

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Ontruzant 150 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Ontruzant 420 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Ontruzant 150 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Eitt hettuglas inniheldur 150 mg af trastuzúmabi, mannaaðlöguðu (humanised) IgG1 einstofna mótefni sem framleitt er í spendýrafrumurækt (úr eggjastokkum kínerskra hamstra) og hreinsað með með nokkrum litskiljunarskrefum, þar á meðal með sértækri veiruóvirkjun og brotnámi.

Ontruzant 420 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Eitt hettuglas inniheldur 420 mg af trastuzúmabi, mannaaðlöguðu (humanised) IgG1 einstofna mótefni sem framleitt er í spendýrafrumurækt (úr eggjastokkum kínerskra hamstra) og hreinsað með með nokkrum litskiljunarskrefum, þar á meðal með sértækri veiruóvirkjun og brotnámi.

Blönduð Ontruzant lausn inniheldur 21 mg/ml af trastuzúmabi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Hvítt til fölgult frostþurrkað duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Brjóstakrabbamein

Brjóstakrabbamein með meinvörpum

Ontruzant er ætlað til meðferðar fullorðinna sjúklinga með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum:

- sem einlyfjameðferð hjá sjúklingum sem hafa fengið a.m.k. tvær lyfjameðferðir við brjóstakrabbameini með meinvörpum. Fyrri lyfjameðferðir verða að hafa innihaldið antracyklín og taxan nema að frábendingar séu fyrir þeim lyfjum. Hormónameðferð þarf einnig að hafa mistekist hjá sjúklingum með hormónajákvæðan sjúkdóm, að því tilskildu að frábendingar séu ekki til staðar fyrir þeirri meðferð.
- ásamt paclitaxeli til meðferðar hjá þeim sjúklingum sem ekki hafa fengið lyfjameðferð við brjóstakrabbameini með meinvörpum og antracyklín eru talin ónothæf.
- ásamt docetaxeli til meðferðar hjá þeim sjúklingum sem ekki hafa fengið lyfjameðferð við brjóstakrabbameini með meinvörpum.

- ásamt aromatasa hemli til meðferðar hjá sjúklingum eftir tíðahvörf sem eru með hormónajákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum sem hafa ekki áður verið meðhöndlaðir með trastuzúmabi.

Brjóstakrabbamein án meinvarpa

Ontruzant er ætlað til meðferðar fullorðinna sjúklinga með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein án meinvarpa:

- eftir skurðaðgerð, krabbameinslyfjameðferð (formeðferð eða viðbótarmeðferð) og geislameðferð (ef við á) (sjá kafla 5.1).
- eftir viðbótarkrabbameinslyfjameðferð með doxórubicíni og cýklófosfamíði, samhliða meðferð með paclitaxeli eða docetaxeli.
- ásamt viðbótarkrabbameinslyfjameðferð með docetaxeli og carbóplatíni.
- ásamt forkkrabbameinslyfjameðferð sem fylgt er eftir með viðbótar Ontruzant meðferð, við staðbundnu langt gengnu brjóstakrabbameini (þ.m.t. með bólgu) eða æxlum >2 cm í þvermál (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Ontruzant á einungis að nota hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með eða án meinvarpa sem annaðhvort yfirtjá HER2 í æxlinu eða hafa æxli með HER2 genamögnun sem hefur verið staðfest með nákvæmri og gildaðri mælingu (sjá kafla 4.4. og 5.1).

Magakrabbamein með meinvörpum

Ontruzant í samsetningu með capecitabíni eða 5-flúorúracíli og cisplatíni er ætlað til meðferðar fullorðinna sjúklinga með HER2 jákvætt, kirtilkrabbamein í maga eða við mót maga og vélinda með meinvörpum sem hafa ekki áður fengið krabbameinsmeðferð við meinvörpum.

Ontruzant á einungis að nota hjá sjúklingum með magakrabbamein með meinvörpum sem yfirtjá HER2 í æxlinu eins og skilgreint samkvæmt IHC2+ og staðfestandi SISH eða FISH niðurstöðu, eða með IHC3+ niðurstöðu. Nota skal nákvæma og gildaða mæliaðferð (sjá kafla 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skylt er að framkvæma HER2 prófun áður en Ontruzant meðferð er hafin (sjá kafla 4.4 og 5.1). Aðeins læknir með reynslu í gjöf æxlishefjandi lyfja á að hefja Ontruzant meðferð (sjá kafla 4.4) og aðeins heilbrigðisstarfsmenn eiga að gefa lyfið.

Ontruzant til notkunar í æð er ekki ætlað til notkunar undir húð og á aðeins að gefa með innrennsli í æð.

Til að koma í veg fyrir mistök við lyfjagjöf er mikilvægt að aðgæta merkimiða á hettuglösum til að ganga úr skugga um að lyfið sem er blandað og gefið sé Ontruzant (trastuzúmab) en ekki trastuzúmab emtansín.

Skammtar

Brjóstakrabbamein með meinvörpum

Þriggja vikna áætlun

Ráðlagður upphafshleðsluskammtur er 8 mg/kg líkamsþyngdar. Ráðlagður viðhaldsskammtur á þriggja vikna fresti er 6 mg/kg líkamsþyngdar, gefinn í fyrsta sinn 3 vikum eftir hleðsluskammt.

Vikuáætlun

Ráðlagður upphafshleðsluskammtur af Ontruzant er 4 mg/kg líkamsþyngdar. Ráðlagður vikulegur viðhaldsskammtur af Ontruzant er 2 mg/kg líkamsþyngdar, gefinn í fyrsta sinn einni viku eftir hleðsluskammt.

Gjöf ásamt paclitaxeli eða docetaxeli

Í lykilrannsókn (H0648g, M77001) var paclitaxel eða docetaxel gefið daginn eftir fyrsta skammt af trastuzúmabi (sjá samantekt á eiginleikum lyfs varðandi skammt paclitaxels eða docetaxels) og strax eftir síðari skammta trastuzúmabi ef fyrri skammtur af trastuzúmabi þoldist vel.

Gjöf ásamt aromatasahemli

Í lykilrannsókn (BO16216) var trastuzúmab og anastrozól gefið frá 1. degi. Engar takmarkanir voru á innbyrðis tímasetningu fyrir gjöf trastuzúmabs og anastrozóls (sjá samantekt á eiginleikum lyfs varðandi skammt anastrozóls eða annarra aromatasahemla).

Brjóstakrabbamein án meinvarpa

Þriggja vikna áætlun og vikuáætlun

Í þriggja vikna meðferð er ráðlagður upphafshleðsluskammtur af Ontruzant er 8 mg/kg líkamsþyngdar. Ráðlagður viðhaldsskammtur af Ontruzant á þriggja vikna fresti er 6 mg/kg líkamsþyngdar, gefinn í fyrsta sinn 3 vikum eftir hleðsluskammt.

Í vikumeðferð (upphaflegur hleðsluskammtur sem nemur 4 mg/kg fylgt eftir með 2 mg/kg í hverri viku) samhliða paclitaxeli, eftir krabbameinslyfjameðferð með doxórubicíni og cýklófosfamíði.

Sjá skammta samsettrar lyfjameðferðar í kafla 5.1.

Magakrabbamein með meinvörpum

Þriggja vikna áætlun

Ráðlagður upphafshleðsluskammtur er 8 mg/kg líkamsþyngdar. Ráðlagður viðhaldsskammtur á þriggja vikna fresti er 6 mg/kg líkamsþyngdar, gefinn í fyrsta sinn 3 vikum eftir hleðsluskammt.

Brjóstakrabbamein og magakrabbamein

Lengd meðferðar

Sjúklinga með brjóstakrabbamein með meinvörpum eða magakrabbamein með meinvörpum á að meðhöndla með Ontruzant þar til sjúkdómurinn versnar. Sjúklinga með brjóstakrabbamein án meinvarpa á að meðhöndla með Ontruzant í 1 ár eða þar til sjúkdómurinn tekur sig upp aftur, hvort sem verður fyrir; ekki er ráðlagt að halda meðferð við brjóstakrabbameini án meinvarpa áfram lengur en í eitt ár (sjá kafla 5.1).

Minnkun skammta

Skammtar af trastuzúmabi voru ekki minnkaðir meðan á klínískum rannsóknum stóð. Sjúklingar mega halda meðferð áfram þótt mergbæling af völdum lyfjameðferðar komi tímabundið fram en fylgjast skal gaumgæfilega með hvort daufkyrningafæð komi fram á þessum tíma. Vísað er til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir paclitaxel, docetaxel eða arómatasahemil varðandi upplýsingar um minnkun skammta eða seinkun þeirra.

Ef útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) fellur um ≥ 10 prósentustig frá grunnlínu OG niður fyrir 50% á að bíða með meðferð og endurtaka mat á útfallsbroti vinstri slegils innan um það bil þriggja vikna. Ef útfallsbrot vinstri slegils er ekki orðið betra, eða hefur versnað, eða ef hjartabilun með einkennum hefur komið fram, á alvarlega að íhuga að hætta meðferð með Ontruzant, nema að ávinningurinn fyrir sjúklinginn sé talinn meiri en áhættan. Öllum slíkum sjúklingum á að vísa í mat hjá hjartalækni og fylgja eftir.

Skömmtum sleppt

Ef sjúklingurinn hefur misst af Ontruzant skammti í eina viku eða skemur á að gefa venjulegan viðhaldsskammt (vikuáætlun: 2 mg/kg; þriggja vikna áætlun: 6 mg/kg) eins fljótt og auðið er. Ekki á að bíða fram að næstu áætluðu lotu. Frekari viðhaldsskammta á að gefa 7 dögum síðar samkvæmt vikúáætlun eða 21 degi síðar samkvæmt þriggja vikna áætlun.

Ef sjúklingurinn hefur misst af Ontruzant skammti í meira en eina viku á að gefa annan hleðsluskammt af Ontruzant á um 90 mínútum (vikuáætlun: 4 mg/kg; þriggja vikna áætlun: 8 mg/kg) eins fljótt og auðið er. Frekari viðhaldsskammta af Ontruzant (vikuáætlun: 2 mg/kg; þriggja vikna áætlun: 6 mg/kg) á að gefa 7 dögum síðar samkvæmt vikúáætlun eða 21 degi síðar samkvæmt þriggja vikna áætlun.

Sérstakir sjúklingahópar

Ekki hafa verið gerðar sérstakar rannsóknir á lyfjahvörfum hjá öldruðum eða sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var sýnt fram á að aldur og skert nýrnastarfsemi höfðu ekki áhrif á móttækileika fyrir trastuzúmabi.

Börn

Notkun Ontruzant á ekki við hjá börnum.

Lyfjagjöf

Ontruzant er til notkunar í bláæð. Hleðsluskammtinn á að gefa sem innrennsli í bláæð á 90 mínútum. Má ekki að gefa hratt í bláæð eða sem stakan skammt (bolus). Heilbrigðisstarfsmaður sem er hæfur til að bregðast við bráðaofnæmi á að annast Ontruzant innrennsli í bláæð og búnaður til endurlífgunar verður að vera til staðar. Fylgjast skal með sjúklingum í a.m.k. sex klukkustundir eftir fyrsta innrennsli og í tvær klukkustundir frá því að síðari innrennsli hefjast. Fylgjast skal með einkennum eins og hita og hrolli og öðrum innrennslistengdum einkennum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Hugsanlega er hægt að halda slíkum einkennum í skefjum með því að stöðva innrennslið tímabundið eða hægja á því. Innrennsli má hefja á ný þegar einkennin eru horfin.

Ef upphafshleðsluskammtur þolist vel, má gefa síðari skammta sem innrennsli á 30 mínútum.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun Ontruzant til notkunar í æð fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir trastuzúmabi, músapróteinum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Alvarleg hvíldarmæði vegna fylgikvilla langt gengins æxlisvaxtar eða þörf fyrir súrefni.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Prófun á tjáningu HER2 verður að framkvæma á sérhæfðum rannsóknarstofum sem geta tryggt viðunandi vottun á prófunarferlinu (sjá kafla 5.1).

Engar upplýsingar úr klínískum rannsóknum eru fyrirliggjandi eins og er um sjúklinga sem fá endurmeðferð eftir að hafa fengið trastuzúmab áður sem viðbótarmeðferð.

Vanstarfsemi hjarta

Almenn íhugunarefni

Sjúklingar sem fá trastuzúmab eru í aukinni hættu á að fá hjartabilun (New York Heart Association [NYHA] flokkur II-IV) eða hjartavanstarfsemi án einkenna. Slík tilvik hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá trastuzúmab meðferð eina sér eða ásamt paclitaxeli eða docetaxeli, sérstaklega eftir lyfjameðferð sem inniheldur antracyklín (doxorúbicín eða epirúbicín). Slík tilvik geta verið meðalsvæsin eða alvarleg og hafa tengst andláti (sjá kafla 4.8). Ennfremur á að gæta varúðar við meðhöndlun sjúklinga sem hafa einhverja áhættuþætti hjartasjúkdóms t.d. háþrýsting, staðfestan kransæðasjúkdóm, hjartabilun, útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) <55%, háan aldur.

Alla þá sem eiga að fá trastuzúmab meðferð en sérstaklega þá sem áður hafa fengið antracyklín og cýclófosfamíð (AC) á að meta m.t.t. hjartasjúkdóms, þ.m.t. sögu og læknisskoðun, hjartalínurit, hjartaómun og/eða MUGA skönnun eða segulómun. Eftirlit getur auðveldað að finna sjúklinga sem þróa með sér truflanir á hjartastarfsemi. Endurtaka á hjartarannsóknir eins og þær sem eru gerðar við upphaf meðferðar á 3 mánaða fresti meðan á meðferð stendur og á 6 mánaða fresti frá því að meðferð er hætt og þar til 24 mánuðir eru liðnir frá því að sjúklingurinn fékk síðasta skammt af trastuzúmabi. Framkvæma skal ítarlegt áhættumat áður en ákveðið er að meðhöndla með trastuzúmabi.

Þýðisgreining á öllum tiltækum gögnum um lyfjahvörf hefur sýnt að trastuzúmab getur haldist í blóðrásinni í allt að 7 mánuði eftir að trastuzúmab meðferð er hætt (sjá kafla 5.2). Sjúklingar sem fá antracyklín eftir að meðferð með trastuzúmabi er hætt eru hugsanlega í aukinni hættu á hjartavanstarfsemi. Ef hægt er skulu læknar forðast meðferð sem byggir á antracyklíni í allt að 7 mánuði eftir að trastuzúmab meðferð er hætt. Ef antracyklín eru notuð skal fylgjast vandlega með hjartastarfsemi sjúklingsins.

Íhuga skal formlegt mat á hjartastarfsemi hjá sjúklingum þar sem talin er hætta á hjartakvillum eftir skimun við grunnlínu. Hafa skal frekara eftirlit með hjartastarfseminni hjá öllum sjúklingum meðan á meðferðinni stendur (t.d. á 12 vikna fresti). Eftirlit getur auðveldað að finna sjúklinga sem fá truflanir á hjartastarfsemi. Hjá sjúklingum sem fá einkennalausar truflanir á hjartastarfsemi getur tíðara eftirlit verið gagnlegt (t.d. á 6-8 vikna fresti). Við áframhaldandi skerðingu á starfsemi vinstri slegils hjá sjúklingi sem helst einkennalaus á læknirinn að íhuga að hætta meðferð ef enginn sjáanlegur ávinningur er af trastuzúmab meðferðinni.

Öryggi áframhaldandi notkunar eða endurmeðferðar með trastuzúmabi hjá sjúklingum sem finna fyrir hjartavanstarfsemi hefur ekki verið rannsakað framsýnt. Ef útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) fellur um ≥ 10 prósentustig frá grunnlínu OG niður fyrir 50% á að bíða með meðferð og endurtaka mat á útfallsbroti vinstri slegils innan um það bil þriggja vikna. Ef útfallsbrot vinstri slegils er ekki orðið betra, eða hefur versnað, eða ef hjartabilun með einkennum hefur komið fram, á alvarlega að íhuga að hætta meðferð með trastuzúmabi, nema að ávinningurinn fyrir sjúklinginn sé talinn meiri en áhættan. Öllum slíkum sjúklingum á að vísa í mat hjá hjartalækni og fylgja eftir.

Ef einkenni hjartabilunar koma fram meðan á trastuzúmab meðferð stendur skal meðhöndla með hefðbundnum lyfjum við hjartabilun. Flestir sjúklingar sem þróuðu með sér hjartabilun eða einkennalaus hjartavanstarfsemi í aðalrannsóknunum sýndu bata með hefðbundinni meðferð við hjartabilun sem innihélt ACE-hemla, eða angíótensínviðtaka blokka ásamt beta-blokka. Langflestir sjúklingar með hjartaekenni og augljósan klínískan ávinning af trastuzúmab meðferð héldu áfram meðhöndlun með trastuzúmabi án frekari klínískra hjartakvilla.

Brjóstakrabbamein með meinvörpum

Ekki ætti að gefa trastuzúmab og antracyklín samhliða í samsettri meðferð við brjóstakrabbameini með meinvörpum.

Sjúklingar með brjóstakrabbamein með meinvörpum sem hafa áður fengið antracyklín eru líka í hættu á að fá hjartavanstarfsemi með trastuzúmab meðferð, þó að hættan sé minni en við samhliða notkun trastuzúmabs og antracyklína.

Brjóstakrabbamein án meinvarpa

Fyrir sjúklinga með brjóstakrabbamein án meinvarpa á að endurtaka mat á hjartastarfsemi, eins og framkvæmt er við grunnlínu, á þriggja mánaða fresti á meðan á meðferð stendur og á 6 mánaða fresti eftir að meðferð er hætt, þar til 24 mánuðir eru liðnir frá síðustu lyfjagjöf með trastuzúmabi. Hjá sjúklingum sem fá krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur antracyklín er mælt með frekara eftirliti, sem ætti að fara fram árlega í allt að 5 ár frá síðustu lyfjagjöf með trastuzúmabi eða lengur ef vart verður við viðvarandi minnkun á útfallsbroti vinstri slegils.

Útilokaðir frá þátttöku í klínískum lykilrannsóknum á notkun trastuzúmabs sem viðbótarmeðferð (adjuvant) eða formeðferð (neoadjuvant) við brjóstakrabbameini án meinvarpa voru sjúklingar með sögu um hjartadrep (myocardial infarction), hjartaöng sem þarfnaðist læknismeðferðar, hjartabilun (NYHA flokkur II–IV) til staðar eða sögu um slíkt, útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) <55%, annan hjartavöðvasjúkdóm, hjartsláttartruflanir sem þörfuðust læknismeðferðar, klínískt mikilvægan lokusjúkdóm, vanmeðhöndlaðan háþrýsting (sjúklingar með háþrýsting sem meðhöndlaður var með hefðbundinni læknismeðferð voru gjaldgengir) og vökva í gollurshús sem hafði áhrif á blóðaflfræðilegar breytur og því er ekki hægt að ráðleggja meðferð hjá slíkum sjúklingum.

Viðbótarmeðferð

Ekki ætti að gefa trastuzúmab og antracyklín samhliða í samsettri viðbótarmeðferð.

Hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa sást aukning á tíðni hjartakvilla með eða án einkenna þegar trastuzúmab var gefið eftir krabbameinslyfjameðferð sem innihélt antracyklín, borið saman við meðferð með docetaxeli og carboplatíni án antracyklíns, og var þetta meira áberandi þegar trastuzúmab var gefið samtímis taxönum en þegar lyfið var gefið á eftir taxönum. Óháð því hvaða meðferð var notuð komu flestir hjartakvillar með einkennum fram á fyrstu 18 mánuðunum. Í einni þriggja lykilrannsókna sem gerðar voru, með miðgildi lengdar eftirfylgni 5,5 ár (BCIRG006), sást samfelld aukning uppsafnaðrar tíðni hjartakvilla með einkennum og breytinga á útfallsbroti vinstri slegils (left ventricular ejection fraction; LVEF) hjá sjúklingum sem fengu trastuzúmab samtímis taxanlyfi eftir meðferð með antracyklíni um allt að 2,37%, borið saman við u.þ.b. 1% í samanburðarhópunum tveimur (sem fengu annars vegar antracyklín ásamt cýklófosfamíði, fylgt eftir með taxani og hins vegar taxan, carboplatín og trastuzúmabi).

Meðal áhættuþátta fyrir hjartaáfalli sem komu í ljós í fjórum stórum rannsóknum á viðbótarmeðferð með trastuzúmabi voru hár aldur (>50 ár), lágt útfallsbrot vinstri slegils (<55%) í upphafi, fyrir eða eftir upphaf meðferðar með paclitaxeli, lækkun útfallsbrots vinstri slegils (LVEF) um 10-15 stig og fyrri eða samtímis meðferð með lyfjum við háþrýstingi. Hjá sjúklingum sem fengu trastuzúmab eftir að hafa lokið viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum tengdist áhætta á hjartavanstarfsemi stærri uppsöfnuðum skömmtum af antracyklíni sem gefnir voru fyrir upphaf meðferðar með trastuzúmabi, ásamt líkamspyngdarstuðli (BMI) >25 kg/m².

Formeðferð og viðbótarmeðferð

Hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa sem þykja ákjósanlegir fyrir formeðferð og viðbótarmeðferð ætti eingöngu að nota trastuzúmab samhliða antracyklínum hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið lyfjameðferð áður og eingöngu með litlum skömmtum af antracyklínum, þ.e. hámarks uppsafnaðir skammtar af doxórubicíni 180 mg/m² eða epirubicíni 360 mg/m².

Ef sjúklingar hafa áður fengið fulla meðferð með lágskammta antracyklínum og trastuzúmabi í formeðferð ætti ekki að gefa viðbótar frumueyðandi lyfjameðferð eftir skurðaðgerð. Við aðrar

aðstæður á að taka ákvörðun um viðbótarmeðferð með frumudrepandi lyfjum út frá einstaklingsbundnum þáttum.

Reynsla af trastuzúmab lyfjagjöf samhliða lágskammta antracyklín lyfjagjöf er takmörkuð við rannsóknina MO16432.

Í lykilrannsókninni MO16432 var trastuzúmab gefið samhliða forkrabbameinslyfjameðferð sem samanstóð af þremur meðferðarlotum af doxórúbícíni (uppsafnaður skammtur 180 mg/m²).

Tíðni hjartavanstarfsemi með einkennum var 1,7% hjá trastuzúmab hópunum.

Klínísk reynsla er takmörkuð hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

Innrennslistengdar aukaverkanir og ofnæmi

Alvarlegar innrennslistengdar aukaverkanir af trastuzúmab innrennsli sem greint hefur verið frá eru m.a. mæði, lágþrýstingur, önghljóð, háþrýstingur, berkjukrampi, ofanslegils hraðsláttarglöp, minnkuð súrefnismettun, bráðaofnæmi, andnauð, ofsakláði og ofsabjúgur (sjá kafla 4.8). Nota má forlyfjagjöf (pre-medication) til að draga úr hættu á slíkum viðbrögðum. Flest þessara einkenna komu fram innan 2,5 klukkustunda frá því að fyrsta innrennsli hófst. Ef innrennslisviðbrögð koma fram skal hætta trastuzúmab innrennsli eða hægja á því og fylgjast með sjúklingunum þar til öll slík einkenni eru horfin (sjá kafla 4.2). Hægt er að meðhöndla slík einkenni með verkja- og hitastillandi lyfjum svo sem meperidíni eða paracetamóli eða andhistamíni svo sem dífenhýdramíni. Einkenni gengu til baka hjá flestum sjúklingum og fengu þeir síðar frekara trastuzúmab innrennsli. Alvarleg innrennslisviðbrögð hafa verið meðhöndluð með góðum árangri með stuðningsmeðferð eins og súrefni, beta-örvum og barksterum. Í sjaldgæfum tilvikum hafa þessi viðbrögð verið hluti af klínískri þróun sem hefur leitt til dauða sjúklings. Sjúklingar sem finna fyrir hvíldarmæði vegna fylgikvilla langt gengins æxlisvaxtar og annarra sjúkdóma geta verið í meiri hættu á lífshættulegum innrennslisviðbrögðum. Því á ekki að meðhöndla þessa sjúklinga með trastuzúmabi (sjá kafla 4.3).

Þá hefur verið lýst versnandi ástandi í kjölfar upphafsþata sem og síðkomnum aukaverkunum með skyndilegri versnun líkamsástands. Dauðsföll hafa orðið innan nokkurra klukkustunda og allt að einni viku eftir innrennsli. Í einstaka tilvikum hafa sjúklingar fundið fyrir fyrstu innrennsliseinkennum og lungnaeinkennum meira en sex klukkustundum eftir að innrennsli trastuzúmabs hófst. Vara skal sjúklinga við möguleika á slíkum síðkomnum einkennum og skal ráðleggja þeim að hafa samband við lækni ef þessi einkenni koma fram.

Lungnakvillar

Við notkun trastuzúmabs hefur verið tilkynnt um alvarlega lungnakvilla eftir að lyfið kom á markað (sjá kafla 4.8). Þessir kvillar hafa einstaka sinnum verið lífshættulegir. Að auki hefur verið tilkynnt um millivefslungnasjúkdóm, þ.m.t. íferðir í lungum, brátt andnauðarheilkenni, lungnabólgu, bólgu í lungum (pneumonitits), fleiðrúvökva, andnauð, bráðan lungnabjúg og skerta lungnastarfsemi. Meðal áhættuþátta sem tengjast millivefslungnasjúkdómi eru fyrri eða samtímis meðferð með öðrum æxlishefjandi meðferðum sem vitað er að tengjast þessum kvilla, svo sem meðferð með taxönum, gemcitabíni eða vinorelbíni og geislameðferð. Þessir kvillar geta komið fram sem hluti af viðbrögðum sem tengjast innrennsli eða komið fram síðar. Sjúklingar sem finna fyrir hvíldarmæði vegna fylgikvilla langt gengins æxlisvaxtar og annarra sjúkdóma geta verið í meiri hættu á að fá lungnakvilla. Því á ekki að meðhöndla þessa sjúklinga með trastuzúmabi (sjá kafla 4.3). Gæta skal varúðar vegna bólgu í lungum (pneumonitits), einkum hjá sjúklingum sem fá samtímis meðferð með taxani.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar formlegar rannsóknir á milliverkunum við önnur lyf. Ekki hafa sést neinar klínískt mikilvægar milliverkanir milli trastuzúmabs og lyfja sem notuð voru samhliða í klínískum rannsóknum.

Áhrif trastuzúmabs á lyfjahvörf annarra æxlishefjandi lyfja

Gögn um lyfjahvörf úr rannsóknunum BO15935 og M77004, sem gerðar voru á konum með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum, bentu til þess að útsetning fyrir paclitaxeli og doxorubicini (og helstu niðurbrotsefnum þeirra: 6- α hýdroxýl-paclitaxel, POH og doxórúbicínóli, DOL) væri óbreytt í návist trastuzúmabs (8 mg/kg eða 4 mg/kg hleðsluskammtur sem innrennsli í bláæð og síðan 6 mg/kg í bláæð á þriggja vikna fresti eða 2 mg/kg innrennsli einu sinni í viku, í sömu röð).

Trastuzúmab gæti þó aukið heildarútsetningu fyrir einu niðurbrotsefni doxórúbicíns, (7-deoxý-13 díhýdró-doxórúbicínóns, D7D). Líffræðileg virkni D7D og klínísk áhrif aukningar á þessu niðurbrotsefni var ekki ljós.

Gögn úr JP16003-rannsókninni, einarma rannsókn með trastuzúmabi (4 mg/kg hleðsluskammtur sem innrennsli í bláæð og 2 mg/kg innrennsli í hverri viku) og docetaxeli (60 mg/m² innrennsli í bláæð) sem gerð var á japönskum konum með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum, bentu til þess að samtímis gjöf trastuzúmabs hefði engin áhrif á lyfjahvörf stakra skammta af docetaxeli. JP19959-rannsóknin var undirannsókn BO18255-rannsóknarinnar (ToGA), sem gerð var á karlkyns og kvenkyns japönskum sjúklingum með langt gengið krabbamein í maga, til að rannsaka lyfjahvörf capecitabíns og cisplatíns við notkun með eða án trastuzúmabs. Niðurstöður þessarar hlutrannsóknar bentu til þess að útsetning fyrir líffræðilega virkum niðurbrotsefnum capecitabíns (t.d. 5-FU) breyttist ekki við samtímis notkun cisplatíns eða samhliða notkun cisplatíns og trastuzúmabs. Þéttni capecitabíns var þó meiri og helmingunartími þess lengri þegar lyfið var gefið samtímis trastuzúmabi. Niðurstöðurnar benda einnig til þess að lyfjahvörf cisplatíns breytist ekki við samhliða notkun capecitabíns eða samhliða notkun capecitabíns og trastuzúmabs.

Gögn um lyfjahvörf úr H4613g/GO01305 rannsókninni hjá sjúklingum með HER2-jákvætt krabbamein sem var með meinvörpum eða staðbundið, langt gengið og óskurðtækt gáfu til kynna að trastuzúmab hafði engin áhrif á lyfjahvörf carboplatíns.

Áhrif annarra æxlishefjandi lyfja á lyfjahvörf trastuzúmabs

Við samanburð á hermílíkani fyrir þéttni trastuzúmabs í sermi eftir meðferð með trastuzúmabi einu sér (4 mg/kg hleðsluskammtur/2 mg/kg innrennsli á viku fresti í bláæð) og mældri þéttni í sermi hjá japönskum konum með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum (JP16003-rannsóknin) sáust engar vísbendingar um áhrif samtímis gjafar docetaxels á lyfjahvörf trastuzúmabs.

Samanburður á niðurstöðum varðandi lyfjahvörf úr tveimur II. stigs rannsóknum (BO15935 og M77004) og einni III. stigs rannsókn (H0648g), þar sem sjúklingar fengu samtímis trastuzúmab og paclitaxel, og tveimur II. stigs rannsóknum þar sem trastuzúmab var gefið eitt sér (W016229 og MO16982) hjá konum með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum, bendir til þess að einstök gildi og meðalgildi fyrir lágmarkspéttni trastuzúmabs í sermi væru breytileg bæði innan rannsókna og milli rannsókna, en engin skýr áhrif sáust af samtímis gjöf paclitaxels á lyfjahvörf trastuzúmabs. Samanburður á gögnum um lyfjahvörf trastuzúmabs úr M77004 rannsókninni, þar sem konur með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum fengu samtímis meðferð með trastuzúmabi, paclitaxeli og doxorubicíni og gögnum um lyfjahvörf trastuzúmabs í rannsóknum þar sem trastuzúmab var gefið eitt sér (H0649g) eða ásamt antracyklíni og cýklófosfamíði eða paclitaxeli (H0648g rannsóknin), benti til þess að doxórúbicín og paclitaxel hefðu engin áhrif á lyfjahvörf trastuzúmabs.

Gögn um lyfjahvörf úr H4613g/GO01305 rannsókninni gáfu til kynna að carboplatín hafði engin áhrif á lyfjahvörf trastuzúmabs.

Samtímis gjöf anastrózóls virtist ekki hafa áhrif á lyfjahvörf trastuzúmabs.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með trastuzúmabi stendur og í 7 mánuði eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 5.2).

Meðganga

Rannsóknir á æxlun hafa verið gerðar hjá cynomolgus öpum í skömmtum sem eru allt að 25 faldir vikulegir viðhaldsskammtar handa mönnum miðað við 2 mg/kg af trastuzúmabi í æð og hafa þær hvorki sýnt truflanir á frjósemi né skaðleg áhrif á fóstur. Flutningur trastuzúmabs um fylgju á fyrstu stigum (20. til 50. degi þungunar) og síðkomnum stigum fósturþroska (120. til 150. degi þungunar) kom fram. Ekki er vitað hvort trastuzúmab hafi áhrif á æxlunargetu. Þar sem dýratilraunir á æxlun endurspeglu ekki alltaf svörun hjá mönnum skal forðast notkun trastuzúmab á meðgöngu nema mögulegt gagn fyrir móður vegi þyngra en möguleg hætta fyrir fóstur.

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá tilvikum um óeðlilegan vöxt nýrna hjá fósturum og/eða skerta virkni nýrna í tengslum við legvatnsbrest, sum í tengslum við lífshættulega vanþroskun lungna hjá fósturinu, hjá þunguðum konum sem fá trastuzúmab. Konum sem verða þungaðar skal greint frá hugsanlegum fósturskaða. Ef þunguð kona er á trastuzúmab meðferð eða ef kona verður þunguð meðan hún er á trastuzúmab meðferð eða innan 7 mánaða eftir að hún fær síðasta skammt af trastuzúmabi er æskilegt að hún sé undir nánu eftirliti þverfaglegs teymis.

Brjóstgjöf

Rannsókn hjá mjólkandi cynomolgus öpum í skömmtum sem voru 25 sinnum hærri en vikulegir viðhaldsskammtar hjá mönnum sem námu 2 mg/kg af trastuzúmabi í æð sýndu að trastuzúmab berst í mjólkina. Trastuzúmab í sermi apaunga var ekki tengt neinni aukaverkun tengdri vexti eða þroska frá fæðingu og að eins mánaðar aldri. Ekki er vitað hvort trastuzúmab berst í brjóstamjólk. Þar sem IgG1 úr mönnum berst í brjóstamjólk og ekki er vitað hvort lyfið veldur fósturskaða, eiga konur ekki að vera með barn á brjósti meðan á trastuzúmab meðferð stendur og ekki í 7 mánuði eftir síðasta skammt.

Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ontruzant gæti haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8). Sjúklingum sem finna fyrir einkennum sem tengjast innrennslinu (sjá kafla 4.4) skal ráðlagt að aka hvorki bíl né nota vélar fyrr en einkennin eru horfin.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Meðal alvarlegustu og/eða algengustu aukaverkana sem hingað til hafa verið tilkynntar við notkun Ontruzant eru hjartavanstarfsemi, innrennslitengd viðbrögð, eituráhrif á blóð (einkum daufkyrningafæð), sýkingar og aukaverkanir á lungu.

Tafla með lista yfir aukaverkanir

Í þessum kafla eru notaðir eftirtaldir tíðniflokkar: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar fyrst.

Í töflu 1 eru aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar í tengslum við notkun trastuzúmabs í bláæð eins sér eða ásamt krabbameinslyfjum í klínískum lykilrannsóknum og eftir markaðssetningu.

Allt sem talið er upp er byggt á hæsta prósentuhlutfalli sem sást í klínísku lykilrannsóknunum. Auk þess eru aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu lyfsins taldar með í töflu 1.

Tafla 1 Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um við notkun á trastuzúmabi í æð einu sér eða ásamt krabbameinslyfjum í klínískum lykilrannsóknum (N=8386) og eftir markaðssetningu lyfsins

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking	Mjög algengar
	Nefkoksbólga	Mjög algengar
	Daufkyrningafæð með sýklasótt	Algengar
	Blöðrubólga	Algengar
	Ristill	Algengar
	Inflúensa	Algengar
	Skútabólga	Algengar
	Húðsýking	Algengar
	Nefslímubólga	Algengar
	Sýking í efri hluta öndunarfæra	Algengar
	Þvagfærasýking	Algengar
	Heimakoma (erysipelas)	Algengar
	Húðbeðsbólga	Algengar
	Kokbólga	Algengar
Sýklasótt	Sjaldgæfar	
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	Framrás illkynja æxlismyndunar	Tíðni ekki þekkt
	Framrás æxlismyndunar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð með hita	Mjög algengar
	Blóðleysi	Mjög algengar
	Daufkyrningafæð	Mjög algengar
	Fækkun hvítra blóðkorna/hvítfrumnafæð	Mjög algengar
	Blóðflagnafæð	Mjög algengar
	Prótrómínskortur í blóði	Tíðni ekki þekkt
	Sjálfvakín blóðflagnafæð	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi	Ofnæmi	Algengar
	+Bráðaofnæmisviðbrögð	Tíðni ekki þekkt
	+Ofnæmislost	Tíðni ekki þekkt
Efnaskipti og næring	Minnkuð líkamsþyngd/þyngdartap	Mjög algengar
	Lystarleysi	Mjög algengar
	Æxlislýsuheilkenni	Tíðni ekki þekkt
	Blóðkalíumhækkun	Tíðni ekki þekkt
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Mjög algengar
	Kvíði	Algengar
	Þunglyndi	Algengar
	Óeðlilegar hugsanir	Algengar
Taugakerfi	Skjálfti	Mjög algengar
	Sundl	Mjög algengar
	Höfuðverkur	Mjög algengar
	Náladofi	Mjög algengar
	Bragðtruflanir	Mjög algengar
	Úttaugakvilli	Algengar
	Ofstæling	Algengar
	Svefnhöfgi	Algengar
	Hreyfiglöp (ataxia)	Algengar

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni	
	Lömunarsnertur	Mjög sjaldgæfar	
	Heilabjúgur	Tíðni ekki þekkt	
Augu	Tárubólga	Mjög algengar	
	Aukin táramyndun	Mjög algengar	
	Augþurrkur	Algengar	
	Doppubjúgur	Tíðni ekki þekkt	
	Sjónublæðing	Tíðni ekki þekkt	
		Heyrnarleysi	Sjaldgæfar
Hjarta	¹ Lækkaður blóðþrýstingur	Mjög algengar	
	¹ Hækkaður blóðþrýstingur	Mjög algengar	
	¹ Óreglulegur hjartsláttur	Mjög algengar	
	¹ Hjartsláttarónot	Mjög algengar	
	¹ Hjartaflökt	Mjög algengar	
	Lækkun í útfallsbroti*	Mjög algengar	
	⁺ Hjartabilun	Algengar	
	⁺ Ofanslegils hraðsláttarglöp	Algengar	
	Hjartavöðvakvilli	Algengar	
	Gollurshússvökvi	Sjaldgæfar	
	Hjartalost	Tíðni ekki þekkt	
	Gollurhússbólga	Tíðni ekki þekkt	
	Hægsláttur	Tíðni ekki þekkt	
	Valhoppstaktur	Tíðni ekki þekkt	
	Æðar	Hitakóf	Mjög algengar
⁺ ¹ Lágþrýstingur		Algengar	
Æðavíkkun		Algengar	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	⁺ ¹ Sog- eða blísturshljóð við öndun	Mjög algengar	
	⁺ Mæði	Mjög algengar	
	Hósti	Mjög algengar	
	Blóðnasir	Mjög algengar	
	Nefrennsli	Mjög algengar	
	⁺ Lungnabólga	Algengar	
	Astmi	Algengar	
	Lungnakvilli	Algengar	
	⁺ Fleiðruvökvi	Algengar	
	Bólga í lungum	Mjög sjaldgæfar	
	⁺ Bandvefsmyndun í lungum	Tíðni ekki þekkt	
	⁺ Andnauð	Tíðni ekki þekkt	
	⁺ Öndunarbílun	Tíðni ekki þekkt	
	⁺ Íferðir í lungum	Tíðni ekki þekkt	
	⁺ Bráður lungnabjúgur	Tíðni ekki þekkt	
	⁺ Brátt andnauðarheilkenni	Tíðni ekki þekkt	
	⁺ Berkjukrampi	Tíðni ekki þekkt	
	⁺ Vefildisskortur	Tíðni ekki þekkt	
	⁺ Lækkuð súrefnismettun	Tíðni ekki þekkt	
	Barkakýlisbjúgur	Tíðni ekki þekkt	
	Leguandköf (orthopnoea)	Tíðni ekki þekkt	
	Lungnabjúgur	Tíðni ekki þekkt	
	Millivefslungnasjúkdómur	Tíðni ekki þekkt	
	Meltingarfæri	Niðurgangur	Mjög algengar
		Uppköst	Mjög algengar
		Ógleði	Mjög algengar
¹ Varabólga		Mjög algengar	
Kviðverkur		Mjög algengar	
Meltingartruflanir		Mjög algengar	

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
	Hægðatregða	Mjög algengar
	Munnbólga	Mjög algengar
	Gyllinæð	Algengar
	Munnþurrkur	Algengar
Lifur og gall	Lifrarfrumuskemmd	Algengar
	Lifrabólga	Algengar
	Lifrareymsli	Algengar
	Gula	Mjög sjaldgæfar
	Lifrabilun	Tíðni ekki þekkt
Húð og undirhúð	Hörundsroði	Mjög algengar
	Útbrot	Mjög algengar
	¹ Andlitsbólga	Mjög algengar
	Hárlos	Mjög algengar
	Naglakvilli	Mjög algengar
	Handa- fótaheilkenni	Mjög algengar
	Þrymlabólur	Algengar
	Húðþurrkur	Algengar
	Flekkblæðing	Algengar
	Ofsvitnun	Algengar
	Dröfnuörðubrot	Algengar
	Kláði	Algengar
	Stökkar neglur	Algengar
	Húðbólga	Algengar
	Ofsakláði	Sjaldgæfar
	Ofsabjúgur	Tíðni ekki þekkt
Stoðkerfi og stoðvefur	Liðverkir	Mjög algengar
	¹ Stífleiki í vöðvum	Mjög algengar
	Vöðvaprautir	Mjög algengar
	Liðbólga	Algengar
	Bakverkur	Algengar
	Beinverkir	Algengar
	Vöðvakrampar	Algengar
	Verkur í hálsi	Algengar
	Verkur í útlimum	Algengar
Nýru og þvaggfæri	Nýrnakvilli	Algengar
	Himnunýrnahnoðrabólga	Tíðni ekki þekkt
	Nýrnahnoðrakvilli	Tíðni ekki þekkt
	Nýrnabilun	Tíðni ekki þekkt
Meðganga, sængurlega og burðarmál	Legvatnsbrestur	Tíðni ekki þekkt
	Nýrnavanþroski	Tíðni ekki þekkt
	Lungnavanþroski	Tíðni ekki þekkt
Æxlunarfæri og brjóst	Þroti í brjóstum/brjóstabólga	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi	Mjög algengar
	Verkur fyrir brjósti	Mjög algengar
	Hrollur	Mjög algengar
	Þreyta	Mjög algengar
	Inflúensulík einkenni	Mjög algengar
	Innrennslistengd viðbrögð	Mjög algengar
	Verkur	Mjög algengar
	Sótthiti	Mjög algengar
	Slímhúðarbólga	Mjög algengar
	Útlímabjúgur	Mjög algengar
	Vanlíðan	Algengar
	Bjúgur	Algengar

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Áverkar og eitranir	Mar	Algengar

⁺ Aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar í tengslum við dauðsföll.

¹ Aukaverkanir sem tilkynntar er að stórum hluta í tengslum við innrennslistengd viðbrögð. Tilttekið hlutfall fyrir þessar aukaverkanir er ekki fyrirbyggjandi.

* Kom fram eftir samhliða meðferð með taxan eftir antracyclín meðferð.

Lýsing á ákveðnum aukaverkunum

Vanstarfsemi hjarta

Hjartabilun (congestive heart failure), (NYHA flokkur II-IV) er algeng aukaverkun sem tengist notkun trastuzúmab og hefur verið tengd dauðsföllum. Ummerki og einkenni hjartabilunar, svo sem mæði, mæði í hvíld, aukinn hósti, lungnabjúgur, þriðja hjartahljóð (S3 gallop) eða minnkað útfallsbrot slegils, hafa komið fram hjá sjúklingum sem fengu trastuzúmab (sjá kafla 4.4).

Í 3 lykilrannsóknnum á gjöf trastuzúmabi sem viðbótarmeðferð ásamt krabbameinslyfjameðferð var tíðni hjartakvilla af stigi 3/4 (einkum hjartabilun með einkennum) svipuð hjá sjúklingum sem eingöngu fengu krabbameinslyfjameðferð (þ.e. fengu ekki trastuzúmab) og hjá sjúklingum sem fengu trastuzúmab eftir meðferð með taxani (0,3-0,4%). Tíðnin var hæst hjá sjúklingum sem fengu trastuzúmab samtímis taxani (2,0%). Reynsla er takmörkuð af samhliða gjöf trastuzúmab og lágskammta antracyclína sem formeðferð (neoadjuvant) (sjá kafla 4.4).

Þegar trastuzúmab var gefið eftir lok viðbótarmeðferðar með krabbameinslyfjum sást hjartabilun í NYHA flokki III-IV hjá 0,6% sjúklinga í hópnnum sem fékk meðferð í eitt ár, eftir eftirfylgni með 12 mánaða miðgildislengd. Eftir eftirfylgni með 8 ára miðgildislengd var tíðni alvarlegrar hjartabilunar (NYHA flokkur III & IV) 0,8% og tíðni vægrar vanstarfsemi vinstri slegils, með eða án einkenna 4,6% hjá trastuzúmab 1 árs meðferðarhópnnum í BO16348 rannsókninni.

Afturkræfni alvarlegrar hjartabilunar (skilgreind sem a.m.k. tvær mælingar í röð eftir tilvikið sem sýna LVEF gildi $\geq 50\%$) var greinileg hjá 71,4% sjúklinga sem fengu trastuzúmab. Sýnt var fram á afturkræfni vægrar vanstarfsemi vinstri slegils, með eða án einkenna, hjá 79,5% sjúklinga. U.þ.b. 17% tilvika hjartakvilla komu fram eftir að meðferð með trastuzúmabi lauk.

Í lykilrannsóknnum á langt gengnu krabbameini og trastuzúmabi í æð var tíðni hjartavanstarfsemi á bilinu 9%-12% þegar trastuzúmab var gefið ásamt paclitaxel, samanborið við 1%-4% þegar paclitaxel var gefið eitt sér. Tíðni fyrir einlyfjameðferð var 6%-9%. Hæsta tíðni hjartavanstarfsemi kom fram hjá sjúklingum sem fengu trastuzúmab ásamt anthracyclín/cyclophosphamíð samhliða (27%) og var hún marktækt hærri en fyrir anthracyclín/cyclophosphamíð eitt sér (7%-10%). Í síðari rannsókn með fyrirfram ákveðnu eftirliti með hjartastarfsemi, var tíðni hjartabilunar með einkennum 2,2% hjá sjúklingum sem fengu trastuzúmab og docetaxel, samanborið við 0% hjá sjúklingum sem fengu docetaxel eitt sér. Flestir sjúklinganna (79%) sem fengu hjartavanstarfsemi í þessum rannsóknnum urðu betri eftir hefðbundna meðferð við hjartabilun.

Innrennslisviðbrögð, ofnæmislík viðbrögð og ofnæmi

Áætlað er að u.þ.b. 40% sjúklinga sem meðhöndlaðir eru með trastuzúmabi fái einhvers konar innrennslistengd viðbrögð. Flest þessara viðbragða eru hinsvegar væg til miðlungi alvarleg (NCI-CTC flokkunarkerfi) og koma yfirleitt fram snemma í meðferðinni, þ.e. við fyrsta, annað eða þriðja innrennsli, og tíðni þeirra minnkar við síðari innrennsli. Meðal þessara viðbragða eru hrollur, hiti, mæði, lágþrýstingur, öngljóð, berkjukrampi, hraðsláttur, minnkuð súrefnismettun, andnaud, útbrot, ógleði, uppköst og höfuðverkur (sjá kafla 4.4). Tíðni innrennslistengdra viðbragða af öllum alvarleikastigum, var breytileg milli rannsókna og fór það eftir ábendingum, aðferðum við gagnasöfnun og hvort trastuzúmab var gefið samtímis krabbameinslyfjameðferð eða sem einlyfjameðferð.

Alvarleg bráðaofnæmisviðbrögð sem krefjast tafarlausra inngrípa eru mjög sjaldgæf og koma yfirleitt fram við fyrsta eða annað innrennsli trastuzúmabs (sjá kafla 4.4) og hafa tengst dauðsföllum.

Bráðaofnæmislík viðbrögð hafa sést í einstaka tilvikum.

Eituráhrif á blóð

Daufkyrningafæð með hita, hvítfrumnafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð og daufkyrningafæð voru mjög algengar aukaverkanir. Tíðni prótrombínskorts í blóði er ekki þekkt. Hætta á daufkyrningafæð getur aukist lítillega þegar trastuzúmab er gefið ásamt docetaxeli eftir meðferð með antracýklíni.

Lungnakvillar

Alvarlegar aukaverkanir í lungum koma fram í tengslum við notkun trastuzúmabs og hafa tengst dauðsföllum. Þessar aukaverkanir eru m.a.íferðir í lungum, brátt andnauðarheilkenni, lungnabólga, bólga í lungum (pneumonitits), fleiðruvökvi, andnauð, bráður lungnabjúgur og skert lungnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Upplýsingar um aðgerðir til að lágmarka áhættu sem eru í samræmi við áætlun Evrópusambandsins um áhættustjórnun eru í kafla 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun.

Ónæmingargeta (immunogenicity)

Í rannsókninni á formeðferð eða viðbótarmeðferð við brjóstakrabbameini án meinvarpa (BO22227), með miðgildis lengd eftirfylgni sem var meiri en 70 mánuðir, mynduðu 10,1% (30/296) þeirra sjúklinga sem fengu trastuzúmab í æð mótefni gegn trastuzúmabi. Hlutleysandi mótefni gegn trastuzúmabi greindust í sýnum sem tekin voru eftir upphaf meðferðar hjá 2 af 30 sjúklingum sem fengu trastuzúmab í æð.

Klínískt mikilvægi þessara mótefna er ekki þekkt. Mótefni gegn trastuzúmabi höfðu engin áhrif á lyfjahvörf, virkni (metin sem alger meinafræðileg svörun (pathological Complete Response, [pCR]), lifun án þess að sjúkdómur tæki sig upp að nýju (event-free survival, [EFS])) eða öryggi, metið sem tíðni viðbragða sem tengdust gjöf trastuzúmab til gjafar í æð (administration related reactions (ARRs)).

Engin gögn liggja fyrir um ónæmingargetu við meðferð með trastuzúmabi við krabbameini í maga.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun í klínískum rannsóknum hjá mönnum. Stakir skammtar af trastuzúmabi einu sér sem eru stærra en 10 mg/kg hafa ekki verið gefnir í klínískum rannsóknum. Í klínískri rannsókn á sjúklingum með magakrabbamein með meinvörpum var 10 mg/kg viðhaldsskammtur á þriggja vikna fresti eftir gjöf 8 mg/kg hleðsluskammts rannsakaður. Skammtar að þessu marki þöldust vel.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, einstofna mótefni, ATC flokkur: L01XC03

Ontruzant er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Trastuzúmab er raðbrigða manna IgG1 einstofna mótefni gegn manna húðþekjuvaxtarþáttaviðtaka 2 (HER2). Yfirtjáning á HER2 finnst í 20%-30% brjóstakrabbameina. Rannsóknir á tíðni HER2-jákvæðni hvað varðar magakrabbamein þegar notast var við vefjalitun (IHC) og FISH (fluorescence *in situ* hybridisation) eða CISH (chromogenic *in situ* hybridisation) hafa sýnt að HER2-jákvæðni er mjög breytileg, á bilinu 6,8% til 34,0% hvaða varðar IHC og 7,1% til 42,6% hvað varðar FISH. Rannsóknir benda til þess að hjá þeim sjúklingum með brjóstakrabbamein þar sem æxli tjá mikið af HER2 sé lifun án sjúkdómseinkenna styttri en hjá þeim sjúklingum með æxli sem yfirtjá ekki HER2. Sá hluti viðtakans sem er utan frumuhimnu (ECD, p105) getur losnað út í blóðið og er hægt að mæla hann í sermissýnum.

Verkunarháttur

Trastuzúmab binst með mikilli sækni og sértækni við utanfrumuhluta HER2 viðtakans nálægt frumuhimnunni. Binding trastuzúmabs við HER2 kemur í veg fyrir virkjun HER2 viðtakans og hindrar bindils/ hvata-óháða (ligand independent) boðmiðlun HER2. Fyrir vikið hefur verið sýnt fram á, bæði í *in vitro* mælingu og hjá dýrum, að trastuzúmab hamlar frumuskiptingu æxlisfruma í mönnum sem tjá mikið af HER2. Að auki er trastuzúmab öflugur milliliður mótefnaháðra frumu-milliliða frumudráps (ADCC). *In vitro* hefur verið sýnt fram á að trastuzúmab-milliliðað ADCC beiti sér fremur gegn krabbameinsfrumum með yfirtjáningu af HER2 en krabbameinsfrumum sem ekki tjá mikið af HER2.

Greining HER2 yfirtjáningar eða HER2 genamögnunar

Greining HER2 yfirtjáningar eða HER2 genamögnunar hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein
Trastuzúmab á einungis að nota hjá sjúklingum sem hafa æxli sem yfirtjá HER2 eða hafa HER2 genamögnun sem ákvörðuð er með nákvæmri og gildaðri mæliaðferð. HER2 yfirtjáningu á að mæla með vefjalitun (IHC) á föstum æxlum (sjá kafla 4.4). HER2 genamögnun á að mæla með FISH (fluorescence *in situ* hybridisation) eða CISH (chromogenic *in situ* hybridisation) á föstum æxlum. Sjúklingar eru ákjósanlegir fyrir trastuzúmab meðferð ef þeir yfirtjá HER2 eins og lýst er við stig 3+ skv. IHC eða fá jákvæða FISH eða CISH niðurstöðu.

Til þess að tryggja nákvæmar niðurstöður sem hægt er að fá aftur fram, verður að gera prófunina á sérhæfðum rannsóknarstofum sem geta tryggt vottun prófunaraðferðarinnar.

Ráðlagt stigakerfi til að meta IHC litamynstur er eins og fram kemur í töflu 2:

Tafla 2 Ráðlagt stigakerfi til þess að meta IHC litamynstur í brjóstakrabbameini

Stig	Litamynstur	Mat á yfirtjáningu HER2
0	Enginn litur finnst eða himnulitun kemur fram hjá <10% æxlisfrumna	Neikvætt
1+	Dauf/naumlega merkjanleg himnulitun greinist í >10% æxlisfrumna. Frumurnar litast aðeins á hluta himnunnar	Neikvætt
2+	Væg eða miðlungi mikil heildar himnulitun greinist í >10% æxlisfrumna.	Óvisst
3+	Mikil, alger himnulitun greinist í >10% æxlisfrumna.	Jákvætt

Almennt er FISH álitid jákvætt ef hlutfall fjölda HER2 genaeyntaka í æxlisfrumu á móti fjölda eyntaka af litningi 17 er meira eða sama sem 2, eða ef fleiri en 4 eyntök af HER2 genum finnast í hverri æxlisfrumu ef ekki er notaður samanburður við litning 17.

Almennt er CISH álitid jákvætt ef fleiri en 5 eyntök eru af HER2 geni í hverjum kjarna í meira en 50% æxlisfruma.

Fyrir frekari upplýsingar um framkvæmd mælinga og túlkun þeirra er vísað til fylgiseðla fyrir gildaðar FISH og CISH mæliaðferðir. Opinberar ráðleggingar um HER2 prófanir geta einnig átt við.

Ef aðrar aðferðir eru notaðar til þess að meta HER2 prótein eða genatjáningu á greiningin einungis að fara fram hjá rannsóknarstofum sem veita fullnægjandi fyrsta flokks þjónustu með gilduðum aðferðum. Slíkar aðferðir þurfa augljóslega að vera nákvæmar og nægilega ítarlegar til þess að sýna fram á yfirtjáningu á HER2 og þurfa að geta greint á milli miðlungs (samsvarandi 2+) og mikillar (samsvarandi 3+) yfirtjáningar HER2.

Greining HER2 yfirtjáningar eða HER2 genamögnunar hjá sjúklingum með magakrabbamein
HER2 yfirtjáningu eða HER2 genamögnun á aðeins að ákvarða með nákvæmri og gildaðri mæliaðferð. Vefjalitun (IHC) er ráðlögð sem frumaðferð við prófun og í þeim tilvikum þar sem einnig er þörf á að meta HER2 genamögnun skal nota annaðhvort SISH (silver-enhanced *in situ* hybridization) eða FISH tækni. SISH tækni er þó ráðlögð til að hægt sé að meta æxlið vefja- og formfræðilega samhliða. Til að tryggja að prófunarferli séu gilduð og niðurstöður nákvæmar og endurtakanlegar verður HER2 prófun að fara fram á rannsóknastofu með þjálfuðu starfsfólki. Fara á í hvívetna eftir leiðbeiningum sem fylgja HER2 mæliaðferðum varðandi aðferð við mælingar og túlkun á niðurstöðum.

Í ToGA (BO18255) rannsókninni voru sjúklingar með æxli sem voru annaðhvort IHC3+ eða FISH jákvæð skilgreindir sem HER2 jákvæðir og því með í rannsókninni. Á grundvelli niðurstaðna úr klínískum rannsóknum var ávinning einungis að finna hjá sjúklingum með hæsta stig HER2 prótein yfirtjáningu, skilgreint sem stig 3+ skv. IHC eða stig 2+ skv. IHC og með jákvæða FISH niðurstöðu.

Í rannsókn þar sem bornar voru saman prófunaraðferðir (rannsókn D008548) kom fram hærri gráða samsvörunar (>95%) fyrir SISH og FISH tækni til ákvörðunar á HER2 genamögnun hjá sjúklingum með magakrabbamein.

HER2 yfirtjáningu á að mæla með vefjalitun (IHC) á föstum æxlum. HER2 genamögnun á að mæla með staðbundinni þáttapörun (ISH, *in situ* hybridisation) með annaðhvort SISH eða FISH á föstum æxlum.

Ráðlagt stigakerfi til að meta IHC litamynstur er eins og fram kemur í töflu 3:

Tafla 3 Ráðlagt stigakerfi til þess að meta IHC litamynstur í magakrabbameini

Stig	Sýni úr skurðaðgerð-litamynstur	Vefsýni-litamynstur	Mat á yfirtjáningu HER2
0	Engin virkni eða himnuvirkni í <10% æxlisfrumna	Engin virkni eða himnuvirkni í neinum æxlisfrumum	Neikvætt
1+	Dauf/naumlega merkjanleg himnuvirkni í ≥10% æxlisfrumna. Frumurnar eru aðeins virkar í hluta himnunnar	Æxlisfrumnaþyrping með daufri/naumlega merkjanlegri himnuvirkni, hver svo sem hundraðshluti litaðra æxlisfrumna er	Neikvætt
2+	Veik eða miðlungi mikil, algjör basolateral eða lateral himnuvirkni í ≥10% æxlisfrumna	Æxlisfrumnaþyrping með veikri eða miðlungi mikilli, algjörri basolateral eða lateral himnuvirkni, hver svo sem hundraðshluti litaðra æxlisfrumna er	Óvisst
3+	Mikil, algjör basolateral eða lateral himnuvirkni í ≥10% æxlisfrumna	Æxlisfrumnaþyrping með mikilli, algjörri basolateral eða lateral himnuvirkni, hver svo sem hundraðshluti litaðra æxlisfrumna er	Jákvætt

Almennt er SISH eða FISH álitnið jákvætt ef hlutfall fjölda HER2 genaeyntaka í æxlisfrumu á móti fjölda eintaka af litningi 17 er hærra en eða sama sem 2.

Verkun og öryggi

Brjóstakrabbamein með meinvörpum

Trastuzúmab hefur verið notað í klínískum rannsóknum sem einlyfjameðferð hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum þar sem æxli yfirtjá HER2 og þar sem ein eða fleiri lyfjameðferð hafa ekki borið árangur (trastuzúmab eitt).

Trastuzúmab hefur einnig verið notað í samsetningu með paclitaxeli eða docetaxeli til meðferðar hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið lyfjameðferð gegn brjóstakrabbameini með meinvörpum. Sjúklingar sem áður höfðu fengið viðbótar lyfjameðferð byggða á antracyklíni voru meðhöndlaðir með paclitaxeli (175 mg/m² innrennsli á 3 klukkustundum) með eða án trastuzúmabs. Í lykilorannsókn með docetaxeli (100 mg/m² í innrennsli á 1 klukkustund) með eða án trastuzúmabs höfðu 60% sjúklinganna fengið áður viðbótar lyfjameðferð byggða á antracyklíni. Sjúklingar voru meðhöndlaðir með trastuzúmabi þar til sjúkdómurinn versnaði.

Ekki hefur verið rannsökuð virkni trastuzúmabs í samsetningu með paclitaxeli hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið viðbótar antracyklín áður. Hins vegar hafði trastuzúmab ásamt docetaxeli virkni hjá sjúklingum, hvort sem þeir höfðu áður fengið viðbótar antracyklín eða ekki.

Við prófunaraðferð fyrir yfirtjáningu á HER2 sem er notuð til þess að ákvarða meðferðarhæfni sjúklinga í lykilorannsókn á trastuzúmab einlyfjameðferð og trastuzúmab ásamt paclitaxeli í klínískum rannsóknum var notuð vefjalitun (IHC) til að finna HER2 úr ákveðnum bút úr brjóstaxelínu þar sem notuð voru einstofna nagdýramótefnin CB11 og 4D5. Æxlisvefirnir voru geymdir í formalíni eða Bouins festi (fixative). Þessi klíníska mæling í rannsóknarskyni var framkvæmd í miðlægri rannsóknarstofu og notaður var kvarði 0 til 3+. Sjúklingar flokkaðir með litastig 2+ eða 3+ voru hafðir með en þeir sem höfðu litastig 0 eða 1+ voru útilokaðir. Meira en 70% sjúklinga sem voru prófaðir sýndu 3+ yfirtjáningu. Niðurstöðurnar benda til þess að ávinningur sé meiri meðal sjúklinga með hærra stig HER2 yfirtjáningar (3+).

Aðal rannsóknaraðferðin til þess að ákvarða jákvætt HER2 í lykilorannsókn á docetaxeli, með eða án trastuzúmabs, var vefjalitun. Minnihluti sjúklinga var rannsakaður með því að nota FISH

(fluorescence *in situ* hybridisation). Í þessari rannsókn höfðu 87% sjúklinga sem tóku þátt sjúkdóm sem var IHC3+ og 95% sjúklinga sem tóku þátt höfðu sjúkdóm sem var IHC3+ og/eða FISH-jákvæður.

Vikuleg skömmun fyrir brjóstakrabbamein með meinvörpum

Niðurstöður á virkni úr rannsóknum einlyfjameðferðar og samsettrar meðferðar eru teknar saman í töflu 4:

Tafla 4 Niðurstöður varðandi virkni úr rannsóknum á einlyfjameðferð og samsettri meðferð

Mælibreyta	Einlyfjameðferð	Samsett meðferð			
		Trastuzúmab ásamt paclitaxel ² N=68	Paclitaxel ² N=77	Trastuzúmab ásamt docetaxel ³ N=92	Docetaxel ³ N=94
Svörunarhlutfall (95% öryggismörk)	18% (13-25)	49% (36-61)	17% (9-27)	61% (50-71)	34% (25-45)
Miðgildi svörunarlengdar (mánuðir) (95% öryggismörk)	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)
Miðgildi TTP (mánuðir) (95% öryggismörk)	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)
Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% öryggismörk)	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 = tími að versnun; „ne“ þýðir að ekki var hægt að meta eða ekki var komið að því.

1. Rannsókn H0649g: IHC3+ hlutmengi
2. Rannsókn H0648g: IHC3+ hlutmengi
3. Rannsókn M77001: Fullt greiningarmengi (meðferð áætluð (intent to treat)), 24 mánaða niðurstöður

Samsett meðferð með trastuzúmabi og anastrozólí

Trastuzúmab hefur verið rannsakað í samsetningu með anastrozólí sem fyrsta meðferð hjá sjúklingum eftir tíðahvörf við brjóstakrabbameini með meinvörpum með hárrí HER2 tjáningu sem er hormónajákvætt (þ.e. estrógen-viðtaka (ER) og/eða prógesterón-viðtaka (PR)). Gildi fyrir lifun án versnunar sjúkdóms tvöfaldaðist í hópnum sem fékk trastuzúmab ásamt anastrozólí samanborið við anastrozól (4,8 mánuðir á móti 2,4 mánuðum). Önnur mæligildi sem sýndu framfarir hjá hópnum sem fékk samsetta meðferð voru fyrir heildarsvörun (16,5% á móti 6,7%); klínískt ávinningshlutfall (42,7% á móti 27,9%); tíma að versnun (4,8 mánuðir á móti 2,4 mánuðum). Ekki var hægt að sjá mun á tíma fram að svörun og lengd svörunar á milli þessara hópa. Miðgildi fyrir heildarlifun jókst um 4,6 mánuði hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð. Munurinn var ekki tölfræðilega martækur en hins vegar skipti um helmingur sjúklingana í hópnum sem fékk anastrozól eitt sér yfir á meðferðina sem innihélt einnig trastuzúmab eftir versnun sjúkdómsins.

Þriggja vikna skömmun fyrir brjóstakrabbamein með meinvörpum

Niðurstöður á virkni úr rannsóknum á einlyfjameðferð án samanburðar og samsettri meðferð án samanburðar eru teknar saman í töflu 5:

Tafla 5 Niðurstöður varðandi virkni úr rannsóknum á einlyfjameðferð og samsettri meðferð án samanburðar

Mælibreyta	Einlyfjameðferð		Samsett meðferð	
	Trastuzúmab ¹ N=105	Trastuzúmab ² N=72	Trastuzúmab ásamt paclitaxel ³ N=32	Trastuzúmab ásamt docetaxel ⁴ N=110
Svörunarhlutfall (95% öryggismörk)	24% (15-35)	27% (14-43)	59% (41-76)	73% (63-81)

Mælibreyta	Einlyfjameðferð		Samsett meðferð	
	Trastuzúmab ¹ N=105	Trastuzúmab ² N=72	Trastuzúmab ásamt paclitaxel ³ N=32	Trastuzúmab ásamt docetaxel ⁴ N=110
Miðgildi svörunarlengdar (mánuðir) (á bilinu)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
Miðgildi TTP (mánuðir) (95% öryggismörk)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11-16)
Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% öryggismörk)	ne	ne	ne	47,3 (32-ne)

TTP = tími að versnun; „ne“ þýðir að ekki var hægt að meta eða ekki var komið að því.

1. Rannsókn WO16229: hleðsluskammtur 8 mg/kg, fylgt eftir með 6 mg/kg 3 vikna áætlun
2. Rannsókn MO16982: hleðsluskammtur 6 mg/kg á viku x 3; fylgt eftir með 6 mg/kg 3 vikna áætlun
3. Rannsókn BO15935
4. Rannsókn MO16419

Staðsetning versnunar

Tíðni versnunar í lifur lækkaði marktækt hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með trastuzúmabi og paclitaxel, borið saman við þá sem einungis fengu meðferð með paclitaxeli (21,8% borið saman við 45,7%; $p=0,004$). Fleiri sjúklingum sem fengu meðferð með trastuzúmabi og paclitaxeli versnaði í miðtaugakerfi en þeim sem einungis fengu meðferð með paclitaxeli (12,6% borið saman við 6,5%; $p=0,377$).

Brjóstakrabbamein án meinvarpa (viðbótarmeðferð)

Brjóstakrabbamein án meinvarpa er skilgreint sem fyrsta stigs ífarandi krabbamein í brjósti án meinvarpa. Sem viðbótarmeðferð var trastuzúmab rannsakað í 4 stórum fjölsetra, slembiröðuðum rannsóknum:

- BO16348 rannsóknin var hönnuð til þess að bera eins árs og tveggja ára meðferð með skömmtum á þriggja vikna fresti af trastuzúmabi saman við eftirlit með sjúklingum með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein án meinvarpa eftir skurðaðgerð, viðurkennda lyfjameðferð og geislameðferð (ef við átti). Að auki var tveggja ára meðferð með trastuzúmabi borin saman við eins árs meðferð með trastuzúmabi. Sjúklingum í trastuzúmab hópnum var gefinn hleðsluskammtur í upphafi sem nam 8 mg/kg, fylgt eftir með 6 mg/kg á þriggja vikna fresti í eitt eða tvö ár.
- NSABP B-31 og NCCTG N9831 rannsóknirnar, en niðurstöður þeirra voru greindar sameiginlega, voru hannaðar til þess að rannsaka klínískt notagildi trastuzúmab meðferðar samhliða paclitaxeli eftir AC krabbameinslyfjameðferð, að auki voru áhrif þess að bæta trastuzúmab meðferð við á eftir AC→P krabbameinslyfjameðferð hjá sjúklingum með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein án meinvarpa rannsökuð í NCCTG N9831 rannsókninni.
- BCIRG 006 rannsóknin var hönnuð til þess að rannsaka áhrif trastuzúmab meðferðar samhliða docetaxeli, annaðhvort eftir AC krabbameinslyfjameðferð eða samhliða docetaxeli og carboplatíni hjá sjúklingum með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein án meinvarpa, eftir skurðaðgerð.

Brjóstakrabbamein án meinvarpa í HERA rannsókninni var afmarkað við skurðtækt, fyrsta stigs, ífarandi, kirtilkrabbamein í brjósti, með jákvæða eitla í holhönd eða neikvæða eitla í holhönd ef æxli eru að minnsta kosti 1 cm í þvermál.

Í sameiginlegri greiningu niðurstaðna úr NSABP B-31 og NCCTG N9831 rannsóknunum var brjóstakrabbamein án meinvarpa afmarkað við konur með skurðtækt brjóstakrabbamein með

mikilli áhættu, skilgreint sem HER2-jákvætt og með jákvæða eitla í holhönd eða sem HER2-jákvætt með neikvæða eitla í holhönd og einkenni mikillar áhættu (æxlisstærð >1 cm og ER-neikvætt eða æxlisstærð >2 cm, óháð hormónastöðu).

Í BCIRG 006 rannsókninni var HER2-jákvætt brjóstakrabbamein án meinvarpa skilgreint sem annaðhvort sjúklingar með jákvæða eitla eða sjúklingar með neikvæða eitla en í mikilli áhættu, með neikvæða (pN0) eitlastöðu og a.m.k. 1 eftirtalinn þátta: æxlisstærð meiri en 2 cm, estrógen viðtaka og prógesteron viðtaka neikvætt, vefjafræðileg og/eða kjarnastigun 2-3, eða aldur <35 ára).

Niðurstöður á virkni úr BO16348 rannsókninni, eftir eftirfylgni að miðgildislengd 12 mánuðir* og 8 ár** koma fram í töflu 6:

Tafla 6 Niðurstöður varðandi virkni úr BO16348 rannsókninni

Mælibreyta	Eftirfylgni að miðgildislengd 12 mánuðir*		Eftirfylgni að miðgildislengd 8 ár**	
	Eftirlit N=1693	Trastuzúmab 1 ár N=1693	Eftirlit N=1697***	Trastuzúmab 1 ár N=1702***
Lifun án sjúkdóms - Fjöldi sjúklinga með tilvik - Fjöldi sjúklinga án tilviks P-gildi borið saman við eftirlit Áhættuhlutfall borið saman við eftirlit	219 (12,9%) 1474 (87,1%)	127 (7,5%) 1566 (92,5%)	570 (33,6%) 1127 (66,4%)	471 (27,7%) 1231 (72,3%)
	<0,0001 0,54		<0,0001 0,76	
Lifun án endurkomu sjúkdóms - Fjöldi sjúklinga með tilvik - Fjöldi sjúklinga án tilviks P-gildi borið saman við eftirlit Áhættuhlutfall borið saman við eftirlit	208 (12,3%) 1485 (87,7%)	113 (6,7%) 1580 (93,3%)	506 (29,8%) 1191 (70,2%)	399 (23,4%) 1303 (76,6%)
	<0,0001 0,51		<0,0001 0,73	
Lifun án meinvarpa - Fjöldi sjúklinga með tilvik - Fjöldi sjúklinga án tilviks P-gildi borið saman við eftirlit Áhættuhlutfall borið saman við eftirlit	184 (10,9%) 1508 (89,1%)	99 (5,8%) 1594 (94,6%)	488 (28,8%) 1209 (71,2%)	399 (23,4%) 1303 (76,6%)
	<0,0001 0,50		<0,0001 0,76	
Heildarlifun (andlát) - Fjöldi sjúklinga með tilvik - Fjöldi sjúklinga án tilviks P-gildi borið saman við eftirlit Áhættuhlutfall borið saman við eftirlit	40 (2,4%) 1653 (97,6%)	31 (1,8%) 1662 (98,2%)	350 (20,6%) 1347 (79,4%)	278 (16,3%) 1424 (83,7%)
	0,24 0,75		0,0005 0,76	

* Sameiginlega aðalmælibreytan lifun án sjúkdóms eftir 1 ár, borið saman við eftirlit, náði fyrir fram skilgreindum tölfræðilegum mörkum

** Lokagreining (þ.m.t. víxlun 52% sjúklinga úr hópnum sem var undir eftirliti yfir í hópinn sem fékk trastuzúmab)

*** Misræmi er í heildarfjölda vegna lítills fjölda sjúklinga sem var slembiraðað eftir lokadagsetningu fyrir greiningu á eftirfylgni að miðgildislengd 12 mánuðir

Niðurstöður varðandi virkni úr áfangagreiningu á virkni náðu fyrir fram skilgreindum tölfræðilegum mörkum fyrir samanburð á 1 árs meðferð með trastuzúmabi og eingöngu eftirliti. Eftir eftirfylgni að miðgildislengd 12 mánuðir var áhættuhlutfall fyrir lifun án sjúkdóms 0,54 (95% öryggismörk 0,44; 0,67), sem sýnir afgerandi ávinning sem nemur 7,6 af hundraði (85,8% á móti 78,2%) hvað varðar lifun án sjúkdóms í 2 ár, trastuzúmab hópnum í hag.

Lokagreining var framkvæmd eftir eftirfylgni að miðgildislengd 8 ár og sýndi hún að meðferð með trastuzúmabi í 1 ár tengist 24% minnkun á áhættu, borið saman við eftirlit eingöngu (áhættuhlutfall=0,76; 95% öryggismörk 0,67; 0,86). Það sýnir afgerandi ávinning sem nemur 6,4 af hundraði hvað varðar lifun án sjúkdóms í 8 ár, trastuzúmab hópnum í hag.

Í lokagreiningunni kom ekki í ljós ávinningur af því að lengja meðferð með trastuzúmabi í tvö ár, umframmeðferð í 1 ár [áhættuhlutfall fyrir lifun án sjúkdóms hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla, fyrir 2 ár borið saman við 1 ár=0,99 (95% öryggismörk: 0,87; 1,13), p-gildi=0,90 og áhættuhlutfall fyrir heildarlifun=0,98 (0,83; 1,15); p-gildi=0,78]. Tíðni hjartavanstarfsemi án einkenna var aukin hjá hópnum sem fékk meðferð í 2 ár (8,1%, borið saman við 4,6% hjá hópnum sem fékk meðferð í 1 ár). Fleiri sjúklingar fengu a.m.k. eina 3. eða 4. stigs aukaverkun í hópnum sem fékk meðferð í 2 ár (20,4%) en í hópnum sem fékk meðferð í 1 ár (16,3%).

Í NSABP B-31 og NCCTG N9831 rannsóknunum var trastuzúmab gefið samhliða paclitaxeli, eftir AC krabbameinslyfjameðferð.

Doxorúbicín og cýklófosfamíð voru gefin samtímis sem hér segir:

- doxorúbicín með inndælingu í bláæð, 60 mg/m², 4 lotur á 3 vikna fresti.
- cýklófosfamíð í bláæð, 600 mg/m² á 30 mínútum, 4 lotur á 3 vikna fresti.

Paclitaxel var gefið ásamt trastuzúmabi sem hér segir:

- paclitaxel í bláæð – 80 mg/m² sem samfelld innrennsli í bláæð, gefið vikulega í 12 vikur.
- eða
- paclitaxel í bláæð – 175 mg/m² sem samfelld innrennsli í bláæð, gefið á 3 vikna fresti í 4 lotum (á fyrsta degi hvorrar lotu).

Niðurstöður varðandi virkni, úr sameiginlegri greiningu NSABP B-31 og NCCTG 9831 rannsókna á þeim tíma sem endanleg greining var gerð á lifun án sjúkdóms*, eru dregnar saman í töflu 7. Miðgildislengd eftirfylgni var 1,8 ár fyrir sjúklinga í AC→P hóp og 2,0 ár fyrir sjúklinga í AC→PH hóp:

Tafla 7 Samantekt á niðurstöðum varðandi virkni úr sameiginlegri greiningu NSABP B-31 og NCCTG 9831 rannsókna á þeim tíma sem endanleg greining var gerð á lifun án sjúkdóms*

Mælibreyta	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Áhættuhlutfall á móti AC→P (95% CI) p-gildi
Lifun án sjúkdóms Fjöldi sjúklinga með tilvik (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p<0,0001
Endurkoma meinvarpa Fjöldi sjúklinga með sjúkdómstilvik	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p<0,0001
Dauðsföll (heildarlifun): Fjöldi sjúklinga með sjúkdómstilvik	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p=0,014**

A: doxorúbicín; C: cýklófosfamíð; P: paclitaxel; H: trastuzúmab

* Eftir eftirfylgni að miðgildislengd 1,8 ár fyrir sjúklinga í AC→P hópnum og 2,0 ár fyrir sjúklinga í AC→PH hópnum

** p-gildi fyrir heildarlifun fór ekki yfir fyrir fram skilgreind tölfræðileg mörk fyrir samanburð á AC→PH og AC→P

Fyrir aðalendapunkt, lifun án sjúkdóms, olli viðbót trastuzúmabs við meðferð með paclitaxeli 52% minnkun á hættu á endurkomu sjúkdóms. Áhættuhlutfallið samsvarar raunhækkun um

11,8 prósentustig (87,2% á móti 75,4%) í 3 ára lifun án sjúkdóms, AC→PH (trastuzúmab) hópnum í vil.

Greining á lifun án sjúkdóms, við uppfærslu niðurstaðna varðandi öryggi eftir eftirfylgni að miðgildislengd 3,5-3,8 ár, staðfesti þá stærðargráðu ávinnings sem sást í lokagreiningu á lifun án sjúkdóms. Þrátt fyrir að skipt hafi verið yfir í trastuzúmab í samanburðarhópnum olli viðbót trastuzúmab við meðferð með paclitaxeli 52% minnkun á hættu á endurupptöku sjúkdóms. Viðbót trastuzúmab við meðferð með paclitaxeli olli einnig 37% minnkun á dánarlíkum.

Fyrir fram ákveðin lokagreining á heildarlifun úr sameiginlegri greiningu NSABP B-31 og NCCTG N9831 rannsóknanna var gerð þegar 707 dauðsföll höfðu orðið (miðgildislengd eftirfylgni 8,3 ár fyrir sjúklinga í AC→PH hópnum). Meðferð með AC→PH leiddi til tölfræðilega marktæks ávinnings í heildarlifun borið saman við AC→P (lagskipt áhættuhlutfall=0,64; 95% öryggismörk [0,55; 0,74]; logrank p-gildi <0,0001). Eftir 8 ár var lifunartíðni metin 86,9% í AC→PH hópnum og 79,4% í AC→P hópnum, sem er heildarávinningur sem nemur 7,4% (95% öryggismörk 4,9%; 10,0%).

Niðurstöður úr lokagreiningu á heildarlifun úr sameiginlegri greiningu NSABP B-31 og NCCTG N9831 rannsóknanna eru teknar saman í töflu 8 hér fyrir neðan:

Tafla 8 Lokagreining á heildarlifun úr sameiginlegri greiningu NSABP B-31 og NCCTG N9831 rannsóknanna

Mælibreyta	AC→P (N=2032)	AC→PH (N=2031)	p-gildi fyrir samanburð við AC→P	Áhættuhlutfall fyrir samanburð við AC→P (95% CI)
Dauðsföll (heildarlifun): Fjöldi sjúklinga með tilvik (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	<0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

A: doxorubicín; C: cýklófosfamíð; P: paclitaxel; H: trastuzúmab

Greining á lifun án sjúkdóms var framkvæmd við lokagreiningu á heildarlifun úr samanlagðri greiningu á rannsóknnum um NSABP B-31 og NCCTG N9831. Uppfærðar rannsóknarniðurstöður á lifun án sjúkdóms (lagskipt áhættuhlutfall= 0,61; 95% öryggismörk [0,54, 0,69]) sýndu svipaðan ávinning á lifun án sjúkdóms í samanburði við upphaflegu greininguna á lifun án sjúkdóms, þrátt fyrir að 24,8% sjúklinga í AC→P hópnum hafi færst yfir í trastuzúmab hóp. Eftir 8 ár var lifunartíðni án sjúkdóms metin 77,2% (95% öryggishlutfall: 75,4; 79,1) í AC→PH hópnum, sem er heildarávinningur sem nemur 11,8% í samanburði við AC→P hópinn.

Í BCIRG 006 rannsókninni var trastuzúmab gefið annaðhvort samhliða docetaxeli, eftir AC krabbameinslyfjameðferð (AC→DH) eða samhliða docetaxeli og carbóplatíni (DCarbH).

Docetaxel var gefið sem hér segir:

- docetaxel í bláæð – 100 mg/m² sem innrennsli í bláæð á 1 klukkustund, gefið á 3 vikna fresti í 4 lotum (á 2. degi fyrstu docetaxel lotu, síðan á 1. degi í síðari lotum)

eða

- docetaxel í bláæð – 75 mg/m² sem innrennsli í bláæð á 1 klukkustund, gefið á 3 vikna fresti í 6 lotum (á 2. degi fyrstu lotu, síðan á 1. degi í síðari lotum)

sem fylgt var eftir af:

- carbóplatín – markgildi AUC = 6 mg/ml/mín, gefið með innrennsli í bláæð á 30-60 mínútum, endurtekið á 3 vikna fresti, alls sex lotur

Trastuzúmab var gefið vikulega ásamt krabbameinslyfjameðferð og síðan á þriggja vikna fresti, alls í 52 vikur.

Niðurstöður varðandi virkni úr BCIRG 006 rannsókninni eru teknar saman í töflum 9 og 10. Miðgildislengd eftirfylgni var 2,9 ár í AC→D hópnum og 3,0 ár í AC→DH og DCarbH hópnum.

Tafla 9 Yfirlit yfir niðurstöður varðandi virkni í BCIRG 006 rannsókninni AC→D versus AC→DH

Mælibreyta	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Áhættuhlutfall á móti AC→D (95% CI) p-gildi
Lifun án sjúkdóms Fjöldi sjúklinga með sjúkdómstilvik	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p<0,0001
Endurkoma meinvarpa Fjöldi sjúklinga með sjúkdómstilvik	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p<0,0001
Dauðsföll (heildarlifun) Fjöldi sjúklinga með sjúkdómstilvik	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p=0,0024

AC→D = doxórubicín ásamt cýklófosfamíði, fylgt eftir af docetaxeli; AC→DH = doxórubicín ásamt cýklófosfamíði, fylgt eftir af docetaxeli ásamt trastúzumabi; CI = öryggismörk

Tafla 10 Yfirlit yfir niðurstöður varðandi virkni í BCIRG 006 rannsókninni AC→D á móti DCarbH

Mælibreyta	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	Áhættuhlutfall á móti AC→D (95% CI)
Lifun án sjúkdóms Fjöldi sjúklinga með sjúkdómstilvik	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p=0,0003
Endurkoma meinvarpa Fjöldi sjúklinga með sjúkdómstilvik	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p=0,0008
Dauðsföll (heildarlifun) Fjöldi sjúklinga með sjúkdómstilvik	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p=0,0182

AC→D = doxórubicín ásamt cýklófosfamíði, fylgt eftir af docetaxeli; DCarbH = docetaxel, carbóplatín og trastúzumab; CI = öryggismörk

Fyrir aðalendapunkt í BCIRG 006 rannsókninni, lifun án sjúkdóms, samsvarar áhættuhlutfallið raunhækkun um 5,8 prósentustig (86,7% á móti 80,9%) í 3 ára lifun án sjúkdóms, AC→DH (trastúzumab) hópnum í vil og um 4,6 prósentustig (85,5% á móti 80,9%) DCarbH (trastúzumab) hópnum í vil, borið saman við AC→D.

Í BCIRG 006 rannsókninni höfðu 213 af 1075 sjúklingum í DCarbH (TCH) hópnum, 221 af 1074 sjúklingum í AC→DH (AC→TH) hópnum og 217 af 1073 sjúklingum í AC→D (AC→T) hópnum Karnofsky færnistig ≤90 (annaðhvort 80 eða 90). Enginn ávinningur varðandi lifun án sjúkdóms sást hjá þessum undirhópi sjúklinga (áhættuhlutfall = 1,16, 95% CI [0,73; 1,83] fyrir DCarbH (TCH) borið saman við AC→D (AC→T); áhættuhlutfall 0,97, 95% CI [0,60, 1,55] fyrir AC→DH (AC→TH) borið saman við AC→D).

Að auki var gerð könnunargreining á niðurstöðum úr tengdu klínísku rannsóknunum NSABP B-31/NCCTG N9831* og BCIRG006 sem tekur saman tilfelli um lifun án sjúkdóms og hjartatilfelli með einkennum, niðurstöður er að finna í töflu 11:

Tafla 11 Niðurstöður sameiginlegrar könnunargreiningar á klínísku rannsóknunum NSABP B-31/NCCTG N9831* og BCIRG006 þar sem tekin eru saman tilfelli um lifun án sjúkdóms og hjartatilfelli með einkennum

	AC→PH (á móti AC→P) (NSABP B-31 og NCCTG N9831)*	AC→DH (á móti AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (á móti AC→D) (BCIRG 006)
Aðalgreining á verkun DFS áhættuhlutfall (95% öryggismörk) p-gildi	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
Greining á langtíma eftirfylgni með verkun** DFS áhættuhlutfall (95% öryggismörk) p-gildi	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
Könnunargreining með lifun án sjúkdóms og hjartatilfelli með einkennum Langtíma eftirfylgni** Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: doxorúbicín; C: cýklófosfamíð; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatín; H: trastuzúmab
CI= öryggismörk

* Á þeim tíma sem endanleg greining var gerð á lifun án sjúkdóms. Miðgildislengd eftirfylgni var 1,8 ár fyrir sjúklinga í AC→P hópnum og 2,0 ár fyrir sjúklinga í AC→PH hópnum

**Miðgildi fyrir langtíma eftirfylgni á sameiginlegri greiningu á klínískum rannsóknum var 8,3 ár (á bilinu: 0,1 til 12,1) fyrir AC→PH hópinn og 7,9 ár (á bilinu: 0,0 til 12,2) fyrir AC→P hópinn. Miðgildi fyrir langtíma eftirfylgni fyrir BCIRG 006 rannsóknina var 10,3 ár bæði í AC→D hópi (á bilinu: 0,0 til 12,6) og DcarbH hópi (á bilinu: 0,0 til 13,1) og var 10,4 ár (á bilinu: 0,0 til 12,7) í AC→DH hópnum

Brjóstakrabbamein án meinvarpa (formeðferð-viðbótarmeðferð)

Enn sem komið er eru engar tiltækar niðurstöður sem bera saman verkun trastuzúmabs ásamt krabbameinslyfjameðferð sem viðbótarmeðferð og trastuzúmabs ásamt krabbameinslyfjameðferð í formeðferð/viðbótarmeðferð.

MO16432 rannsóknin beindist að formeðferð og viðbótarmeðferð og var slembiröðuð fjölsetra rannsókn, hönnuð til að rannsaka klíníska verkun samtímis gjafar trastuzúmabs og formeðferðar sem innihélt bæði antracyklín og taxan fylgt eftir með viðbótarmeðferð með trastuzúmabi í allt að 1 árs samtals meðferðarlengd. Inn í rannsóknina voru teknir sjúklingar með nýlega greint staðbundið langt gengið brjóstakrabbamein (Stig III) eða brjóstakrabbamein með bólgu án meinvarpa. Sjúklingum með HER2+ æxli var slembiraðað til að fá annaðhvort formeðferð ásamt formeðferð og viðbótarmeðferð með trastuzúmabi, eða eingöngu forlyfjameðferð.

Í MO16432 rannsókninni var trastuzúmab (8 mg/kg hleðsluskammtur, fylgt eftir með 6 mg/kg viðhaldsskammti á 3ja vikna fresti) gefið ásamt 10 lotum af formeðferð með krabbameinslyfjum.

Lyfjagjöf var sem hér segir:

- Doxorúbicín 60 mg/m² ásamt paclitaxel 150 mg/m² gefið í 3 lotur með 3 vikna millibili, sem var fylgt eftir með
 - Paclitaxel 175 mg/m² gefið í 4 lotur með 3 vikna millibili,

sem fylgt var eftir með:

- CMF á degi 1 og 8 í 3 lotur með 4 vikna millibili

sem eftir skurðaðgerð var fylgt eftir með

- meðferðarlotum af viðbótarmeðferð með trastuzúmabi (bætt við til að ljúka 1 árs meðferð)

Niðurstöður MO16432 rannsóknarinnar varðandi virkni eru teknar saman í töflu 12. Miðgildislengd eftirfylgni í hópnunum sem fékk trastuzúmab var 3,8 ár.

Tafla 12 Niðurstöður varðandi virkni úr MO16432 rannsókninni

Mælibreyta	Krabbameinslyf + trastuzúmab (n=115)	Eingöngu krabbameinslyf (n=116)	
Lifun án sjúkdómstilvika			Áhættuhlutfall (95% öryggismörk) 0,65 (0,44; 0,96) p=0,0275
Fjöldi sjúklinga með sjúkdómstilvik	46	59	
Heildarhlutfall meinafræðilegrar svörunar* (95% öryggismörk)	40% (31,0; 49,6)	20,7% (13,7; 29,2)	p=0,0014
Heildarlifun			Áhættuhlutfall (95% öryggismörk) 0,59 (0,35; 1,02) p=0,0555
Fjöldi sjúklinga með sjúkdómstilvik	22	33	

* Skilgreint sem ekkert ífarandi krabbamein í eitlum í brjósti eða hólhönd

Áætlaður var 13 prósentustiga (65% borið saman við 52%) ávinningur trastuzúmabi í vil varðandi 3ja ára lifun án sjúkdómstilvika.

Magakrabbamein með meinvörpum

Trastuzúmab hefur verið rannsakað í einni slembiraðaðri, opinni fasa III rannsókn ToGA (BO18255) ásamt krabbameinslyfjameðferð á móti krabbameinslyfjameðferð einni sér.

Krabbameinslyfjameðferð var gefin sem hér segir:

- capecitabín – 1000 mg/m² til inntöku tvisvar á dag í 14 daga á 3 vikna fresti í 6 lotum (frá kvöldi 1. dags til morguns 15. dags í hverri lotu)

eða

- 5-flúorouracíl í bláæð – 800 mg/m²/dag sem samfelld innrennsli í bláæð í 5 daga, gefið á 3 vikna fresti í 6 lotum (á 1. degi til 5. dags í hverri lotu)

Með hvoru um sig var gefið:

- cisplatín – 80 mg/m² á 3 vikna fresti í 6 lotum á 1. degi hvern lotu.

Yfirlit yfir virkniniðurstöður úr BO18225 rannsókninni er að finna í töflu 13:

Tafla 13 Niðurstöður varðandi virkni úr BO18225 rannsókninni

Mælibreyta	FP N=290	FP +H N=294	Áhættuhlutfall (95% bil milli vikmarka)	p-gildi
Heildarlifun, miðgildismánuðir	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Lifun án versnunar, miðgildismánuðir	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Tími fram að versnun sjúkdóms, miðgildismánuðir	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
Heildarsvörunarhlutfall, %	34,5%	47,3%	1.70 ^a (1,22; 2,38)	0,0017
Tímalengd svörunar, miðgildismánuðir	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	<0,0001

FP + H: flúorópýrimidín/cisplatín + trastuzúmab

FP: flúorópýrimidín/cisplatín

^a Líkindahlutfall

Til þátttöku í rannsókninni voru skráðir sjúklingar sem höfðu ekki áður fengið meðferð við HER2-jákvæðu, óskurðtæku kirtilkrabbameini í maga eða á mótum maga og vélinda, sem var langt gengið staðbundið eða þrálátt og/eða með meinvörpum og ekki móttækilegt fyrir lækningarlegri meðferð. Aðalendapunktur var heildarlifun sem skilgreind var sem tíminn frá dagsetningu slembiröðunar fram að andláti af hvaða orsök sem var. Þegar greiningin var gerð höfðu dáið samtals 349 sjúklingar sem hafði verið slembiraðað; 182 sjúklingar (62,8%) í samanburðarhópi og 167 sjúklingar (56,8%) í meðferðarhópi. Meirihluti dauðsfalla stafaði af atvikum í tengslum við undirliggjandi krabbameinið.

Frekari greiningar á undirhópum gefa til kynna að jákvæð meðferðaráhrif takmarkast við markæxli með hærri gildi HER2 próteins (IHC2+/FISH+ eða IHC3+). Miðgildis heildarlifun hópsins með mikla HER2 tjáningu var 11,8 mánuðir á móti 16 mánuðum, áhættuhlutfall 0,65 (95% CI 0,51-0,83) og miðgildislifun án versunar sjúkdóms var 5,5 mánuðir á móti 7,6 mánuðum, áhættuhlutfall 0,64 (95% CI 0,51-0,79) hjá hópnum á flúorópýrímidíni samanborið við þá sem fengu flúorópýrímidín+trastuzúmab. Hvað varðar heildarlifun var áhættuhlutfallið 0,75 (95% bil milli vikmarka 0,51-1,11) hjá hópnum á IHC2+/FISH+ og áhættuhlutfallið var 0,58 (95% CI 0,41-0,81) hjá IHC3+/FISH+ hópnum.

Í könnunargreiningu á undirhópum sem gerð var á ToGA (BO18255) rannsókninni var ekki sýnilegur neinn ávinningur á heildarlifun af því að bæta trastuzúmabi við hjá sjúklingum með sjúkdóm sem var ECOG PS 2 við grunnlínu [HR 0,96 (95% CI 0,51-1,79)], ekki mælanlegur [HR 1,78 (95% CI 0,87-3,66)] og langt genginn staðbundið [HR 1,20 (95% CI 0,29-4,97)].

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknnum á trastuzúmabi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við brjóst- og magakrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf trastuzúmabs voru metin með greiningu á þýðislíkani fyrir lyfjahvörf þar sem notið voru samsöfnuð gögn frá 1.582 einstaklingum, þ.m.t. sjúklingum með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum (metastatic breast cancer, MBC), brjóstakrabbamein án meinvarpa (early breast cancer, EBC), langt gengið magakrabbamein (advanced gastric cancer, AGC) eða aðrar tegundir krabbameina, auk heilbrigðra sjálfboðaliða, sem fengu trastuzúmab í æð í 18 I., II. og III. stigs rannsóknnum. Tveggja hólfa líkan með samhlíða línulegu og ólínulegu brotthvarfi úr miðlæga hólfinu lýsti ferli þéttni trastuzúmabs með tíma. Vegna ólínulegs brotthvarfs jókst heildarúthreinsun með minnkandi þéttni. Því er ekki hægt að ákvarða fast gildi fyrir helmingunartíma trastuzúmabs. Helmingunartíminn ($t_{1/2}$) minnkar með minnkandi þéttni innan hvers skammtabils (sjá töflu 16). Lyfjahvarfabreytur (t.d. úthreinsun (clearance, CL) og dreifingarrúmmál innhólfs (central compartment volume, V_c) og spáð útsetning fyrir þýðið við jafnvægi (C_{min} , C_{max} og AUC) voru svipaðar hjá sjúklingum með MBC og EBC. Línuleg úthreinsun var 0,136 l/dag fyrir MBC, 0,112 l/dag fyrir EBC og 0,176 l/dag fyrir AGC. Breytur fyrir ólínulegt brotthvarf voru 8,81 mg/dag fyrir hámarkshraða brotthvarfs (V_{max}) og 8,92 µg/ml fyrir Michaelis-Menten fasta (K_m) hjá sjúklingum með MBC, EBC og AGC. Rúmmál miðlæga hólfsins var 2,62 l hjá sjúklingum með MBC og EBC en 3,63 l hjá sjúklingum með AGC. Auk upprunalegrar æxlisgerðar voru líkamsþyngd og þéttni aspartat amínótransferasa og albúmíns í sermi greind sem tölfræðilega marktækar skýribreytur (covariates) sem hefðu áhrif á útsetningu fyrir trastuzúmabi, í endanlegu þýðislíkani fyrir lyfjahvörf. Stærðargráða áhrifa þessara skýribreyta á útsetningu fyrir trastuzúmabi bendir þó til þess að ólíklegt sé að þær hafi áhrif á þéttni trastuzúmabs sem skipta máli klínískt.

Spáð útsetningargildi fyrir þýðið (miðgildi með 5. - 95. hundraðshlutabili (percentile)) og lyfjahvarfabreytur (C_{max} og C_{min}) við þéttni sem skiptir máli klínískt hjá sjúklingum með MBC, EBC og AGC sem fá meðferð samkvæmt samþykktum vikulegum og þriðju hverju viku skömmtunaráætlunum eru sýnd í töflu 14 (meðferðarlota 1), töflu 15 (við jafnvægi) og töflu 16 (lyfjahvarfabreytur) hér fyrir neðan.

Tafla 14 Spáð þýðisgildi fyrir útsetningu í meðferðarlotu 1 (miðgildi með 5. - 95. hundraðshlutabili) hjá sjúklingum með MBC, EBC og AGC sem fá trastuzúmað í æð samkvæmt mismunandi skömmtunaráætlunum

Skömmtunaráætlun	Upprunaleg æxlisgerð	N	C _{min} (µg/ml)	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-21dagar} (µg.dag/ml)
8mg/kg + 6mg/kg á þriðju hverju viku	MBC	805	28,7 (2,9-46,3)	182 (134-280)	1376 (728-1998)
	EBC	390	30,9 (18,7-45,5)	176 (127-227)	1390 (1039-1895)
	AGC	274	23,1 (6,1-50,3)	132 (84,2-225)	1109 (588-1938)
4mg/kg + 2mg/kg vikulega	MBC	805	37,4 (8,7-58,9)	76,5 (49,4-114)	1073 (597-1584)
	EBC	390	38,9 (25,3-58,8)	76,0 (54,7-104)	1074 (783-1502)

Tafla 15 Spáð þýðisgildi fyrir útsetningu við jafnvægi (miðgildi með 5. - 95. hundraðshlutabili) hjá sjúklingum með MBC, EBC og AGC sem fá trastuzúmað í æð samkvæmt mismunandi skömmtunaráætlunum

Skömmtunaráætlun	Upprunaleg æxlisgerð	N	C _{min,ss} * (µg/ml)	C _{max,ss} ** (µg/ml)	AUC _{ss, 0-21 dagar} (µg.dag/ml)	Tími að jafnvægi*** (vika)
8mg/kg + 6mg/kg á þriggja vikna fresti	MBC	805	44,2 (1,8-85,4)	179 (123-266)	1736 (618-2756)	12
	EBC	390	53,8 (28,7-85,8)	184 (134-247)	1927 (1332-2771)	15
	AGC	274	32,9 (6,1-88,9)	131 (72,5-251)	1338 (557-2875)	9
4mg/kg + 2mg/kg vikulega	MBC	805	63,1 (11,7-107)	107 (54,2-164)	1710 (581-2715)	12
	EBC	390	72 ,6 (46-109)	115 (82,6-160)	1893 (1309-2734)	14

*C_{min,ss} – C_{min} við jafnvægi

**C_{max,ss} = C_{max} við jafnvægi

*** tími að 90% af jafnvægisgildi

Tafla 16 Spáð þýðisgildi fyrir lyfjahvarfabreytur við jafnvægi hjá sjúklingum með MBC, EBC og AGC sem fá trastuzúmað í æð samkvæmt mismunandi skömmtunaráætlunum

Skömmtunaráætlun	Upprunaleg æxlisgerð	N	Heildar CL bil frá C _{max,ss} til C _{min,ss} (l/dag)	t _{1/2} bil frá C _{max,ss} til C _{min,ss} (dagar)
8mg/kg + 6mg/kg á þriggja vikna fresti	MBC	805	0,183-0,302	15,1-23,3
	EBC	390	0,158-0,253	17,5-26,6
	AGC	274	0,189-0,337	12,6-20,6
4mg/kg + 2mg/kg vikulega	MBC	805	0,213-0,259	17,2-20,4
	EBC	390	0,184-0,221	19,7-23,2

Útskolun trastuzúmaðs

Útskolunartími trastuzúmaðs var metinn með þýðislíkani fyrir lyfjahvörf eftir gjöf lyfsins í æð vikulega eða á þriggja vikna fresti. Niðurstöður hermunarinnar benda til þess að a.m.k. 95% sjúklinganna muni ná þéttni <1 µg/ml (u.þ.b. 3% af spáðu C_{min,ss}-gildi fyrir þýðið, eða u.þ.b. 97% útskolun) eftir 7 mánuði.

HER2 ECD sem losna út í blóðrásina

Könnunargreining á skýribreytum, sem upplýsingar lágu aðeins fyrir um hjá undirhópi sjúklinga, benti til þess að hjá þeim sjúklingum þar sem meira af HER2-ECD losnaði út í blóðrásina væri ólínuleg úthreinsun hraðari (lægra K_m) (P<0,001). Fylgni var milli magns mótefnavaka sem losnaði út

í blóðrásina og gilda SGOT/ASAT; hugsanlegt er að skýra megi hluta áhrifa mótefnavaka sem losnaði út í blóðrásina á úthreinsun með gildum SGOT/ASAT.

Við upphaf rannsóknar var magn HER2-ECD sem losnaði hjá sjúklingum með MGC sambærilegt við það magn sem losnaði hjá sjúklingum með MBC og EBC og ekki komu fram nein augljós áhrif á útskilnað trastuzúmabs.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engin merki bráðrar eða fjölskammtaháðrar eitrunar komu fram í rannsóknum sem stóðu í allt að sex mánuði. Ekki komu heldur fram merki um eiturráhrif á æxlun í rannsóknum á vansköpunaráhrifum, frjósemi kvenna eða gulbúseitrun/fylgjuflutningi seint á meðgöngu. Trastuzúmab hefur ekki eiturráhrif á erfðaefni. Rannsókn á trehalósa, aðalhljálparefnis lyfjaformsins sýndi ekki nein eiturráhrif.

Ekki hafa verið gerðar langtíma rannsóknir hjá dýrum til að komast að því hvort trastuzúmab hafi krabbameinsvaldandi áhrif eða til þess að ákvarða áhrif þess á frjósemi karla.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

L-histidín hýdróklóríð mónóhýdrat
L-histidín
α,α-trehalosi díhýdrat
pólýsorbat 20

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda lyfinu saman við né þynna það með öðrum lyfjum en þeim sem nefnd eru í kafla 6.6.

Ekki má þynna þetta lyf með glúkósalausnum þar sem þær valda samsöfnun próteina.

6.3 Geymsluþol

Órofin hettuglós: 4 ár.

Blöndun og þynning að viðhafðri smitgát:

Eftir blöndum með sæfðu vatni fyrir stungulyf að viðhafðri smitgát hefur verið sýnt fram á eðlis- og efnafræðilegan stöðugleika blandaðrar lausnar í 7 daga við 2°C - 8°C.

Eftir þynningu í pólývínýlklóríð-, pólýetýlen- eða pólýprópýlenpokum sem innihalda natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf að viðhafðri smitgát hefur verið sýnt fram á eðlis- og efnafræðilegan stöðugleika Ontruzant í allt að 30 daga við 2°C-8°C og 24 klukkustundir við hita sem ekki er hærri en 30°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota blandaða lausn og Ontruzant innrennslislausn tafarlaust. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust, eru geymslutími við notkun og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda, og á geymslutími almennt ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2°C-8°C, nema blöndun og þynning hafi farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður, að viðhafðri smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Ekki má frysta blandaða lausn.

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3 og 6.6.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ontruzant 150 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Eitt 15 ml glært hettuglas af glergerð I með bútýl gúmmítappa klæddum flúoro-resín þynnu, sem inniheldur 150 mg af trastuzúmabi.

Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

Ontruzant 420 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Eitt 40 ml glært hettuglas af glergerð I með bútýl gúmmítappa klæddum flúoro-resín þynnu, sem inniheldur 420 mg af trastuzúmabi.

Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ontruzant til gjafar í bláæð er í sæfðum einnota hettuglösum, án rotvarnarefna eða hitavaldandi efna.

Viðhafa skal smitgát við blöndun og þynningu lyfsins. Gæta skal að því að blandaðar lausnir haldist sæfðar. Þar sem lyfið inniheldur hvorki rotvarnarefni gegn örverum né bakteríuhemjandi efni verður að gæta smitgátar.

Blöndun, meðhöndlun og geymsla að viðhafðri smitgát:

Tryggja verður að smitgát sé viðhöfð þegar innrennslislausnin er blönduð. Blöndun á að:

- vera framkvæmd af þjálfuðu starfsfólki að viðhafðri smitgát og í samræmi við góðar verklagsvenjur, einkum með tilliti til smitgátar við blöndun lyfja til gjafar í bláæð.
- fara fram í sóttvarnarskáp (laminar flow hood) eða öryggisskáp (biological safety cabinet), að viðhöfðum hefbundnum varúðarráðstöfunum til öruggrar meðferðar lyfja til gjafar í bláæð.
- vera fylgt eftir með geymslu tilbúinna lausna til innrennslis í bláæð við fullnægjandi aðstæður, til að tryggja að smitgátaraðstæðum sé viðhaldið

Við blöndunina skal fara varlega með Ontruzant. Ef of mikil froða myndast við blöndunina eða blönduð lausn er hrist, getur verið erfitt að ná því magni af Ontruzant sem þarf úr hettuglasinu.

Blönduð lausn má ekki frjósa.

Ontruzant 150 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Innihald úr hverju 150 mg hettuglasi með Ontruzant er blandað með 7,2 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf (fylgir ekki). Forðast skal að nota aðra leysa til blöndunar.

Úr þessu verða 7,4 ml af lausn til að nota í einum skammti, sem inniheldur um 21 mg/ml af trastuzúmabi og er sýrustigið um 6,0. Umframrúmmál sem nemur 4% tryggir að fá má 150 mg skammt úr hverju hettuglasi eins og merkimiði segir til um.

Ontruzant 420 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Innihald úr hverju 420 mg hettuglasi með Ontruzant er blandað með 20 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf (fylgir ekki). Forðast skal að nota aðra leysa til blöndunar.

Úr þessu verða 21 ml af lausn til að nota í einum skammti, sem inniheldur um 21 mg/ml af trastuzúmabi og er sýrustigið um 6,0. Umframrúmmál sem nemur 5% tryggir að fá má 420 mg skammt úr hverju hettuglasi eins og merkimiði segir til um.

Ontruzant hettuglas		Rúmmál af sæfðu vatni fyrir stungulyf		Lokastyrkleiki
150 mg hettuglas	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg hettuglas	+	20 ml	=	21 mg/ml

Leiðbeiningar um blöndun að viðhafðri smitgát:

1) Dælið hægt viðeigandi magni af sæfðu vatni (sjá hér að ofan) fyrir stungulyf í hettuglasið með frostþurrkuðu Ontruzant með sæfðri nál og beinið bununni á frostþurrkaðan klumpinn.

2) Snúið hettuglasinu varlega til þess að blandist betur. **HRISTIÐ EKKI!**

Ekki er óvanalegt að lítils háttar froða myndist við blöndunina. Láta skal hettuglasið standa óhreyft í um 5 mínútur. Þegar búið er að blanda verður Ontruzant litlaus eða fölgul, gegnsæ lausn og á hún að vera laus við sjáanlegar smáagnir.

Leiðbeiningar um þynningu blandaðrar lausnar að viðhafðri smitgát

Ákvarðið rúmmál þeirrar lausnar sem þarf:

- á grundvelli hleðsluskammts sem nemur 4 mg af trastuzúmabi/kg líkamspýngdar eða eftirfylgjandi vikulegs skammts sem nemur 2 mg af trastuzúmabi/kg líkamspýngdar:

$$\text{Rúmmál (ml)} = \frac{\text{Líkamspýngd (kg)} \times \text{skammtur (4 mg/kg fyrir hleðslu eða 2 mg/kg fyrir viðhald)}}{21 \text{ (mg/ml þykkni af blandaðri lausn)}}$$

- á grundvelli hleðsluskammts sem nemur 8 mg af trastuzúmabi/kg líkamspýngdar, eða eftirfylgjandi 3 vikna skammts sem nemur 6 mg af trastuzúmabi/kg líkamspýngdar:

$$\text{Rúmmál (ml)} = \frac{\text{Líkamspýngd (kg)} \times \text{skammtur (8 mg/kg fyrir hleðslu eða 6 mg/kg fyrir viðhald)}}{21 \text{ (mg/ml þykkni af blandaðri lausn)}}$$

Draga skal upp viðeigandi magn lausnar úr hettuglasinu og bæta því í innrennslispoka með 250 ml af 0,9% natríumklóríðlausn. Ekki á að nota það með glúkósalausnum (sjá kafla 6.2). Hvolfa á pokanum varlega við blöndun lausnarinnar til þess að forðast froðumyndun.

Stungulyf skal skoða m.t.t. agna og upplítnar áður en þau eru gefin.

Ekki hefur orðið vart við ósamrýmanleika milli Ontruzant og poka úr pólývínýlklóríði, pólýetýleni eða pólýprópýleni.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1241/001
EU/1/17/1241/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. nóvember 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
Hillerød, DK-3400
Danmörk

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
Hillerød, DK-3400
Danmörk

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Ontruzant 150 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
trastuzúmab

2. VIRK(T) EFNI

Hettuglasið inniheldur 150 mg af trastuzúmabi. Eftir blöndun inniheldur 1 ml af þykkni 21 mg af
trastuzúmabi.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni:
L-histidín hýdróklóríð mónóhýdrat, L-histidín, α,α -trehalosi díhýdrat, pólýsorbat 20.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu til notkunar í æð eftir blöndun og þynningu.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1241/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI FYRIR HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ontruzant 150 mg þykknisstofn
trastuzúmab
Eingöngu til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Ontruzant 420 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
trastuzúmab

2. VIRK(T) EFNI

Hettuglasið inniheldur 420 mg af trastuzúmabi. Eftir blöndun inniheldur 1 ml af þykkni 21 mg af
trastuzúmabi.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni:
L-histidín hýdróklóríð mónóhýdrat, L-histidín, α,α -trehalosi díhýdrat, pólýsorbat 20.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu til notkunar í æð eftir blöndun og þynningu.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1241/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI FYRIR HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ontruzant 420 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
trastuzúmab
Eingöngu til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Ontruzant 150 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn Ontruzant 420 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn trastuzúmab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ontruzant og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ontruzant
3. Hvernig nota á Ontruzant
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ontruzant
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Ontruzant og við hverju það er notað

Ontruzant inniheldur virka efnið trastuzúmab, sem er einstofna mótefni. Einstofna mótefni tengjast sérstökum próteinum eða mótefnavökum. Trastuzúmab er hannað til að bindast sértækt mótefnavaka sem kallast HER2 (human epidermal growth factor receptor 2). HER2 finnst í miklu magni á yfirborði ákveðinna krabbameinsfrumna þar sem það örvar vöxt þeirra. Þegar Ontruzant bindst HER2 stöðvar það vöxt slíkra frumna og veldur dauða þeirra.

Læknirinn ávísar Ontruzant til meðferðar við brjóstakrabbameini og magakrabbameini ef:

- Þú ert með brjóstakrabbamein án meinvarpa, með háu gildi af próteini sem kallast HER2.
- Þú ert með brjóstakrabbamein með meinvörpum (brjóstakrabbamein sem hefur dreifst út fyrir upprunalega æxlið) með háu gildi af HER2. Ontruzant getur einnig verið notað í samsetningu með krabbameinslyfjunum paclitaxel eða docetaxel sem fyrsta meðferð við brjóstakrabbameini með meinvörpum eða það er notað eitt sér ef aðrar meðferðir hafa ekki reynst árangursríkar. Það er einnig notað ásamt lyfjum sem kallast arómatasahemlar hjá sjúklingum með há gildi HER2 og hormónajákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum (krabbamein sem er næmt fyrir kvenkynshormónum).
- Þú ert með magakrabbamein með meinvörpum með háu gildi HER2, í samsetningu með krabbameinslyfjunum capecitabíni eða 5-flúoróúracíli og cisplatíni.

2. Áður en byrjað er að nota Ontruzant

Ekki má nota Ontruzant

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir trastuzúmab, nagdýrapróteinum (músa) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef um alvarlega öndunarörðugleika í hvíld er að ræða vegna krabbameinsins eða ef þörf er á súrefnismeðferð.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Læknirinn mun fylgjast náið með meðferðinni.

Hjartarannsóknir

Meðferð með Ontruzant einu sér eða ásamt taxanlyfi getur haft áhrif á hjartað, einkum ef þú hefur einhvern tímann notað antracyklínlyf (taxanlyf og antracyklínlyf eru tveir aðrir flokkar krabbameinslyfja).

Áhrifin geta verið miðlungi alvarleg til alvarleg og geta valdið dauða. Því er hjartastarfsemin rannsökuð fyrir meðferð, á meðan á meðferð stendur (á þriggja mánaða fresti) og eftir að meðferð með Ontruzant lýkur (í allt að tvö til fimm ár). Komi fram einhver einkenni hjartabilunar (ófullnægjandi dæling hjartans á blóði), er hugsanlegt að hjartastarfsemin verði rannsökuð oftar (á sex til átta vikna fresti), hugsanlegt er að þú fái meðferð við hjartabilun eða að stöðva þurfi Ontruzant meðferðina.

Leitið ráða hjá læknum lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið Ontruzant ef:

- þú hefur verið með hjartabilun, kransæðasjúkdóm, hjartalokusjúkdóm (hjartaniður), háan blóðþrýsting, þú tekur eða hefur tekið einhver lyf við háþrýstingi.
- þú notar eða hefur einhvern tíman notað lyf sem heita doxorubicín eða epirubicín (lyf við krabbameini). Þessi lyf (og önnur lyf úr flokki antracyklína) geta skaddað hjartavöðvann og aukið líkur á að Ontruzant valdi hjartakvillum.
- þú þjáist af mæði, einkum ef þú notar lyf sem innihalda taxan. Ontruzant getur valdið öndunarörðugleikum, einkum þegar það er gefið í fyrsta skipti. Þetta gæti verið alvarlegra ef mæði er þegar fyrir hendi. Sjúklingar með alvarlega öndunarerfiðleika fyrir meðferð hafa í einstaka tilvikum látist þegar þeim var gefið Ontruzant.
- þú hefur áður fengið meðferð við krabbameini.

Ef þú færð Ontruzant ásamt öðru krabbameinslyfi, svo sem paclitaxeli, docetaxeli, arómatasahemli, capecitabíni, 5-flúoróúracíli eða cisplatíni, ættir þú einnig að lesa fylgiseðla fyrir þau lyf.

Börn og unglingar

Notkun Ontruzant er ekki ráðlögð hjá einstaklingum undir 18 ára aldri.

Notkun annarra lyfja samhliða Ontruzant

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Það geta liðið allt að 7 mánuðir áður en Ontruzant er farið úr líkamanum. Því skal láta lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um notkun Ontruzant ef byrjað er að nota annað lyf innan 7 mánaða frá því að meðferð var hætt.

Meðganga

- Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað.
- Nota skal örugga getnaðarvörn á meðan meðferð með Ontruzant stendur og í a.m.k. 7 mánuði eftir að meðferð er lokið.
- Læknirinn mun gefa upplýsingar um áhættu og ávinning við töku Ontruzant á meðgöngu. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur komið fram minnkun á (legvatni) vökva sem umlykur barnið í legi hjá þunguðum konum sem fá Ontruzant. Þetta ástand getur verið skaðlegt fyrir fóstrið og hefur verið tengt fósturlátum sem stafa af því að lungun hafa ekki þroskast eðlilega.

Brjóstgjöf

Ekki skal hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Ontruzant stendur og ekki í 7 mánuði eftir síðasta skammt af Ontruzant þar sem Ontruzant getur borist yfir í barnið með brjóstamjólki.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Ontruzant gæti haft áhrif á hæfni til aksturs eða stjórnunar véla. Verði vart einkenna, svo sem hrolls eða hita, meðan á meðferð stendur, skal forðast akstur eða notkun véla þar til einkennin hverfa.

3. Hvernig nota á Ontruzant

Áður en meðferð er hafin ákvarðar lækurinn magnið af HER2 í æxlinu. Aðeins sjúklingar með mikið magn af HER2 eru meðhöndlaðir með Ontruzant. Aðeins lækurir eða hjúkrunarfræðingur ætti að gefa Ontruzant. Lækurinn ákveður skammt og meðferðaráætlun sem hentar *hverjum* sjúklingi. Ontruzant skammturinn fer eftir líkamsþyngd.

Ontruzant innrennsli í bláæð er gefið sem innrennsli („dreypi“) beint í bláæð. Lyfjaformið til gjafar í bláæð er ekki ætlað til notkunar undir húð og ætti einungis að gefa í bláæð.

Fyrsti skammtur meðferðarinnar er gefinn á 90 mínútum og fylgist heilbrigðisstarfsmaður með gjöfinni ef til aukaverkana kemur (sjá kafla 2 undir „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Ef fyrsti skammtur þolist vel má gefa síðari skammta sem innrennsli á 30 mínútum. Fjöldi innrennslisgjafa fer eftir því hvernig þú svarar meðferðinni. Lækurinn mun ræða um það við þig.

Til að koma í veg fyrir mistök við lyfjagjöf er mikilvægt að aðgæta merkimiða á hettuglösum til að ganga úr skugga um að lyfið sem er blandað og gefið sé Ontruzant (trastuzúmab) en ekki trastuzúmab emtansín.

Við brjóstakrabbameini án meinvarpa, brjóstakrabbameini með meinvörpum og magakrabbameini með meinvörpum er Ontruzant gefið á 3 vikna fresti. Einnig má gefa Ontruzant einu sinni í viku við brjóstakrabbameini með meinvörpum.

Ef hætt er að nota Ontruzant

Ekki hætta að nota lyfið nema ræða fyrst við lækurinn. Alla skammta á að gefa á réttum tíma á einnar eða þriggja vikna fresti (fer eftir skammtaáætluninni þinni). Með því móti hefur lyfið mest áhrif.

Það getur tekið allt að 7 mánuði fyrir Ontruzant að hverfa úr líkamanum. Lækurinn gæti því haldið áfram að fylgjast með hjartastarfsemi þinni, jafnvel eftir að meðferðinni er lokið.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur Ontruzant valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Sumar þeirra geta verið alvarlegar og leitt til sjúkrahúsvistar.

Á meðan á innrennsli með Ontruzant stendur geta komið fram hrollur, hiti og önnur influensulík einkenni. Áhrif þessi eru mjög algeng (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum). Önnur innrennslistengd einkenni eru: Ógleði, uppköst, verkir, aukin vöðvaspenna og skjálfti, höfuðverkur, svimi, öndunarörðugleikar, öngljóð, hár eða lágur blóðþrýstingur, hjartsláttartruflanir (hjartsláttarónot, hjartaflökt eða óreglulegur hjartsláttur), bólga í andliti og vörum, útbrot og þreytutilfinning. Sum þessara einkenna geta verið alvarleg og það hefur komið fyrir að sjúklingar hafa látist (sjá kafla 2 undir „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Þessi einkenni koma einkum fram við fyrsta innrennsli í bláæð (dreypi lyfsins í bláæð) og á fyrstu klukkustundum eftir upphaf innrennslisins. Þau eru yfirleitt skammvinn. Heilbrigðisstarfsmaður fylgist

með á meðan innrennsli stendur og í a.m.k. sex klukkustundir eftir upphaf fyrsta innrennslis og í tvær klukkustundir eftir upphaf síðari innrennsla. Komi viðbrögð fram, verður hægt á innrennslinu eða það stöðvað og hugsanlega gefin meðferð til þess að vinna gegn aukaverkunum. Halda má innrennslinu áfram eftir að dregið hefur úr einkennum.

Einstaka sinnum hefjast einkenni meira en sex klukkustundum eftir að innrennsli hefst. Láttu lækinn vita tafarlaust ef það gerist. Stundum batna einkenni en versna aftur síðar.

Alvarlegar aukaverkanir

Aðrar aukaverkanir geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð með Ontruzant stendur, ekki einungis í tengslum við innrennsli. **Látið lækni eða hjúkrunarfræðing vita tafarlaust ef vart verður við einhverjar eftirtalinna aukaverkana:**

- Hjartasjúkdómar geta stundum komið fram meðan á meðferð stendur og einstaka sinnum eftir að meðferð lýkur og geta verið alvarlegir. Þar með talið er veiking hjartavöðvans sem getur hugsanlega leitt til hjartabilunar, bólgu í himnunni utan um hjartað og truflana á hjartslætti. Þetta getur leitt til einkenna svo sem mæði (einnig mæði að nóttu), hósta, vökvasöfnunar (þrota) í handleggjum og fótum og hjartsláttarónota (hjartaflökts eða óreglulegs hjartsláttar) (sjá 2. Hjartarannsóknir).

Læknirinn mun fylgjast reglulega með hjartanu meðan á meðferð stendur og eftir að henni lýkur en segja skal læknum tafarlaust frá því ef vart verður við ofangreind einkenni.

- Æxlislýsuheilkenni (efnaskiptavandamál sem koma fram eftir krabbameinsmeðferð sem einkennast af háum gildum af kalíum og fosfati í blóði og lágum gildum af kalsíum í blóði). Meðal einkenna geta verið nýrnvandamál (máttleysi, mæði, þreyta og ringlun), hjartavandamál (óreglulegur, hraður eða hægur hjartsláttur), flog, uppköst eða niðurgangur og stingir í munni, höndum og fótum

Ef þú finnur fyrir einhverjum ofantalinna einkennum þegar meðferð með Ontruzant er lokið skalt þú fara til læknis og upplýsa hann um að þú hafir áður fengið meðferð með Ontruzant.

Aukaverkanir í eftirfarandi lista geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð með Ontruzant stendur, ekki einungis í tengslum við innrennsli.

Mjög algengar aukaverkanir af Ontruzant (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sýkingar
- niðurgangur
- hægðatregða
- nábitur (meltingartruflanir)
- þreyta
- húðútbrot
- verkur fyrir brjósti
- kviðverkir
- liðverkir
- lítill fjöldi rauðra blóðkorna og hvítra blóðkorna (sem taka þátt í vörnum líkamans gegn sýkingum), stundum með hita
- vöðvaverkir
- tárubólga
- vot augu
- blóðnasir
- nefrennsli
- hárlós
- skjálfti
- hitakóf

- sundl
- naglakvillar
- þyngdartap
- lystarleysi
- svefnleysi
- breytingar á bragðskyni
- blóðflögufæð
- mar
- dofi eða stingir í fingrum og tám
- roði, bólga eða sár í munn og/eða hálsi
- verkur, bólga, roði eða stingir í höndum og/eða fótum
- mæði
- höfuðverkur
- hósti
- uppköst
- ógleði

Algengar aukaverkanir af Ontruzant (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- | | |
|--|-----------------------|
| • ofnæmisviðbrögð | • munn- og húðþurrkur |
| • sýking í hálsi | • þurr augu |
| • blöðru- og húðsýkingar | • sviti |
| • ristill | • lasleiki og þreyta |
| • brjóstabólga | • kvíði |
| • lifrabólga | • þunglyndi |
| • nýrnakvillar | • hugsanabrensl |
| • ofstæling (aukin vöðvaspenna eða þensla) | • astmi |
| • verkir í handleggjum og/eða fótleggjum | • lungnasýking |
| • útbrot með kláða | • lungnakvillar |
| • syfja (svefnþrunging) | • bakverkur |
| • gyllinæð | • hálsverkur |
| • kláði | • beinverkir |
| • fótkrampar | • bólur |

Sjaldgæfar aukaverkanir af Ontruzant (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- heyrnarleysi
- þrútin útbrot
- blóðsýking

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir af Ontruzant (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- máttleysi í vöðvum
- gula (gulleit mislitun húðar eða augna)
- bólga/örvefsmýndun í lungum

Aðrar aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið við notkun Ontruzant (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- óeðlileg eða skert blóðstorknun
- bráðaofnæmisviðbrögð (alvarleg ofnæmisviðbrögð)
- hátt kalíumgildi í blóði
- heilabólga
- bólga eða blæðingar aftan við augu

- lost
- bólga í pöknum sem umlykur hjartað
- hægur hjartsláttur
- óeðlilegur hjartsláttartaktur
- andnauð
- öndunarbílun
- bráð vökvasöfnun í lungum
- bráð þrenging öndunarvegjar
- óeðlilega lágt súrefnisgildi í blóði
- erfiðleikar við öndun í útafliggjandi stöðu
- lifrarskemmdir/lifrabílun
- bólga í andliti, vörum eða hálsi
- nýrnabílun

Á meðgöngu:

- óeðlilega lítill vökvi sem umlykur fóstur í legi
- lungu fósturs þroskast ekki eðlilega
- nýru fósturs þroskast ekki eðlilega

Sumar aukaverkananna sem koma fram geta verið af völdum undirliggjandi krabbameins. Ef Ontruzant er gefið ásamt annarri lyfjameðferð geta einhverjar þeirra einnig verið vegna lyfjameðferðarinnar.

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ontruzant

Heilbrigðisstarfsfólk mun geyma Ontruzant á sjúkrahúsinu.

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytri öskju og miða á hettuglasi á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið á óopnað hettuglas í kæli (2°C - 8°C).
- Ekki má frysta blandaða lausn.
- Innrennslislausnir á að nota tafarlaust eftir þynningu. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust, eru geymslutími við notkun og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda, og á geymslutími almennt ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2°C - 8°C.
- Ekki skal nota Ontruzant ef vart verður við agnir eða upplitun fyrir lyfjagjöf.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ontruzant inniheldur

- Virka innihaldsefnið er trastuzúmab. Hvert hettuglas inniheldur annaðhvort:
 - 150 mg af trastuzúmabi sem leysa á upp í 7,2 ml af vatni fyrir stungulyf eða:
 - 420 mg af trastuzúmabi sem leysa á upp í 20 ml af vatni fyrir stungulyf.
- Lausnin inniheldur u.þ.b. 21 mg/ml af trastuzúmabi.
- Önnur innihaldsefni eru L-histidín hýdróklóríð mónóhýdrat, L-histidín, α,α -trehalósi díhýdrat, pólýsorbit 20.

Lýsing á útliti Ontruzant og pakkningastærðir

Ontruzant er stofn fyrir innrennslisþykki, lausn, til innrennslis í bláæð, sem er í glerhettuglösum með gúmmítappa sem innihalda annaðhvort 150 mg eða 420 mg af trastuzúmabi. Duftið er frostþurrkað, hvítar til fölgular smákúlur. Hver askja inniheldur 1 hettuglas með stofni.

Markaðsleyfishafi

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

Framleiðandi

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
Hillerød, DK-3400
Danmörk

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
d poc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
d poc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
d poc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Írland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel.: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum

Ontruzant til gjafar í bláæð er í sæfðum einnota hettuglösum, án rotvarnarefna eða hitavaldandi efna.

Ávallt skal geyma þetta lyf í órofnun, upprunalegum umbúðum við 2°C - 8°C hita í kæli.

Viðhafa skal smitgát við blöndun og þynningu lyfsins. Gæta skal að því að blandaðar lausnir haldist sæfðar. Þar sem lyfið inniheldur hvorki rotvarnarefni gegn örverum né bakteríuhemjandi efni verður að gæta smitgátar.

Hettuglas með Ontruzant sem búið er að blanda með sæfðu vatni fyrir stungulyf (fylgir ekki) að viðhafðri smitgát er efnafræðilega og eðlisfræðilega stöðugt í 7 daga við 2°C - 8°C eftir blöndun og má ekki frjósa.

Eftir þynningu í pólývínýlkloríð-, pólýetýlen- eða pólýprópýlenpokum sem innihalda natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) lausn fyrir stungulyf að viðhafðri smitgát hefur verið sýnt fram á eðlis- og efnafræðilegan stöðugleika Ontruzant í allt að 30 daga við 2°C - 8°C og 24 klukkustundir við hita sem ekki er hærri en 30°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota blandaða lausn og Ontruzant innrennslislausn tafarlaust. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust, eru geymslutími við notkun og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda, og á geymslutími almennt ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2°C - 8°C, nema blöndun og þynning hafi farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður, að viðhafðri smitgát.

Blöndun, meðhöndlun og geymsla að viðhafðri smitgát:

Tryggja verður að smitgát sé viðhöfð þegar innrennslislausnin er blönduð. Blöndun á að:

- vera framkvæmd af þjálfuðu starfsfólki að viðhafðri smitgát og í samræmi við góðar verklagsvenjur, einkum með tilliti til smitgátar við blöndun lyfja til gjafar í bláæð.
- fara fram í sóttvarnarskáp (laminar flow hood) eða öryggisskáp (biological safety cabinet), að viðhöfðum hefbundnum varúðarráðstöfunum til öruggrar meðferðar lyfja til gjafar í bláæð.
- vera fylgt eftir með geymslu tilbúinna lausna til innrennslis í bláæð við fullnægjandi aðstæður, til að tryggja að smitgátaraðstæðum sé viðhaldið.

Ontruzant 150 mg stofn fyrir innrennslisþykki, lausn

Innihald úr hverju 150 mg hettuglasi með Ontruzant er blandað með 7,2 ml af vatni fyrir stungulyf (fylgir ekki). Fordast skal að nota aðra leysa til blöndunar. Úr þessu verða 7,4 ml af lausn til að nota í einum skammti, sem innihalda um 21 mg/ml af trastuzúmabi. Umframrúmmál sem nemur 4% tryggir að fá má 150 mg skammt úr hverju hettuglasi eins og merkimiði segir til um.

Ontruzant 420 mg stofn fyrir innrennslisþykki, lausn

Innihald úr hverju 420 mg hettuglasi með Ontruzant er blandað með 20 ml af vatni fyrir stungulyf (fylgir ekki). Fordast skal að nota aðra leysa til blöndunar. Úr þessu verða 21 ml af lausn til að nota í einum skammti, sem innihalda um 21 mg/ml af trastuzúmabi. Umframrúmmál sem nemur 5% tryggir að fá má 420 mg skammt úr hverju hettuglasi eins og merkimiði segir til um.

Ontruzant hettuglas		Rúmmál af sæfðu vatni fyrir stungulyf		Lokastyrkleiki
150 mg hettuglas	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg hettuglas	+	20 ml	=	21 mg/ml

Leiðbeiningar um blöndun að viðhafðri smit:

Við blöndunina skal fara varlega með Ontruzant. Ef of mikil froða myndast við blöndunina eða blandað Ontruzant er hrist, getur verið erfitt að ná því magni af Ontruzant sem þarf úr hettuglasinu.

1) Dælið hægt viðeigandi magni af sæfðu vatni (sjá hér að ofan) fyrir stungulyf í hettuglasið með frostþurrkuðu Ontruzant með sæfðri nál og beinið bununni á frostþurrkaðan klumpinn.

2) Snúið hettuglasinu varlega til þess að blandist betur. HRISTIÐ EKKI!

Ekki er óvanalegt að lítils háttar froða myndist við blöndunina. Láta skal hettuglasið standa óhreyft í um 5 mínútur. Þegar búið er að blanda verður Ontruzant litlaus eða fölgul, gegnsæ lausn og á hún að vera laus við sjáanlegar smáagnir.

Leiðbeiningar um þynningu blandaðrar lausnar að viðhafðri smitgát

Ákvarðið rúmmál þeirrar lausnar sem þarf:

- á grundvelli hleðsluskammts sem nemur 4 mg af trastuzúmabi/kg líkamsþyngdar eða eftirfylgjandi vikulegs skammts sem nemur 2 mg af trastuzúmabi/kg líkamsþyngdar:

$$\text{Rúmmál (ml)} = \frac{\text{Líkamsþyngd (kg)} \times \text{skammtur (4 mg/kg fyrir hleðslu eða 2 mg/kg fyrir viðhald)}}{21 \text{ (mg/ml þykkni af blandaðri lausn)}}$$

- á grundvelli hleðsluskammts sem nemur 8 mg af trastuzúmabi/kg líkamsþyngdar, eða eftirfylgjandi 3 vikna skammts sem nemur 6 mg af trastuzúmabi/kg líkamsþyngdar:

$$\text{Rúmmál (ml)} = \frac{\text{Líkamsþyngd (kg)} \times \text{skammtur (8 mg/kg fyrir hleðslu eða 6 mg/kg fyrir viðhald)}}{21 \text{ (mg/ml þykkni af blandaðri lausn)}}$$

Draga skal upp viðeigandi magn lausnar úr hettuglasinu og bæta því í pólývínýlklóríð, pólýetýlen eða pólýprópýlen innrennslispoka með 250 ml af 0,9% natríumklóríðlausn. Ekki á að nota það með glúkósalausnum. Hvolfa á pokanum varlega við blöndun lausnarinnar til þess að forðast froðumyndun. Lausnir í æð á að skoða með berum augum áður en þær eru gefnar til að ganga úr skugga um að engar smáagnir eða upplitun séu til staðar.