen vakioksi arvioitiin 0,4 vrk⁻¹. Lineaarinen puhdistuma oli 0,111 l/vrk ja keskustilan tilavuus (V_c) oli 2,91 l. Michaelis-Mentenin arvot olivat parametrille V_{max} 11,9 mg/vrk ja parametrille K_m 33,9 mikrog/ml. Painon ja seerumin alaniiniaminotransferaasipitoisuuden (SGPT/ALAT) osoitettiin vaikuttavan farmakokinetiikkaan tilastollisesti merkitsevästi, mutta simulaatiot osoittivat, ettei varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastavien potilaiden annosta tarvitse muuttaa. Taulukossa 13 esitetään Herceptiniä ihon alle saaneiden varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastavien potilaiden potilasjoukon perusteella ennakoitua farmakokineettisiä altistusarvoja (mediaani ja 5.–95. persentiilit).

Taulukko 13: Herceptiniä 600 mg ihon alle kerran kolmessa viikossa saaneiden varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastavien potilaiden potilasjoukon perusteella ennakoitujen farmakokineettisten altistuarvot (mediaani ja 5.–95. persenttiilit)

Primaarikasvaintyyppi ja hoito	Hoitosykli	N	C _{min} (mikrog/ml)	C _{max} (mikrog/ml)	AUC _{0–21vrk} (mikrog.vrk/ml)
Varhaisen vaiheen rintasyöpä, 600 mg Herceptiniä ihon alle kerran kolmessa viikossa	Hoitosykli 1	297	28,2 (14,8–40,9)	79,3 (56,1–109)	1065 (718–1504)
	Hoitosykli 7 (vakaa tila)	297	75,0 (35,1–123)	149 (86,1–214)	2337 (1258–3478)

Trastutsumabin poistumisnopeus elimistöstä

Trastutsumabin poistumisnopeutta elimistöstä arvioitiin populaatiofarmakokineettisen mallin avulla ihon alle tapahtuneen annon jälkeen. Näiden simulaatioiden tulokset osoittavat, että vähintään 95 % potilaista saavuttaa 7 kuukauteen mennessä pitoisuudet < 1 mikrog/ml (noin 3 % potilasjoukon ennakoitusta C_{min,ss}-arvosta eli elimistöstä on poistunut noin 97 %).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Laskimoon annettava Herceptin-lääkemuoto

Jopa kuusi kuukautta kestäneissä toksisuustutkimuksissa ei havaittu akuuttia eikä toistuvista annoksista johtuvaa toksisuutta. Lisääntymiseen liittyvää toksisuutta ei myöskään todettu tutkimuksissa, joissa selvitettiin teratogeenisuutta, vaikutuksia naaraan fertiiliteettiin ja tiineyden loppuvaiheen toksisuutta/aineen siirtymistä istukan läpi. Herceptin ei ole genotoksinen. Toksisuutta ei myöskään todettu trehaloosia koskeneessa tutkimuksessa (tärkeä apuaine valmisteessa).

Herceptinin karsinogeenisen potentiaalin selvittämiseksi ei ole tehty pitkäaikaistutkimuksia eläimillä. Aineen mahdollista vaikutusta miesten fertiiliteettiin ei myöskään ole tutkittu.

Ihon alle annettava Herceptin-lääkemuoto

Kaniineilla tehtiin kerta-annostutkimus ja *Cynomolgus*-apinoilla tehtiin 13 viikon ajan toistetuilla annoksilla toteutettu toksisuustutkimus. Kaniineilla tehty tutkimus toteutettiin erityisesti paikallisen siedettävyyden selvittämiseksi. 13 viikon pituinen tutkimus tehtiin sen varmistamiseksi, että antoreitin muutos ja uuden apuaineen, rekombinantin ihmisen hyaluronidaasin (rHuPH20), käyttö eivät vaikuta Herceptin-valmisteen turvallisuuteen liittyviin ominaisuuksiin. Ihon alle annettava Herceptin-lääkemuoto oli paikallisesti ja systeemisesti hyvin siedetty.

Hyaluronidaasia esiintyy useimmissa ihmiselimistön kudoksissa. Toistuvan altistuksen toksisuutta tai turvallisuutta koskevat farmakologiset päätetapahtumat, mukaan lukien rekombinantia ihmisen hyaluronidaasia koskevat ei-kliiniset tiedot, eivät viittaa konventionaalisten tutkimusten perusteella erityiseen vaaraan ihmisille. Lisääntymistoksisuutta koskevat toksikologiset tutkimukset rHuPH20:lla osoittivat, että suuri systeeminen altistus on hiirelle alkio- ja sikiötoksinen, mutta ei osoittanut teratogeenisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi (rHuPH20)
L-histidiini
L-histidiinihydrokloridimonohydraatti
 α, α -trehaloosidihydraatti
L-metioniini
polysorbaatti 20
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ihon alle annettava Herceptin-lääkemuoto on valmis liuos eikä sitä saa sekoittaa muiden valmisteiden kanssa eikä laimentaa muihin valmisteisiin.

6.3 Kesto aika

21 kuukautta.

Injektiopullostsa ruiskuun siirretyn lääkevalmisteen fysikaalinen ja kemiallinen säilyvyys on 48 tuntia 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa ja sen jälkeen 6 tuntia vallitsevassa lämpötilassa (enintään 30 °C) hajapäivänvalossa.

Koska Herceptin ei sisällä antimikrobista säilytysainetta, lääkevalmiste on mikrobiologiselta kannalta käytettävä heti.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäättyä.

Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Kun ihon alle annettava Herceptin-valmiste on otettu jääkaapista, se on käytettävä 6 tunnin kuluessa eikä sitä saa säilyttää yli 30 °C:n lämpötilassa.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohdat 6.3 ja 6.6.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoko

Yksi 6 ml:n kirkas, lasinen, tyypin I injektio pullo, jossa fluororesiinikalvolla laminoitu butyylikumitulppa. Injektio pullo sisältää 5 ml liuosta (600 mg trastutsumabia).

Jokainen pakkaus sisältää yhden injektio pullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Herceptin on tarkistettava silmämääräisesti ennen antoa, ettei siinä ole hiukkasia eikä värimuutoksia havaittavissa.

Herceptin on tarkoitettu yhtä käyttökertaa varten.

Koska Herceptin ei sisällä antimikrobista säilytysainetta, lääkevalmiste on mikrobiologiselta kannalta käytettävä heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käyttökuntoon saattaminen tulee tapahtua kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Kun liuos on siirretty ruiskuun, siirtoneulan tilalle suositellaan vaihtamaan ruiskun suojatulppa, jotta vältetään liuoksen kuivuminen neulan sisälle

ja lääkevalmisteiden laadun vaarantuminen. Ruiskuun on kiinnitettävä juuri ennen lääkkeen antoa hypodermiini injektioneula, minkä jälkeen tilavuudeksi säädetään 5 ml.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/00/145/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. elokuuta 2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28. elokuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätieto tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Roche Diagnostics GmbH
Pharma Biotech Penzberg
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Saksa

Genentech Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
USA

Roche Singapore Technical Operations Pte. Ltd.
10 Tuas Bay Link
637394 Singapore
Singapore

Lonza Biologics Tuas Pte Ltd
35 Tuas South Ave. 6
637377 Singapore
Singapore

Lonza Portsmouth
101 International Dr.
Portsmouth, NH03801
USA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Herceptin 150 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Trastutsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Injektiopullo sisältää 150 mg trastutsumabia. Liuottamisen jälkeen 1 ml konsentraattia sisältää 21 mg trastutsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, L-histidiiniä, polysorbaatti 20:tä, α, α -trehaloosidihydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖNMÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimonsisäiseen käyttöön vain kuiva-aineen liuottamisen ja laimentamisen jälkeen

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8 °C)

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LAAKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/145/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KAYTTOOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Herceptin 150 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten
Trastutsumabi
Vain laskimonsisäiseen käyttöön

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MAARA PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKOINA

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Herceptin 600 mg injektioneste, liuos, injektiopullo
trastutsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää trastutsumabia 600 mg/5 ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi (rHuPH20)
L-histidiini
L-histidiinihydrokloridimonohydraatti
 α,α -trehaloosidihydraatti
L-metioniini
Polysorbaatti 20
Injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖNMÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C)
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle
Ei saa jäättyä

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LAAKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/145/002

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KAYTTOOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Herceptin 600 mg injektioneste, liuos
trastutsumabi
Vain ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MAARA PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKOINA

600 mg/5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Herceptin 150 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos trastutsumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Herceptin on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Herceptiniä
3. Miten Herceptiniä annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Herceptinin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Herceptin on ja mihin sitä käytetään

Herceptinin vaikuttavana aineena on trastutsumabi, joka on monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaaliset vasta-aineet sitoutuvat tiettyyn proteiiniin tai antigeneihin. Trastutsumabi on tarkoitettu sitoutumaan valikoivasti antigeneihin, jota kutsutaan ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2:ksi (HER2). HER2:ta esiintyy suurina määrinä tiettyjen syöpäsolujen pinnalla, joissa se kiihdyttää näiden kasvua. Herceptinin sitoutuminen HER2:een pysäyttää kyseisten syöpäsolujen kasvun, mistä on seurauksena syöpäsolun kuolema.

Lääkäri saattaa määrätä Herceptiniä hoidoksi rintasyöpään tai mahasyöpään, jos

- sinulla on varhaisen vaiheen rintasyöpä, joka tuottaa suuria määriä HER2-nimistä proteiinia.
- sinulla on etäpesäkkeinen rintasyöpä (toisin sanoen rintasyöpä on levinnyt muualle elimistöön alkuperäisestä kasvaimesta), ja syöpäkasvaimet tuottavat suuria määriä HER2:ta. Herceptiniä käytetään ensimmäisenä hoitona yhdistettynä solunsalpaajiin, paklitakseliiniin tai doketakseliiniin, etäpesäkkeisessä rintasyövässä. Valmistetta käytetään myös yksinään tilanteissa, joissa muu hoito ei ole ollut tehokasta. Sitä käytetään myös yhdessä aromataasinestäjien kanssa potilailla, joilla on HER2-positiivinen ja hormonireseptoriposiivinen levinnyt rintasyöpä (kasvain on herkkä naisen sukupuolihormoneille).
- sinulla on etäpesäkkeinen mahasyöpä, joka tuottaa suuria määriä HER2:ta. Herceptiniä käytetään yhdessä muiden syöpälääkkeiden, kapesitabiinin tai 5-fluorourasiilin ja sisplatiinin kanssa

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Herceptiniä

Älä käytä Herceptiniä

- jos olet allerginen (yliherkkä) trastutsumabille, hiiren proteiineille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on vakavia syövästäsi johtuvia hengitysvaikeuksia levossa tai jos tarvitset lisähappea.

Varoitukset ja varotoimet

Lääkäri tulee seuraamaan hoitoasi tarkoin.

Sydämen toiminnan seuranta

Herceptin-hoito yksinään tai yhdistettynä taksaaniin saattaa vaikuttaa sydämeen, erityisesti jos olet käyttänyt aiemmin antrasykliinejä (taksaanit ja antrasykliinit ovat muita syöpälääkkeitä). Vaikutukset saattavat olla kohtalaisia tai vaikeita ja saattavat johtaa kuolemaan. Tämän vuoksi sydämen toiminta tutkitaan ennen Herceptin-hoidon aloittamista ja sitä seurataan hoidon aikana (joka kolmas kuukausi) ja seurantaa jatketaan Herceptin-hoidon lopettamisen jälkeen (kahdesta viiteen vuoteen).

Jos sinulle kehittyy sydämen vajaatoiminnan oireita (eli sydän ei pumpkaa riittävästi verta), sydämesi toiminta saatetaan tutkia tiheämmin (kuudesta kahdeksaan viikon välein) ja saatat saada hoitoa sydämen vajaatoimintaan tai Herceptin-hoito saattaa olla tarpeen lopettaa.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle ennen kuin sinulle annetaan Herceptiniä:

- jos sinulla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sepelvaltimotauti, sydämen läppävika (sydämen sivuäännet), korkea verenpaine tai jos olet joskus käyttänyt verenpainelääkkeitä tai parhaillaan käytät jotakin verenpainelääkettä.
- jos olet koskaan aiemmin saanut tai parhaillaan käytät doksorubisiinia tai epirubisiinia sisältävää lääkettä (syöpälääkkeitä). Nämä lääkeaineet (tai muut antrasykliinit) voivat vahingoittaa sydänlihasta ja lisätä sydänongelmien riskiä Herceptin-hoidon aikana.
- jos sinulla on aiemmin ollut tai sinulla on hengitystoiminnan vajetta (hengästyneisyyttä), etenkin jos parhaillaan käytät jotakin taksaania. Herceptin saattaa aiheuttaa hengitysvaikeuksia erityisesti ensimmäisellä antokerralla. Oireet saattavat olla vakavampia, jos sinulla esiintyy valmiiksi hengitystoiminnan vajetta. Hyvin harvoissa tapauksissa potilaat, joilla on ollut vaikeita hengitysvaikeuksia jo ennen hoidon aloittamista, ovat kuolleet annettaessa Herceptiniä.
- jos sinulle on aiemmin annettu muita syöpähoitoja

Jos sinulle annetaan Herceptiniä yhdessä minkä tahansa syöpälääkkeen, kuten paklitakselin, dosetakselin, aromataasin estäjän, kapesitabiinin, 5-fluorourasiilin tai sisplatiinin kanssa, sinun tulee lukea myös näiden valmisteiden pakkausselosteet.

Lapset ja nuoret

Herceptiniä ei suositella alle 18-vuotiaille.

Muut lääkevalmisteet ja Herceptin

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Herceptinin poistuminen elimistöstä saattaa kestää jopa 7 kuukautta. Tämän vuoksi sinun pitää kertoa lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle saaneesi Herceptiniä, jos aloitat minkä tahansa uuden lääkkeen käytön 7 kuukauden sisällä hoidon lopettamisesta

Raskaus

- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Herceptin-hoidon aikana ja ainakin 7 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.
- Lääkäri neuvoo sinua lääkkeen mahdollisista raskaudenaikaisista hyödyistä ja haitoista. Harvinaisissa tapauksissa lapsiveden (ympäri kehittyvää lasta kohdussa) niukkuutta on havaittu Herceptiniä saavilla, raskaana olevilla naisilla. Lapsiveden vähyys saattaa olla haitallinen sikiölle, ja se on yhdistetty heikentyneeseen keuhkojen kehittymiseen sikiökuolemista.

Imetys

Älä imetä lasta Herceptin-hoidon aikana äläkä 7 kuukauden kuluessa hoidon lopettamisesta, koska lapsi saattaa saada Herceptin-valmistetta rintamaidon välityksellä.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden ja imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Herceptin saattaa vaikuttaa kykyysi ajaa autoa tai käyttää koneita. Jos sinulla ilmenee Herceptin-hoidon aikana oireita, kuten vilunväristyksiä tai kuumetta, sinun ei pidä ajaa autoa eikä käyttää koneita, ennen kuin oireet ovat lakanneet.

3. Miten Herceptiniä annetaan

Ennen hoidon aloittamista lääkäri määrittää HER2:n määrän kasvaimestasi. Herceptinillä hoidetaan vain potilaat, joiden kasvain tuottaa runsaasti HER2:ta. Herceptinin saa antaa vain lääkäri tai sairaanhoitaja. Lääkärisi tulee määräämään **sinulle** sopivan annoksen ja hoito-ohjelman. Herceptin-annos määräytyy painosi mukaan.

Herceptinistä on olemassa kaksi lääkemuotoa:

- toinen annetaan infuusiona laskimoon ja
- toinen annetaan injektiona ihon alle

On tärkeää tarkistaa valmisteen etiketistä, että potilaalle annetaan oikeaa, lääkemääräyksen mukaista (laskimoon annettavaa tai ihon alle annettavaa) lääkemuotoa. Laskimoon annettavaa Herceptin-valmistetta ei ole tarkoitettu annettavaksi ihon alle, joten sitä saa antaa vain injektiona laskimoon. Lääkäri saattaa vaihtaa laskimoon annettavan Herceptin-hoidon ihon alle annettavaan Herceptin-hoitoon (tai päinvastoin), jos se katsotaan sinulle tarkoituksenmukaiseksi.

Herceptinin laskimonsisäinen lääkemuoto annetaan laskimonsisäisenä infuusiona (tiputuksena). Ensimmäinen infuusio kestää 90 minuuttia. Terveystieteiden ammattilaiset seuraavat voitiasi tarkoin infuusion ajan mahdollisten haittavaikutusten vuoksi. Jos siedät ensimmäisen annoksen hyvin, seuraavat infuusioiden voidaan mahdollisesti antaa 30 minuutissa (ks. kohta 2, Varoitukset ja varotoimet). Saamiesi infuusioiden lukumäärä riippuu siitä, kuinka hoito vaikuttaa sinuun (hoitovasteestasi). Lääkärisi keskustele kanssasi tästä.

Lääkitysvirheiden välttämiseksi on tärkeää varmistaa injektiopullon etiketistä, että valmistettava ja annettava lääkevalmiste on Herceptin (trastutsumabi) eikä trastutsumabimtansiini.

Varhaisen vaiheen rintasyövässä, metastasoituneessa rintasyövässä ja metastasoituneessa mahasyövässä Herceptiniä annetaan 3 viikon välein. Herceptiniä saatetaan antaa myös kerran viikossa metastasoituneessa rintasyövässä.

Jos lopetat Herceptinin käytön

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä keskustelematta ensin lääkärin kanssa. Kaikki annokset on otettava oikeana ajankohtana viikon tai kolmen viikon välein (sinulle määrätyn annostuksen mukaisesti). Näin lääke vaikuttaa parhaalla mahdollisella tavalla.

Herceptinin poistuminen elimistöstä saattaa kestää 7 kuukautta. Lääkäri saattaa siksi jatkaa sydämesi toiminnan seuranta vielä hoidon päättymisen jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkien henkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, Herceptinkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkin niistä voivat olla vakavia ja vaatia sairaalahoitoa.

Herceptin-infuusion aikana voi esiintyä vilunväristyksiä, kuumetta tai muita flunssan tapaisia oireita. Nämä haittavaikutukset ovat hyvin yleisiä (mahdollisesti yli kymmenellä potilaalla sadasta). Muita infuusioon liittyviä oireita ovat pahoinvointi, oksentelu, kipu, lisääntynyt lihasjänteys ja tärinä, päänsärky, huimaus, hengitysongelmat, hengityksen vinkuminen, verenpaineen nousu tai lasku, sydämen rytmihäiriöt (tykytykset, sydämen läpätys tai epäsäännöllinen sydämen syke), kasvojen ja huulten turvotus, ihottuma ja väsymys. Osa näistä oireista voi olla vakavia, ja ne ovat joskus johtaneet potilaan kuolemaan (ks. kohta 2, Varoitukset ja varotoimet).

Näitä oireita ilmenee pääasiassa ensimmäisen laskimoon annetun infuusion (tiputus laskimoon) yhteydessä ja muutaman tunnin aikana infuusion aloittamisesta. Oireet ovat yleensä ohimeneviä. Terveystieteiden ammattilainen seuraa voitiasi infuusioiden ajan sekä 6 tunnin ajan ensimmäisen infuusion aloittamisesta ja 2 tunnin ajan seuraavien infuusioiden aloittamisesta. Jos sinulle tulee edellä mainitun kaltainen reaktio, infuusionopeutta hidastetaan tai infuusio keskeytetään kokonaan ja sinulle saatetaan antaa hoitoa haittavaikutuksiin. Infuusiota voidaan jatkaa oireiden mentyä ohi.

Satunnaisesti oireet voivat alkaa kuusi tuntia infuusion aloittamisen jälkeen. Jos havaitset edellä mainittuja oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin. Joskus oireet saattavat lievittyä mutta voivat pahentua myöhemmin.

Muita haittavaikutuksia voi esiintyä milloin tahansa Herceptin-hoidon aikana eikä vain infuusion antoon liittyvinä. Sydänongelmia saattaa esiintyä hoidon aikana tai satunnaisesti hoidon jälkeen ja ne voivat olla vakavia. Näihin kuuluvat sydänlihaksen toiminnan heikkeneminen, joka saattaa johtaa sydämen vajaatoimintaan, sydäntä ympäröivän pussin tulehdukseen (turvonnut, punainen, lämmin ja kivulias) ja sydämen rytmihäiriöihin. Tämä saattaa ilmetä seuraavina oireina:

- hengitysvaikeuksia (myös yöllisiä)
- yskää
- nesteen kertymistä jalkoihin tai käsivarsiin (turvotusta)
- tykytyksiä (sydämen läpätys tai epäsäännöllinen sydämen syke).

Lääkäri tarkkailee sydäntäsi säännöllisesti hoidon aikana ja hoidon jälkeen, mutta sinun tulee kertoa välittömästi, jos huomaat jokin edellä mainituista oireista.

Jos sinulla ilmenee jokin yllä mainituista oireista Herceptin-hoidon päättymisen jälkeen, ota yhteyttä lääkäreihin ja kerro heille Herceptin-hoidostasi.

Hyvin yleisiä Herceptinin aiheuttamia haittavaikutuksia, joita esiintyy yli 1 potilaalla kymmenestä, ovat

- infektiot
- ripuli
- ummetus
- närästys
- heikkous
- ihottumat
- rintakipu
- vatsakipu
- nivelkipu
- punasolujen ja valkosolujen määrän vähentyminen (valkosolut ovat soluja, jotka auttavat elimistöä puolustautumaan tulehduksesta vastaan), johon voi joskus liittyä kuumetta
- lihaskipu

- sidekalvotulehdus
- liiallinen kyynelnesteen erityys
- nenäverenvuodot
- vuotava nenä
- hiustenlähtö
- vapina
- kuumat aallot
- huimaus
- kynsimuutokset
- painon lasku
- ruokahaluttomuus
- unettomuus (insomnia)
- makuhäiriö
- alhainen verihiutalemäärä
- mustelmat
- sormien ja varpaiden puutuminen tai pistely
- suun ja/tai nielun punoitus, turpoaminen tai haavaumat
- käsien ja/tai jalkaterien kipu, turpoaminen, punoitus tai pistely
- hengästyneisyys
- päänsärky
- yskä
- oksentelu
- pahoinvointi.

Yleisiä Herceptinin aiheuttamia haittavaikutuksia, joita esiintyy yli 1 potilaalla sadasta, ovat

- | | |
|--|---------------------------------------|
| • allergiset reaktiot | • suun ja ihon kuivuminen |
| • kurkkuihoktiot | • silmien kuivuus |
| • rakon ja ihon tulehdukset | • hikoilu |
| • vyöruusu | • heikkouden tunne ja huonovointisuus |
| • rintatulehdus | • ahdistuneisuus |
| • maksatulehdus | • masentuneisuus |
| • munuaisten toimintahäiriö | • ajatustoiminnan häiriöt |
| • lisääntynyt lihasjännitys (hypertonia) | • astma |
| • käsivarsien ja jalkojen kipu | • keuhkoinfektio |
| • ihottuma (kutiseva) | • keuhkojen toimintahäiriöt |
| • uneliaisuus (somnia) | • selkäkipu |
| • peräpukamat | • niskakipu |
| • kutina | • luukipu |
| | • akne |
| | • jalkakrampit |

Melko harvinaiset Herceptinin haittavaikutukset (esiintyy alle 1 potilaalla sadasta):

- kuurous
- ihottuma (näppyläinen)
- veren infektio.

Harvinaiset Herceptinin haittavaikutukset (esiintyy alle 1 potilaalla tuhannesta)

- voimattomuus
- keltaisuus
- keuhkojen tulehdus tai arpeutuminen

Muut haittavaikutukset, joita on raportoitu Herceptinin käytön yhteydessä (saatavilla oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):

- poikkeavuudet veren hyytymisessä tai heikentynyt veren hyytyminen
- anafylaktinen reaktio
- korkea kaliumpitoisuus
- aivoturvotus
- silmäntakainen turvotus tai verenvuoto
- sokki
- sydänpussin turvotus
- sydämen harvalyöntisyys
- sydämenlyönnin epäsäännöllisyys
- hengitysvaikeudet
- hengitysvajaus
- akuutti nesteenkertyminen keuhkoihin
- akuutti hengitystieahtauma
- normaalia alhaisempi happipitoisuus veressä
- hengitysvaikeudet makuulla
- maksavaurio/vajaatoiminta
- kasvojen, huulien ja nielun turvotus
- munuaisten vajaatoiminta
- normaalia vähäisempi lapsiveden määrä (ympäröi kehittyvää lasta kohdussa)
- lapsen keuhkojen vajaakehitys kohdussa
- poikkeavuudet kohdussa tapahtuvassa lapsen munuaisten kehittämisessä.

Osa kokemistasi haittavaikutuksista saattaa liittyä sairauteesi eli syöpään. Jos saat Herceptiniä yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa, osa oireista saattaa liittyä myös solunsalpaajahoitoon.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajallesi.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Herceptinin säilyttäminen

Terveydenhuollon ammattilaiset säilyttävät Herceptin-valmisteen sairaalassa tai klinikalla.

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä ulkopakkauksessa äläkä injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (Käyt. viim./EXP). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä avaamaton injektiopullo jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
- Välikonsentraatti ei saa jäätyä.
- Infuusioliuokset on käytettävä heti laimentamisen jälkeen. Jos liuosta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa.
- Älä käytä Herceptiniä, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä (hiukkasia tai värimuutoksia) ennen annostelua.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Herceptin sisältää

- Vaikuttava aine on trastutsumabi. Jokainen Herceptin-injektiopullo sisältää 150 mg trastutsumabia, joka liuotetaan 7,2 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä. Saatu liuos sisältää trastutsumabia noin 21 mg/ml
- Muut aineet ovat L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, L-histidiini, α,α -trehaloosidihydraatti ja polysorbaatti 20.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Herceptin infuusiokuiva-aine konsentraattiliuosta varten, on kumitulppallisessa lasisessa injektiopullossa, jossa on 150 mg trastutsumabia. Aine on valkoista tai vaaleankeltaista kylmäkuivattua jauhetta. Jokainen pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

Valmistaja

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille

Laskimoon annettava Herceptin on steriilissä, pyrogeenittomassa, kertakäyttöisessä injektiopullossa, joka ei sisällä säilytysainetta.

Tämä lääke on aina säilytettävä suljetussa alkuperäispakkauksessaan jääkaapissa, 2 °C - 8 °C:n lämpötilassa.

Liuottamisessa ja laimentamisessa on käytettävä soveltuvaa aseptista tekniikkaa. Valmistettavien liuosten steriiliys on varmistettava huolellisesti. Tämä lääkevalmiste ei sisällä antimikrobista säilytysainetta eikä bakteriostaattisia aineita, joten sitä on käsiteltävä aseptisesti.

Herceptin-injektiopullo, jonka sisältö on liuotettu aseptisesti steriiliin, injektioneisteisiin käytettävään veteen (ei sisällä pakkaukseen), säilyy fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina 48 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa. Liuos ei saa jäätyä.

9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta sisältäviin polyvinyylikloridi-, polyeteeni- tai polypropeenipusseihin aseptisesti laimennetun Herceptin-infuusioliuoksen on osoitettu säilyvän fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina 7 vuorokautta 2 °C – 8 °C:ssa, ja sen jälkeen 24 tuntia enintään 30 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta katsottuna liuotettu infuusiokuiva-aine ja valmis Herceptin-infuusioliuos tulisi käyttää heti. Mikäli liuotettua ja/tai laimennettua Herceptiniä ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä saa tavallisesti ylittää 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa, paitsi jos valmiste on liuotettu ja laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Aseptinen käyttökuntoon saattaminen, käsittely ja säilytys:

Infusion käyttökuntoon saattamisessa on noudatettava aseptista toimintatapaa.

- Käyttökuntoon saattaminen on tehtävä aseptisissä olosuhteissa. Koulutettu henkilökunta saattaa infuusioliuoksen käyttökuntoon hyvien toimintatapojen mukaisesti, etenkin parenteraalisesti annettavien valmisteiden aseptista käsittelyä koskevien ohjeiden mukaisesti.
- Käyttökuntoon saattaminen on tehtävä laminaarivirtauskaapissa tai biologisessa suojakaapissa laskimoon annettavien lääkeaineiden turvallista käsittelyä koskevien tavanomaisten varotoimien mukaisesti.
- Käyttökuntoon saatettua laskimoon annettavaa infuusioliuosta säilytetään asianmukaisesti, jotta varmistetaan aseptisten olosuhteiden säilyminen.

Jokaisen Herceptin-injektiopullon sisältö liuotetaan 7,2 ml:aan injektioneisteisiin käytettävää vettä (ei sisällä pakkaukseen). Kuiva-aineen liuottamiseen ei pidä käyttää muita liuoksia. Näin saadaan 7,4 ml kerta-annokseen soveltuvaa konsentraattia, joka sisältää trastusumabia noin 21 mg/ml. Neljän prosentin tilavuusylimäärä varmistaa sen, että ilmoitettu 150 mg:n annos saadaan vedettyä jokaisesta injektiopullosta.

Herceptiniä on käsiteltävä varoen sen liuottamisen ja laimentamisen yhteydessä. Liiallinen vaahtoaminen liuottamisen yhteydessä tai liuoksen Herceptinin ravistelu voi aiheuttaa ongelmia riittävän määrän vetämisessä injektiopullosta.

Ohjeet aseptiseen liuottamiseen:

- 1) Käytä steriiliä ruiskua ja injisoi hitaasti 7,2 ml injektioneisteisiin käytettävää vettä kylmäkuivattua Herceptin-jauhetta sisältävään injektiopulloon. Suuntaa vesisuihku kylmäkuivattuun jauhekakkuun.
- 2) Pyöritä injektiopulloa varovasti liukenemisen edistämiseksi. **ÄLÄ RAVISTELE!**

Pieni vaahtoaminen liuottamisen yhteydessä ei ole harvinaista. Anna injektiopullon seistä rauhassa noin viisi minuuttia. Aikaansaatu infuusiokonsentraatti on väritön tai vaaleankeltainen, läpinäkyvä liuos, jonka tulisi olla käytännöllisesti katsoen hiukkasetonta.

Ohjeet välikonsentraatin aseptiseen laimentamiseen

Tarvittava konsentraattitilavuus lasketaan seuraavasti:

- aloitusannosta (trastutsumabia 4 mg/kg) tai viikoittaista ylläpitoannosta (trastutsumabia 2 mg/kg) varten

$$\text{Tilavuus (ml)} = \frac{\text{Potilaan paino (kg)} \times \text{annos (4 mg:n/kg aloitusannos tai 2 mg:n/kg ylläpitoannos)}}{21 \text{ (mg/ml, konsentraatin pitoisuus)}}$$

- aloitusannosta (trastutsumabia 8 mg/kg) tai 3 viikon välein annettavaa ylläpitoannosta (trastutsumabia 6 mg/kg) varten

$$\text{Tilavuus (ml)} = \frac{\text{Potilaan paino (kg)} \times \text{annos (8 mg:n/kg aloitusannos tai 6 mg:n/kg ylläpitoannos)}}{21 \text{ (mg/ml, konsentraatin pitoisuus)}}$$

Tarvittava määrä konsentraattia vedetään injektiopullosta ja lisätään polyvinyylikloridista, polyeteenistä tai polypropeenista valmistettuun infuusiopussiin, jossa on 250 ml 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta. Älä käytä glukoosia sisältäviä liuoksia. Liuosta sekoitetaan kääntelemällä pussia varovasti, jotta vältetään liuoksen vaahtoamiselta. Parenteraaliset liuokset on ennen annostelua tarkastettava silmämääräisesti mahdollisten partikkeleiden tai värjäytymien varalta.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Herceptin 600 mg injektioneste, liuos, injektiopullo trastutsumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Herceptin on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Herceptiniä
3. Miten Herceptiniä annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Herceptinin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Herceptin on ja mihin sitä käytetään

Herceptinin vaikuttavana aineena on trastutsumabi, joka on monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaaliset vasta-aineet sitoutuvat tiettyyn proteiiniin tai antigeeniin. Trastutsumabi on tarkoitettu sitoutumaan valikoivasti antigeeniin, jota kutsutaan ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2:ksi (HER2). HER2:ta esiintyy suurina määrinä tiettyjen syöpäsolujen pinnalla, joissa se kiihdyttää näiden kasvua. Herceptinin sitoutuminen HER2:een pysäyttää kyseisten syöpäsolujen kasvun, mistä on seurauksena syöpäsolun kuolema.

Lääkäri saattaa määrätä Herceptiniä hoidoksi rintasyöpään, jos

- sinulla on varhaisen vaiheen rintasyöpä, joka tuottaa suuria määriä HER2-nimistä proteiinia.
- sinulla on etäpesäkkeinen rintasyöpä (toisin sanoen rintasyöpä on levinnyt muualle elimistöön alkuperäisestä kasvaimesta), ja syöpäkasvaimet tuottavat suuria määriä HER2:ta. Herceptiniä käytetään ensimmäisenä hoitona yhdistettynä solunsalpaajiin, paklitakseliiniin tai dosetakseliiniin etäpesäkkeisessä rintasyövässä. Valmistetta käytetään myös yksinään tilanteissa, joissa muu hoito ei ole ollut tehokasta. Sitä käytetään myös yhdessä aromataasinestäjien kanssa potilailla, joilla on HER2-positiivinen ja hormonireseptoriposiitivinen levinnyt rintasyöpä (kasvain on herkkä naisen sukupuolihormoneille).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Herceptiniä

Älä käytä Herceptiniä

- jos olet allerginen trastutsumabille (Herceptin-valmisteen vaikuttavalle aineelle), hiiren proteiineille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on vakavia syövästäsi johtuvia hengitysvaikeuksia levossa tai jos tarvitset lisähappea.

Varoitukset ja varotoimet

Lääkäri tulee seuraamaan hoitoasi tarkoin.

Sydämen toiminnan seuranta

Herceptin yksinään käytettynä tai yhdistelmänä taksaanin kanssa saattaa vaikuttaa sydämeen, etenkin jos olet joskus käyttänyt jotakin antrasykliiniä (taksaanit ja antrasykliinit ovat erityyppisiä syöpälääkkeitä). Vaikutukset saattavat olla kohtalaisia tai vaikeita ja saattavat johtaa kuolemaan. Sydämesi toiminta on siksi tutkittava ennen Herceptin-hoitoa, hoidon aikana (kolmen kuukauden välein) ja jälkeen (enimmillään kahdesta viiteen vuotta hoidon jälkeen). Jos sinulle kehittyy sydämen vajaatoiminnan oireita (eli sydän ei pumpkaa riittävästi verta), sydämesi toiminta saatetaan tutkia tiheämmin (kuudesta kahdeksaan viikon välein) ja saatat saada hoitoa sydämen vajaatoimintaan tai Herceptin-hoito saattaa olla tarpeen lopettaa.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle ennen kuin sinulle annetaan Herceptiniä:

- jos sinulla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sepelvaltimotauti, sydämen läppävika (sydämen sivuäännet) tai korkea verenpaine, jos olet joskus käyttänyt verenpainelääkkeitä tai parhaillaan käytät jotakin verenpaineläkettä.
- jos olet koskaan aiemmin saanut tai parhaillaan käytät doksorubisiinia tai epirubisiinia sisältävää lääkettä (syöpälääkkeitä). Nämä lääkeaineet (tai muut antrasykliinit) voivat vahingoittaa sydänlihasta ja lisätä sydänongelmien riskiä Herceptin-hoidon aikana.
- jos sinulla on hengitystoiminnan vajetta (hengästyneisyyttä), etenkin jos parhaillaan käytät jotakin taksaania. Herceptin saattaa aiheuttaa hengitysvaikeuksia erityisesti ensimmäisellä antokerralla. Tämä saattaa olla vakavampaa, jos sinulla esiintyy valmiiksi hengitystoiminnan vajetta. Hyvin harvoissa tapauksissa potilaat, joilla on ollut vakavia hengitysvaikeuksia jo ennen hoidon aloittamista, ovat kuolleet annettaessa Herceptiniä.
- jos sinulle on aiemmin annettu muita syöpähoitoja.

Jos sinulle annetaan Herceptiniä syövän hoitoon yhdessä jonkin toisen lääkkeen kanssa, kuten paklitakselin, dosetakselin, aromataasin estäjän, karboplatiinin tai sisplatiinin kanssa, sinun tulee lukea myös näiden valmisteiden pakkausselosteet.

Lapset ja nuoret

Herceptiniä ei suositella alle 18-vuotiaille.

Muut lääkevalmisteet ja Herceptin

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Herceptinin poistuminen elimistöstä saattaa kestää jopa seitsemän kuukautta. Tämän vuoksi sinun tulisi kertoa lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle saaneesi Herceptiniä, jos aloitat minkä tahansa uuden lääkityksen seitsemän kuukauden sisällä hoidon lopettamisesta.

Raskaus

- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, sinun tulee kertoa siitä lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Herceptin-hoidon aikana ja ainakin 7 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Lääkärisi neuvoo sinua lääkkeen mahdollisista raskaudenaikaisista hyödyistä ja haitoista. Harvinaisissa tapauksissa lapsiveden (ympäroi kehittyvää lasta kohdussa) niukkuutta on havaittu Herceptin-hoitoa saavilla, raskaana olevilla naisilla. Lapsiveden vähyys saattaa olla haitallinen sikiölle, ja se on yhdistetty heikentyneeseen keuhkojen kehittymiseen ja siitä seuraavaan sikiön kuolemaan..

Imetys

Älä imetä lasta Herceptin-hoidon aikana äläkä seitsemän kuukauden kuluessa hoidon lopettamisesta, koska lapsi saattaa saada Herceptin-valmistetta rintamaidon välityksellä.

Kysy lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden ja imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Herceptin saattaa vaikuttaa kykyysi ajaa autoa tai käyttää koneita. Jos sinulla ilmenee Herceptin-hoidon aikana oireita, kuten vilunväristyksiä tai kuumetta, sinun ei pidä ajaa autoa eikä käyttää koneita, ennen kuin oireet ovat lakanneet.

3. Miten Herceptiniä annetaan

Lääkäri määrittää ennen hoidon aloittamista HER2-määrän kasvaimestasi. Herceptinillä hoidetaan vain potilaita, joiden kasvain tuottaa runsaasti HER2:ta. Herceptinin saa antaa vain lääkäri tai sairaanhoitaja.

Herceptinistä on olemassa kaksi lääkemuotoa:

- toinen annetaan infuusiona laskimoon ja
- toinen annetaan injektiona ihon alle

On tärkeää tarkistaa valmisteen etiketistä, että potilaalle annetaan oikeaa, lääkemääräyksen mukaista lääkemuotoa. Ihon alle annettavaa Herceptin-valmistetta ei ole tarkoitettu annettavaksi laskimoon, joten sitä saa antaa vain injektiona ihon alle.

Lääkäri saattaa vaihtaa laskimoon annettavan Herceptin-hoidon ihon alle annettavaan Herceptin-hoitoon (tai päinvastoin), jos se katsotaan sinulle tarkoituksenmukaiseksi.

Lääkitysvirheiden välttämiseksi on tärkeää varmistaa injektiopullon etiketistä, että valmistettava ja annettava lääkevalmiste on Herceptin (trastutsumabi) eikä trastutsumabimantansiini. Annossuositus on 600 mg. Herceptin annetaan kolmen viikon välein 2–5 minuutin kestoisena injektiona ihon alle.

Injektio annetaan vuorotellen eri antokerroilla vasempaan ja oikeaan reiteen. Uusi injektio on annettava vähintään 2,5 cm:n etäisyydelle edellisestä antokohdasta. Injektiota ei saa antaa alueelle, jolla on ihon punoitusta, mustelma, kovettuma tai joka on arka.

Jos Herceptin-hoidon aikana käytetään muita ihon alle annettavia lääkkeitä, on ne annettava eri kohtaan.

Herceptin-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkkeiden kanssa eikä laimentaa muilla valmisteilla.

Jos lopetat Herceptinin käytön

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä keskustelematta ensin lääkärin kanssa. Kaikki annokset on otettava oikeana ajankohtana kolmen viikon välein. Näin lääke vaikuttaa parhaalla mahdollisella tavalla.

Herceptinin poistuminen elimistöstä saattaa kestää 7 kuukautta. Lääkäri saattaa siksi jatkaa sydämesi toiminnan seurantaa vielä hoidon päättymisen jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkin niistä voivat olla vakavia ja vaatia sairaalahoitoa.

Herceptin-hoidon aikana voi esiintyä vilunväristyksiä, kuumetta tai muita flunssan tapaisia oireita. Nämä haittavaikutukset ovat hyvin yleisiä (mahdollisesti yli yhdellä potilaalla kymmenestä). Muita oireita ovat pahoinvointi, oksentelu, kipu, lisääntynyt lihasjänteys ja tärinä, päänsärky, huimaus, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen, verenpaineen nousu tai lasku, sydämen rytmihäiriöt (tykytykset, sydämen läpätys tai epäsäännöllinen sydämen syke), kasvojen ja huulten turvotus, ihottuma ja väsymys. Osa näistä oireista voi olla vakavia, ja ne ovat joskus johtaneet potilaan kuolemaan (ks. kohta 2. Varoitukset ja varotoimet).

Terveydenhuollon ammattilainen seuraa vointiasi lääkkeen annon aikana ja vähintään kuuden tunnin ajan ensimmäisen antokerran aloittamisen jälkeen sekä muilla hoitokerroilla kahden tunnin ajan lääkkeen annon aloittamisen jälkeen.

Sydänongelmia saattaa esiintyä hoidon aikana tai satunnaisesti hoidon jälkeen ja ne voivat olla vakavia. Näihin kuuluvat sydänlihaksen toiminnan heikkeneminen, joka saattaa johtaa sydämen vajaatoimintaan, sydäntä ympäröivän pussin tulehdukseen (turvonnut, punainen, lämmin ja kivulias) ja sydämen rytmihäiriöihin. Tämä saattaa ilmetä seuraavina oireina:

- hengästyneisyyttä (myös yöllistä)
- yskää
- nesteen kertymistä jalkoihin tai käsivarsiin (turvotusta)
- tykytyksiä (sydämen läpätys tai epäsäännöllinen sydämen syke).

Lääkäri tarkkailee sydäntäsi säännöllisesti hoidon aikana ja sen jälkeen, mutta sinun tulee kertoa välittömästi, jos huomaat jonkin edellä mainituista oireista.

Herceptin-valmisteesta on kaksi lääkemuotoa:

- toinen annetaan 30-90 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon ja
- toinen annetaan 2–5 minuutin kestoisena injektiona ihon alle.

Näiden kahden lääkemuodon kliinisessä vertailututkimuksessa sairaalahoitoa vaatineet infektiot ja sydämeen kohdistuvat haitat olivat yleisempiä ihon alle annettavalla lääkemuodolla kuin laskimoon annettavalla lääkemuodolla. Myös injektiokohdan paikalliset reaktiot ja kohonnut verenpaine olivat yleisempiä ihon alle annettavalla annosmuodolla. Muut haittavaikutukset olivat samanlaisia.

Hyvin yleiset Herceptinin haittavaikutukset (esiintyy yli 1potilaalla kymmenestä):

- infektiot
- ripuli
- ummetus
- närästys
- heikkous
- ihottumat
- rintakipu
- vatsakipu
- nivelkipu
- alentunut veren puna- ja valkosolumäärä (nämä solut osallistuvat infektioiden torjumiseen), mihin saattaa joskus liittyä kuumetta
- lihaskipu
- sidekalvotulehdus
- liiallinen kyynelnesteen erityys
- nenäverenvuodot
- vuotava nenä
- hiustenlähtö

- vapina
- kuumat aallot
- huimaus
- kynsimuutokset
- painon lasku
- ruokahaluttomuus
- unettomuus (insomnia)
- makuhäiriö
- alhainen verihäiriö
- mustelmat
- sormien ja varpaiden puuttuminen tai pistely
- suun ja/tai nielun punoitus, turpoaminen tai haavaumat
- käsien ja/tai jalkaterien kipu, turpoaminen, punoitus tai pistely
- hengästyneisyys
- päänsärky
- yskä
- oksentelu
- pahoinvointi.

Yleiset Herceptinin haittavaikutukset (esiintyy 1 potilaalla sadasta):

- | | |
|--|---------------------------------------|
| • allergiset reaktiot | • suun ja ihon kuivuminen |
| • kurkkuinfektiot | • silmien kuivuus |
| • rakan ja ihon tulehdukset | • hikoilu |
| • vyöruusu | • heikkouden tunne ja huonovointisuus |
| • rintatulehdus | • ahdistuneisuus |
| • maksatulehdus | • masentuneisuus |
| • munuaisten toimintahäiriö | • ajatustoiminnan häiriöt |
| • lisääntynyt lihasjännitys (hypertonia) | • astma |
| • käsivarsien ja jalkojen kipu | • keuhkoinfektio |
| • ihottuma (kutiseva) | • keuhkojen toimintahäiriöt |
| • uneliaisuus (somnia) | • selkäkipu |
| • peräpukamat | • niskakipu |
| • kutina | • luukipu |
| | • akne |
| | • jalkakrampit |

Melko harvinaiset Herceptinin haittavaikutukset (esiintyy alle 1 potilaalla sadasta):

- kuurous
- ihottuma (näppyläinen)
- veren infektio.

Harvinaiset Herceptinin haittavaikutukset (esiintyy alle 1 potilaalla tuhannesta)

- voimattomuus
- keltaisuus
- keuhkojen tulehdus tai arpeutuminen

Muut haittavaikutukset, joita on raportoitu Herceptinin käytön yhteydessä (saatavilla oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):

- poikkeavuudet veren hyytymisessä tai heikentynyt veren hyytyminen
- anafylaktinen reaktio
- korkea kaliumpitoisuus
- aivoturvotus
- silmäntakainen turvotus tai verenvuoto
- sokki
- sydänpussin turvotus
- sydämen harvalyöntisyys
- sydämenlyönnin epäsäännöllisyys
- hengitysvaikeudet
- hengitysvajaus
- akuutti nesteen kertyminen keuhkoihin
- akuutti hengitystieahtauma
- normaalia alhaisempi happipitoisuus veressä
- hengitysvaikeudet makuulla
- maksavaurio/vajaatoiminta
- kasvojen, huulien ja nielun turvotus
- munuaisten vajaatoiminta
- normaalia vähäisempi lapsiveden määrä (ympäroï kehittyvää lasta kohdussa)
- lapsen keuhkojen vajaakehitys kohdussa
- poikkeavuudet kohdussa tapahtuvassa lapsen munuaisten kehittämisessä.

Osa kokemistasi haittavaikutuksista saattaa liittyä sairauteesi eli rintasyöpään. Jos saat Herceptiniä yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa, osa oireista saattaa liittyä myös solunsalpaajahoittoon.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärillesi, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkäriille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa keräämään enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Herceptinin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (Käyt. viim./EXP). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Ei saa jäätyä.

Injektiopullon avaamisen jälkeen valmiste tulee käyttää heti.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat liuoksessa kiinteitä hiukkasia tai värimuutoksia ennen annostelua.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet ympäristöä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Herceptin sisältää

- Vaikuttava aine on trastutsumabi. Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 600 mg trastutsumabia.
- Muut aineet ovat rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi (rHuPH20), L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, α, α -trehaloosidihydraatti, L-metioniini, polysorbaatti 20 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Herceptin-injektioneste, liuos, on kirkkaassa, lasisessa, tyyppin I injektiopullossa, jossa on butyylikumitulppa ja joka sisältää 5 ml (600 mg) trastutsumabia. Liuos on kirkas tai hieman maitomainen, väritön tai kellertävä.

Jokainen pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

Valmistaja

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: +372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 67 039831

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.

Tämä pakkauseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.