

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ogivri 150 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Ogivri 420 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ogivri 150 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektioampulli sisältää 150 mg trastutsumabia, joka on humanisoitu monoklonaalinen IgG1-vasta-aine. Vasta-ainetta tuotetaan nisäkkästä (kiinanhamsterin munasarja) peräisin olevassa soluviljelmässä ja se puhdistetaan affiniteetti- ja ioninvaihtokromatografialla sisältäen erityisiä viruksia inaktivoivia ja poistavia menetelmiä.

Ogivri 420 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektioampulli sisältää 420 mg trastutsumabia, joka on humanisoitu monoklonaalinen IgG1-vasta-aine. Vasta-ainetta tuotetaan nisäkkästä (kiinanhamsterin munasarja) peräisin olevassa soluviljelmässä ja se puhdistetaan affiniteetti- ja ioninvaihtokromatografialla sisältäen erityisiä viruksia inaktivoivia ja poistavia menetelmiä.

Käyttövalmis Ogivri-liuos sisältää trastutsumabia 21 mg/ml.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 150 mg injektioampulli sisältää 115,2 mg sorbitolia (E420).

Yksi 420 mg injektioampulli sisältää 322,6 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten).

Valkoinen tai vaaleankeltainen kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rintasyöpä

Metastasoitunut rintasyöpä

Ogivri on tarkoitettu HER2-positiivisen metastasoituneen rintasyövän hoitoon aikuisille:

- monoterapiana sellaisille potilaille, jotka ovat saaneet ainakin kaksi solunsalpaajahoitoa metastasoituneeseen tautiinsa. Aikaisempiin solunsalpaajahoitoihin on kuuluttava ainakin antrasykliini ja taksaani, elleivät nämä jostain syystä ole sopimattomia potilaalle. Hormonireseptoriposiitivisille potilaille on lisäksi annettava hormonihoitoa, jonka on osoittaututtava tehottomaksi ennen Ogivri-hoidon aloittamista, ellei hormonihoito ole heille jostain syystä sopimaton

- yhdistettynä paklitakseliin sellaisille potilaille, jotka eivät aikaisemmin ole saaneet solunsalpaajahoitoa metastasoituneeseen tautiinsa ja joille antrasykliinit eivät sovi
- yhdistettynä dosetakseliin sellaisille potilaille, jotka eivät aikaisemmin ole saaneet solunsalpaajahoitoa metastasoituneeseen tautiinsa
- yhdistettynä aromataasi-inhibiittoriin postmenopausaalisille potilaille, joilla on hormonireseptoriposiitivinen metastasoitunut rintasyöpä ja joita ei ole aikaisemmin hoidettu trastutsumabilla.

Varhaisen vaiheen rintasyöpä

Ogivri on tarkoitettu HER2-positiivisen varhaisen vaiheen rintasyövän hoitoon aikuisille:

- leikkauksen, solunsalpaajahoidon (neoadjuvantti- tai adjuvanttihoidon) ja sädehoidon (jos tarpeellinen) jälkeen (ks. kohta 5.1)
- doksorubisiinia ja syklofosfamidia sisältävän adjuvanttisolunsalpaajahoidon jälkeen joko paklitakselin tai dosetakselin kanssa
- yhdessä dosetakselia ja karboplatiinia sisältävän adjuvanttisolunsalpaajahoidon kanssa
- yhdessä neoadjuvanttisolunsalpaajahoidon kanssa, jota seuraa Ogivri-adjuvanttihoito paikallisesti levinneeseen rintasyöpään (mukaan lukien tulehduksellinen) tai jos kasvaimen halkaisija on yli 2 cm (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

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

Metastasoitunut mahasyöpä

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

HER2-testaus on suoritettava ennen hoidon aloittamista (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Trastutsumabihoito on aloitettava solunsalpaajahoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa (ks. kohta 4.4), ja valmisteeseen saa antaa vain terveydenhuollon ammattilainen.

Laskimoon annettavaa Ogivri-valmistetta ei ole tarkoitettu annettavaksi ihon alle, joten sitä saa antaa vain infuusiona laskimoon.

Jos muu antoreitti on välttämätön, on käytettävä muita trastutsumabivalmisteita, joilla kyseisen antoreitin käyttö on mahdollista.

Lääkitysvirheiden välttämiseksi on tärkeää varmistaa injektiopullon etiketistä, että valmistettava ja annettava lääkevalmiste on Ogivri (trastutsumabi) eikä toinen trastutsumabia sisältävä valmiste (esim. trastutsumabimantaniini tai trastutsumabi-derukstekaani).

Annostus

Metastasoitunut rintasyöpä

Annostelu 3 viikon välein

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

Annostelu kerran viikossa

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

Yhdistelmähoito paklitakselin tai dosetakselin kanssa

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

Yhdistelmähoito aromataasi-inhibiittorin kanssa

Keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa (BO16216) trastutsumabia ja anastrotsolia annettiin päivästä 1 alkaen. Trastutsumabin ja anastrotsolin antamisen ajoituksen suhteen ei ollut rajoituksia (annostus, ks. anastrotsolin tai muun aromataasinestäjän valmisteyhteenveto).

Varhaisen vaiheen rintasyöpä

Annostelu 3 viikon välein ja kerran viikossa

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

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

Ks. kohta 5.1 solunsalpaajien yhdistelmähoidoista.

Metastasoitunut mahasyöpä

Annostelu 3 viikon välein

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

Rintasyöpä ja mahasyöpä

Hoidon kesto

Metastasoitunutta rintasyöpää tai mahasyöpää sairastavia potilaita pitäisi hoitaa trastutsumabilla taudin etenemiseen saakka.

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

Annoksen pienentäminen

Kliinisissä tutkimuksissa trastutsumabiannosta ei pienennetty. Hoitoa voidaan jatkaa solunsalpaajahoidon aiheuttaman, ohimenevän myelosuppression ajan, mutta potilaita on tarkkailtava huolellisesti neutropenian aiheuttamien komplikaatioiden varalta koko tämän ajan. Annoksen pienentämistä tai annostelun lykkäämistä koskevat ohjeet löytyvät paklitakselin, dosetakselin tai aromataasinestäjän valmisteyhteenvedosta.

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

Annostelun viivästyminen

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

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

Erityisryhmät

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

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää trastutsumabivalmistetta pediatrialle potilaille.

Antotapa

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

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

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, hiiren proteiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikkea lepoahdistus, joka johtuu pahanlaatuisen, levinneen taudin komplikaatioista tai joka vaatii lisähoitoa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

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

Tällä hetkellä kliinistä tutkimustietoa uusintahoidoista ei ole saatavana potilaista, jotka ovat saaneet trastutsumabia aikaisemmin adjuvanttihoitona.

Sydämen toimintahäiriöt

Yleistä huomioitavaa

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

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

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

Muodollisia sydäntutkimuksia on harkittava potilaille, joilla ilmenee kardiovaskulaarisia ongelmia lähtötilanteen seulontatutkimusten jälkeen. Sydämen toimintaa on seurattava kaikilla potilailla hoidon aikana (esim. 12 viikon välein). Seuranta saattaa auttaa niiden potilaiden tunnistamisessa, joille kehittyy sydämen toimintahäiriö. Potilaat, joille ilmaantuu oireeton sydämen toimintahäiriö, voivat hyötyä tiheämmästä seurannasta (esim. 6–8 viikon välein). Jos potilaan vasemman kammion toiminta jatkuvasti huononee potilaan kuitenkin edelleen pysyessä oireettomana, lääkärin tulisi harkita Ogivri-hoidon keskeyttämistä, jos kliinisesti merkitsevää hyötyä trastutsumabihoitosta ei ole havaittu.

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

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

Metastasoitunut rintasyöpä

Trastutsumabia ja antrasykliinejä ei pidä käyttää metastasoituneessa rintasyövässä samanaikaisesti.

Metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla potilailla, joita on aikaisemmin hoidettu antrasykliineillä, on myös sydämen toimintahäiriöiden riski trastutsumabihoidon aikana; riski on kuitenkin pienempi kuin trastutsumabin ja antrasykliinien samanaikaisen käytön yhteydessä.

Varhaisen vaiheen rintasyöpä

Varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastavilla potilailla lähtötilanteessa tehdyt sydäntutkimukset pitäisi toistaa 3 kuukauden välein hoidon aikana ja 6 kuukauden välein hoidon päättymisen jälkeen, kunnes viimeisestä trastutsumabiannoksesta on kulunut 24 kuukautta. Antrasykliiniä sisältävää solunsalpaajahoidoa saaneille potilaille suositellaan vuosittaista jatkoseurantaa 5 vuoden ajan trastutsumabihoidon päättymisestä. Jos LVEF:ssä ilmenee jatkuvaa alenemaa, suositellaan pidempään jatkuvaa seurantaa.

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

Adjuvanttihoito

Trastutsumabia ja antrasykliinejä ei pidä käyttää samanaikaisesti adjuvanttihoitossa.

Oireiset ja oireettomat sydäntapahtumat lisääntyivät niillä varhaisen vaiheen rintasyöpäpotilailla, joille annettiin trastutsumabia antrasykliiniä sisältävän solunsalpaajahoidon jälkeen verrattuna ei-antrasykliiniä sisältävään hoitoon dosetakselilla ja karboplatiinilla. Esiintyvyys lisääntyi enemmän, jos taksaaneja annosteltiin samanaikaisesti trastutsumabin kanssa verrattuna peräkkäiseen annosteluun. Käytetystä hoidosta riippumatta suurin osa oireisista sydäntapahtumista ilmeni ensimmäisten 18 kuukauden aikana. Yhdessä keskeisessä tutkimuksessa kolmesta (BCIRG 006) saatavilla oleva mediaaniseuranta-aika on 5,5 vuotta. Tässä tutkimuksessa oireisten sydäntapahtumien ja ejektiofraktioon liittyvien tapahtumien kumulatiiviset esiintyvyydet lisääntyivät jatkuvasti potilailla, joille oli annettu samanaikaisesti trastutsumabia ja taksaania antrasykliiniä sisältävän solunsalpaajahoidon jälkeen. Näiden sydäntapahtumien esiintyvyys oli korkeintaan 2,37 % verrattuna kahteen kontrollihaaraan (antrasykliini ja syklofosfamidi, joita seurasi joko taksaani tai taksaani, karboplatiini ja trastutsumabi), joissa esiintyvyys oli noin 1 %.

Neljässä laajassa adjuvanttitutkimuksessa sydäntapahtumien riskitekijöiksi tunnistettiin korkea ikä (> 50 vuotta), lähtötilanteessa pieni LVEF (< 55 %) ennen paklitakselihoidon aloittamista tai sen jälkeen, LVEF:n lasku 10–15 prosenttiyksikköä ja verenpaine- ja verensokerilääkkeiden aiempi tai samanaikainen käyttö. Adjuvanttihoitona annetun solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen trastutsumabihoitoa

saaneiden potilaiden sydämen toimintahäiriöiden riskiin liittyi suurempi kumulatiivinen antrasykliiniannos ennen trastutsumabihoidon aloittamista ja korkea painoindeksi (BMI) > 25 kg/m².

Neoadjuvantti-adjuvanttihoito

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

Jos potilaalle on annettu neoadjuvanttihoitona samanaikaisesti kokonainen hoitojakso trastutsumabia ja matalalla annoksella antrasykliinejä, leikkauksen jälkeen potilaalle ei pidä antaa muita sytotoksisia solunsalpaajahoidoja. Muissa tilanteissa päätös lisäksi annettavasta sytotoksisesta solunsalpaajahoidosta tehdään yksilöllisten tekijöiden perusteella.

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

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

Oireisen sydämen toimintahäiriön ilmaantuvuus trastutsumabihaarassa oli 1,7 %.

Kliinistä kokemusta yli 65-vuotiaista potilaista on vähän.

Infuusioon liittyvät reaktiot ja yliherkkyys

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

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

Keuhkojen toimintaan liittyvät tapahtumat

Vaikeita, keuhkojen toimintaan liittyviä tapahtumia on raportoitu trastutsumabin käytön yhteydessä myyntiluvan myöntämisen jälkeen (ks. kohta 4.8). Nämä tapahtumat ovat satunnaisesti johtaneet

kuolemaan. Lisäksi on esiintynyt interstitiaalista keuhkosairautta mukaan lukien keuhkoinfiltraatteja, akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää, keuhkokuumetta, keuhkotulehdusta, pleuraeffuusiota, hengitysvaikeuksia, akuuttia keuhkopöhöä ja hengityksen vajaatoimintaa. Interstitiaalisen keuhkosairauden riskitekijöitä ovat aiemmat tai samanaikaiset hoidot muilla antineoplastisilla lääkeaineilla, joiden käytön yhteydessä sitä on esiintynyt, kuten taksaaneilla, gemsitabiinilla, vinorelbiinilla, ja sädehoito. Nämä tapahtumat voivat esiintyä osana infuusioon liittyvää reaktiota tai ilmaantua viiveellä. Keuhkojen toimintaan liittyvien tapahtumien vaara saattaa olla keskimääräistä suurempi niillä potilailla, joilla on lepohegengahdistusta edenneen taudin komplikaatioiden tai muun samanaikaisen sairauden takia. Siksi näitä potilaita ei pitäisi hoitaa trastutsumabilla (ks. kohta 4.3). Varovaisuutta on noudatettava erityisesti keuhkotulehduspotilailla, jotka saavat samanaikaisesti taksaaneja.

Apuaineet

Sorbitolisisältö

Ogivri 150 mg sisältää 115,2 mg sorbitolia per injektiopullo.

Ogivri 420 mg sisältää 322,6 mg sorbitolia per injektiopullo.

Potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), ei saa antaa tätä lääkevalmistetta, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.

Kunkin potilaan yksityiskohtaiset HFI-oireisiin liittyvät esitiedot on selvitettävä ennen tämän lääkevalmisteen antoa.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia trastutsumabin ja muiden samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden välillä.

Trastutsumabin vaikutus muiden antineoplastisten lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

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

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

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

Antineoplastisten lääkeaineiden vaikutus trastutsumabin farmakokinetiikkaan

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

Kahdesta vaiheen II tutkimuksesta (BO15935 ja M77004) ja yhdestä vaiheen III tutkimuksesta (H0648g), joissa potilaat saivat samanaikaisesti trastutsumabi- ja paklitakselihoitoa, sekä kahdesta vaiheen II tutkimuksesta, joissa trastutsumabi annettiin monoterapiana (W016229 ja MO16982) HER2-positiivista metastasoitunutta rintasyöpää sairastaville naisille, saatujen farmakokineettisten tulosten vertailu osoitti, että seerumissa todettujen pienimpien trastutsumabipitoisuuksien yksilölliset arvot ja keskiarvot vaihtelivat tutkimusten sisällä ja tutkimusten välillä, mutta paklitakselin samanaikaisesta annosta ei todettu selvää vaikutusta trastutsumabin farmakokinetiikkaan. Tutkimuksesta M77004, jossa HER2-positiivista metastasoitunutta rintasyöpää sairastavat naiset saivat samanaikaisesti trastutsumabia, paklitakselia ja doksorubisiinia, sekä tutkimuksista, joissa trastutsumabia annettiin monoterapiana (H0649g) tai yhdistelmänä antrasykliinien sekä syklofosfamidin tai paklitakselin (tutkimus H0648g) kanssa, saatujen trastutsumabin farmakokinetiikkaa koskevien tietojen vertailu viittasi siihen, etteivät doksorubisiini ja paklitakseli vaikuta trastutsumabin farmakokinetiikkaan.

Tutkimuksen H4613g/GO01305 farmakokineettiset tiedot viittasivat siihen, ettei karboplatiini vaikuttanut trastutsumabin farmakokinetiikkaan.

Anastrotsolin samanaikainen anto ei näyttänyt vaikuttavan trastutsumabin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

Raskaus

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

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

Imetys

Cynomolgus-apinoilla suoritetussa tutkimuksessa, jossa käytetty annos oli 25-kertainen verrattuna ihmisille annettavaan viikoittaiseen ylläpitoannokseen (2 mg/kg trastutsumabia laskimoon) raskauden päivinä 120-150, havaittiin trastutsumabin erittyvän syntymän jälkeen apinoiden maitoon. Apinanpoikasten altistuminen trastutsumabille kohdussa ja seerumissa havaittu trastutsumabi eivät vaikuttaneet haitallisesti eläinten kasvuun ja kehitykseen niiden syntymästä yhden kuukauden ikään saakka. Ei tiedetä, erittyykö trastutsumabi ihmisen rintamaitoon. Imettämistä olisi vältettävä trastutsumabihoitoajan ja seitsemän kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen, sillä ihmisen IgG erittyy äidinmaitoon eikä tiedetä, onko trastutsumabista mahdollisesti haittaa vauvalle.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole saatavissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ogivri-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.8). Ogivri-hoidon aikana voi esiintyä huimausta ja uneliaisuutta (ks. kohta 4.8). Mikäli potilaalle ilmaantuu infuusioon liittyviä oireita (ks. kohta 4.4), häntä on neuvottava välttämään autolla ajamista ja koneiden käyttöä, kunnes oireet häviävät.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Trastutsumabin (laskimoon ja ihon alle annettavat lääke muodot) käytön yhteydessä raportoituja vakavimpia ja/tai yleisimpiä haittavaikutuksia ovat sydämen toimintahäiriöt, infuusioon liittyvät reaktiot, hematologinen toksisuus (erityisesti neutropenia), infektiot ja keuhkoihin liittyvät haittavaikutukset.

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

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

Taulukossa 1 on lueteltu haittavaikutuksia, joita on raportoitu laskimoon annettavan trastutsumabin monoterapiassa tai yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen.

Kaikki termit perustuvat korkeimpaan prosenttiosuuteen, joka on esiintynyt keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa. Taulukossa 1 on mukana lisäksi valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut termit.

Taulukko 1 Haittavaikutukset, joita on raportoitu laskimoon annettavassa trastutsumabimonoterapiassa tai yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa (N = 8 386) ja markkinoille tulon jälkeen

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Infektiot	Infektio	Hyvin yleinen
	Nenänielun tulehdus	Hyvin yleinen
	Neutropeeninen sepsis	Yleinen
	Virtsarakkotulehdus	Yleinen
	Influenssa	Yleinen
	Sinuiitti	Yleinen

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintyvyys
	Ihotulehdus	Yleinen
	Nuha	Yleinen
	Ylempien hengitysteiden infektio	Yleinen
	Virtsatieinfektio	Yleinen
	Nielutulehdus	Yleinen
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Pahanlaatuisen kasvaimen progressio	Tuntematon
	Kasvaimen progressio	Tuntematon
Veri ja imukudos	Kuumeinen neutropenia	Hyvin yleinen
	Anemia	Hyvin yleinen
	Neutropenia	Hyvin yleinen
	Valkosolujen määrän lasku/leukopenia	Hyvin yleinen
	Trombosytopenia	Hyvin yleinen
	Hypoprotrombinemia	Tuntematon
	Immuunitrombosytopenia	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Yleinen
	+ Anafylaktinen reaktio	Harvinainen
	+ Anafylaktinen sokki	Harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Painon lasku / laihtuminen	Hyvin yleinen
	Ruokahaluttomuus	Hyvin yleinen
	Tuumorilyysioireyhtymä	Tuntematon
	Hyperkalemia	Tuntematon
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Hyvin yleinen
	Ahdistuneisuus	Yleinen
	Depressio	Yleinen
Hermosto	¹ Vapina	Hyvin yleinen
	Heitehuimaus	Hyvin yleinen
	Päänsärky	Hyvin yleinen
	Tuntoharhat	Hyvin yleinen
	Makuhäiriö	Hyvin yleinen
	Perifeerinen neuropatia	Yleinen
	Hypertensio	Yleinen
	Uneliaisuus	Yleinen
Silmät	Sidekalvotulehdus	Hyvin yleinen
	Lisääntynyt kyynelnesteen erityys	Hyvin yleinen
	Kuivasilmäisyys	Yleinen
	Papilledema	Tuntematon
	Verkkokalvoverenvuoto	Tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin	Kuurous	Melko harvinainen
Sydän	¹ Verenpaineen lasku	Hyvin yleinen
	¹ Verenpaineen nousu	Hyvin yleinen
	¹ Sydämenlyöntien epäsäännöllisyys	Hyvin yleinen
	¹ Sydämen lepatus	Hyvin yleinen
	Ejektiofraktion lasku*	Hyvin yleinen
	+ Sydämen vajaatoiminta (kongestiivinen)	Yleinen
	⁺¹ Supraventrikulaarinen takyarytmia	Yleinen
	Kardiomyopatia	Yleinen
	¹ Sydämentykytys	Yleinen
	Perikardiumeffuusio	Melko harvinainen
	Sydänperäinen sokki	Tuntematon
	Galoppirytmi	Tuntematon

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Verisuonisto	Kuumat aallot	Hyvin yleinen
	⁺¹ Hypotensio	Yleinen
	Vasodilataatio	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	⁺ Hengenahdistus	Hyvin yleinen
	Yskä	Hyvin yleinen
	Nenäverenvuoto	Hyvin yleinen
	Voimakas nuha	Hyvin yleinen
	⁺ Keuhkokuume	Yleinen
	Astma	Yleinen
	Keuhkojen toimintahäiriö	Yleinen
	⁺ Pleuraeffuusio	Yleinen
	⁺¹ Vinkuva hengitys	Melko harvinainen
	Keuhkotulehdus	Melko harvinainen
	⁺ Keuhkofibroosi	Tuntematon
	⁺ Hengitysvaikeudet	Tuntematon
	⁺ Hengitysvajaus	Tuntematon
	⁺ Keuhkoinfiltraatio	Tuntematon
	⁺ Akuutti keuhkopöhö	Tuntematon
	⁺ Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä	Tuntematon
	⁺ Bronkospasmi.	Tuntematon
	⁺ Hypoksia	Tuntematon
	⁺ Happisaturaation lasku	Tuntematon
	Nielun turvotus	Tuntematon
	Ortopnea	Tuntematon
	Keuhkopöhö	Tuntematon
	Interstitiaalinen keuhkosairaus	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Hyvin yleinen
	Oksentelu	Hyvin yleinen
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen
	¹ Huulten turvotus	Hyvin yleinen
	Vatsakipu	Hyvin yleinen
	Dyspepsia	Hyvin yleinen
	Ummetus	Hyvin yleinen
	Stomatiitti	Hyvin yleinen
	Peräpukamat	Yleinen
	Suun kuivuus	Yleinen
Maksa ja sappi	Maksasoluvaurio	Yleinen
	Hepatiitti	Yleinen
	Maksan koputusarkuus	Yleinen
	Keltaisuus	Harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Eryteema	Hyvin yleinen
	Ihottuma	Hyvin yleinen
	¹ Kasvojen turvotus	Hyvin yleinen
	Alopesia	Hyvin yleinen
	Kynsiongelmat	Hyvin yleinen
	Käsi-jalkaoireyhtymä	Hyvin yleinen
	Akne	Yleinen
	Kuiva iho	Yleinen
	Ekkymoosi	Yleinen
	Liiallinen hikoilu	Yleinen
	Makulopapulaarinen ihottuma	Yleinen
	Kutina	Yleinen

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

+ Tarkoittaa haittavaikutuksia, joita on raportoitu kuolemien yhteydessä.

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

Tarkkoja prosenttiosuuksia ei ole saatavilla.

* Esiintynyt yhdessä taksaanien kanssa käytettynä antrasykliinihoidon jälkeen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sydämen toimintahäiriöt

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II–IV) on yleinen haittavaikutus trastutsumabin käytön yhteydessä, ja se saattaa johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.4). Trastutsumabihoitoa saaneilla potilailla on havaittu sydämen toimintahäiriön oireita ja löydöksiä, kuten hengenahdistusta, asentoon liittyvää hengenahdistusta, lisääntynyttä yskää, keuhkoedeemaa, S3-galoppirytmia tai sydänkammioiden ejektiofraktion alentumista (ks. kohta 4.4).

Kolmessa keskeisessä kliinisessä trastutsumabin käyttöä adjuvanttihoitona selvittäneessä tutkimuksessa sydämen luokan 3–4 toimintahäiriöiden (erityisesti oireinen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta) esiintyvyys oli yhtä suuri potilailla, jotka saivat pelkkää solunsalpaajahoitoa (eli eivät

saaneet trastutsumabia) verrattuna potilaisiin, jotka saivat trastutsumabia taksaanien jälkeen (0,3–0,4 %). Esiintyvyys oli korkein potilailla, joille annosteltiin samanaikaisesti trastutsumabia ja taksaaneja (2,0 %). Trastutsumabin ja matala-annoksisen antrasykliinin samanaikaisesta neoadjuvanttikäytöstä on vähän käyttökokemusta (ks. kohta 4.4).

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

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

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

Infuusioon liittyvät reaktiot, allergiatyypiset reaktiot ja yliherkkyys

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

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

Yksittäisissä tapauksissa on havaittu anafylaktoidisia reaktioita.

Hematologinen toksisuus

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

Keuhkojen toimintaan liittyvät tapahtumat

Vaikeita keuhkoihin liittyviä haittatapahtumia voi esiintyä trastutsumabi-infusion yhteydessä, ja ne ovat saattaneet johtaa kuolemaan. Näitä haittatapahtumia ovat mm. keuhkoinfiltraatit, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, keuhkokuume, keuhkotulehdus, pleuraeffuusio, hengitysvaikeudet, akuutti keuhkopöhö ja hengityksen vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

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

Immunogeenisuus

Varhaisen vaiheen rintasyövän neoadjuvantti-adjuvanttihoitoa koskeneessa tutkimuksessa (BO22227) 10,1 %:lle (30/296) laskimonsisäistä trastutsumabihoitoa saaneista potilaista kehittyi vasta-aineita trastutsumabille. Seurannan mediaani oli yli 70 kuukautta.

Trastutsumabia neutraloivia vasta-aineita havaittiin lähtötilanteen jälkeen otetuista näytteistä 2 potilaalla 30 potilaasta ryhmässä, joka oli saanut laskimoon annettavaa trastutsumabia.

Näiden vasta-aineiden kliinistä merkitystä ei tiedetä. Trastutsumabille kehittyneiden vasta-aineiden esiintyminen ei vaikuttanut farmakokinetiikkaan, tehoon (määriteltiin patologistena kokonaisvasteena [pCR] ja tapahtumavapaana elinaikana [EFS]) eikä turvallisuuteen laskimoon annettavan trastutsumabin antoon liittyneiden reaktioiden esiintymisen perusteella.

Trastutsumabin käytöstä mahasyövän hoitoon ei ole immunogeenisuustietoja saatavissa.

Trastutsumabihoidon vaihtaminen laskimoon annettavasta lääkemuodosta ihon alle annettavaan lääkemuotoon ja päinvastoin

Tutkimuksessa MO22982 selvitettiin trastutsumabihoidon vaihtamista laskimoon annettavasta lääkemuodosta ihon alle annettavaan lääkemuotoon ja päinvastoin. Ensisijaisena tavoitteena oli arvioida, valitseeko potilas mieluummin laskimoon vai ihon alle annettavan trastutsumabilääkemuodon. Tutkimuksessa arvioitiin kahta kohorttia (toisessa annettiin injektiopullossa olevaa valmistetta ihon alle ja toisessa antolaitteessa olevaa valmistetta ihon alle) kahden ryhmän vaihtovuoroisessa tutkimusasetelmassa, jossa 488 potilasta satunnaistettiin jompaankumpaan kahdesta erilaisesta hoito-ohjelmasta, joissa trastutsumabihoitoa annettiin kolmen viikon välein (laskimoon [hoitosykli 1–4] → ihon alle [hoitosykli 5–8] tai ihon alle [hoitosykli 1–4] → laskimoon [hoitosykli 5–8]). Potilaat joko eivät olleet saaneet aiemmin laskimoon annettavaa trastutsumabihoitoa (20,3 %) tai olivat aiemmin saaneet trastutsumabihoitoa laskimoon (79,7 %). Hoito-ohjelmassa laskimoon → ihon alle (injektiopullossa olevaa ihon alle annettavaa valmistetta ja antolaitteessa olevaa ihon alle annettavaa valmistetta saaneet kohortit yhdistettynä) haittatapahtumien (kaikkien vaikeusasteiden) määräksi ilmoitettiin ennen lääkevalmisteen vaihtoa (hoitosykli 1–4) 53,8 % ja lääkevalmisteen vaihdon jälkeen (hoitosykli 5–8) 56,4 %. Hoito-ohjelmassa ihon alle → laskimoon (injektiopullossa olevaa ihon alle annettavaa valmistetta ja antolaitteessa olevaa ihon alle annettavaa valmistetta saaneet kohortit yhdistettynä) haittatapahtumien (kaikkien vaikeusasteiden) määräksi ilmoitettiin ennen lääkevalmisteen vaihtoa 65,4 % ja lääkevalmisteen vaihdon jälkeen 48,7 %.

Vakavia haittatapahtumia, asteen 3 haittatapahtumia ja hoidon keskeyttämisiä haittatapahtumien vuoksi todettiin ennen hoidon vaihtamista (hoitosykli 1–4) vähän (< 5 %), ja prosenttimäärät olivat samaa luokkaa hoidon vaihtamisen jälkeen (hoitosykli 5–8). Asteen 4 tai 5 haittatapahtumia ei raportoitu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole saatu kokemuksia yliannostuksesta ihmisellä. Yli 10 mg/kg kerta-annoksia ei ole annettu kliinisissä tutkimuksissa. Kliinisissä tutkimuksissa metastasoitunutta mahasyöpää sairastavilla potilailla on tutkittu aloitusannosta 8 mg/kg, jonka jälkeen ylläpitoannosta 10 mg/kg kolmen viikon välein. Korkeintaan tämän suuruiset annokset olivat hyvin siedettyjä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01FD01

Ogivri on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta: <http://www.ema.europa.eu>.

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

Vaikutusmekanismi

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

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

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

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

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

IHC-värjäytymiskuvion arvioinnissa suositellaan käytettäväksi taulukossa 2 esitettyä pisteytystä:

Taulukko 2 Suositeltu pisteytys IHC-värjäytymiskuvion arvioinnissa rintasyövässä

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

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

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

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

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

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

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

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

Menetelmien vertailututkimuksessa (tutkimus D008548) havaittiin suuri yhdenmukaisuus (> 95 %) SISH- ja FISH-menetelmissä HER2-geenin monistuman toteamisessa mahasyöpöpotilailla. HER2-proteiinin yli-ilmentymän toteamiseksi pitäisi käyttää immunohistokemiallista määrittystä (IHC) fiksoidusta kasvainkudospalasta. HER2-geenin monistuma pitäisi määrittää fiksoidusta kasvainkudospalasta *in situ* -hybridisaatiolla käyttämällä joko SISH- tai FISH-menetelmää.

IHC-värjäytymiskuvion arvioinnissa suositellaan käytettäväksi taulukossa 3 esitettyä pisteytystä:

Taulukko 3 Suositeltu pisteytys IHC-värjäytymiskuvion arvioinnissa mahasyövässä

Pisteytys	Kirurginen näyte - värjäytymiskuvio	Biopsianäyte - värjäytymiskuvio	HER2-yli- ilmentymän arviointi
0	Ei havaittavaa värjäytymistä tai solukalvojen värjäytymistä havaittavissa < 10 %:ssa kasvainsoluista.	Ei havaittavaa värjäytymistä tai solukalvojen värjäytymistä missään kasvainsoluissa.	Negatiivinen
1+	Haalea/tuskin havaittavissa oleva solukalvojen värjäytyminen ≥ 10 %:ssa kasvainsoluista. Värjäytyneiden solujen kalvot vain osittain värjäytyneet.	Kasvainsolurykelmien haalea/tuskin havaittavissa oleva solukalvojen värjäytyminen riippumatta värjäytyneiden kasvainsolujen osuudesta.	Negatiivinen
2+	Heikosta kohtalaiseksi luokiteltava solukalvojen täydellinen, basolateraalinen tai lateraalinen värjäytyminen ≥ 10 %:ssa kasvainsoluista.	Kasvainsolurykelmien heikosta kohtalaiseksi luokiteltava solukalvojen värjäytyminen riippumatta värjäytyneiden kasvainsolujen osuudesta.	Moniselitteinen
3+	Voimakkaaksi luokiteltava solukalvojen täydellinen, basolateraalinen tai lateraalinen värjäytyminen ≥ 10 %:ssa kasvainsoluista	Kasvainsolurykelmien voimakkaaksi luokiteltava solukalvojen täydellinen, basolateraalinen tai lateraalinen värjäytyminen riippumatta värjäytyneiden kasvainsolujen osuudesta.	Positiivinen

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Metastasoitunut rintasyöpä

Kliinisissä tutkimuksissa trastutsumabia on käytetty monoterapiana (trastutsumabi yksinään) hoidettaessa sellaisia potilaita, joiden metastasoitunut rintasyöpä on uusiutunut yhden tai useamman solunsalpaajahoidon jälkeen ja joiden kasvaimet yli-ilmentävät HER2:ta.

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

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

Valittaessa potilaita keskeisiin klinisiin tutkimuksiin, joissa potilaille annettiin joko trastutsumabimonoterapiaa tai trastutsumabia yhdistettynä paklitakseliin, HER2-proteiinin yli-ilmentymä määritettiin immunohistokemiallisella HER2-värjäyksellä fiksoidusta rintasyöpäkasvaimen kudospalasta. Määrittämisessä käytettiin hiirten monoklonaalisia vasta-aineita CB11 ja 4D5. Kudospalat fiksoitiin formaliinilla tai Bouinin kiinnitysliuoksella. Keskuslaboratoriossa analysoidun näytteen tulosten tulkinnassa käytettiin asteikkoa 0 – 3+. Potilaat, joiden tulokseksi saatiin 2+ tai 3+, hyväksyttiin tutkimuksiin ja potilaat, joiden tulokseksi saatiin 0 tai 1+, suljettiin pois. Tutkimuksiin osallistuneista potilaista yli 70 %:lla yli-ilmentymän aste oli 3+. Tutkimustulosten perusteella hoidosta saatava hyöty oli suurempi niillä potilailla, joilla HER2-proteiinin yli-ilmentymä oli voimakas (3+).

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

Metastasoitunut rintasyöpä, annostelu kerran viikossa

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

Taulukko 4 Monoterapia- ja yhdistelmähoitotutkimuksista saadut tulokset valmisteen tehosta

Parametri	Monoterapia	Yhdistelmähoito			
	Trastutsumabi ¹ N = 172	Trastutsumabi + paklitakseli ² N = 68	Paklitakseli ² N = 77	Trastutsumabi + dosetakseli ³ N = 92	Dosetakseli ³ N = 94
Vasteprosentti (95 %-n luottamusväli)	18 % (13–25)	49 % (36–61)	17 % (9–27)	61 % (50–71)	34 % (25–45)
Vasteen keston mediaani (kk) (95 %-n luottamusväli)	9,1 (5,6–10,3)	8,3 (7,3–8,8)	4,6 (3,7–7,4)	11,7 (9,3–15,0)	5,7 (4,6–7,6)
TTP:n mediaani (kk) (95 %-n luottamusväli)	3,2 (2,6–3,5)	7,1 (6,2–12,0)	3,0 (2,0–4,4)	11,7 (9,2–13,5)	6,1 (5,4–7,2)
Eloonjäämisen mediaani (kk) (95 %-n luottamusväli)	16,4 (12,3–ne)	24,8 (18,6–33,7)	17,9 (11,2–23,8)	31,2 (27,3–40,8)	22,74 (19,1–30,8)

TTP = aika taudin etenemiseen; ”ne” tarkoittaa, että ei voitu määrittää tai että ei vielä saavutettu.

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

Trastutsumabin ja anastrotsolin yhdistelmähoito

Trastutsumabia on tutkittu yhdistelmähoitona anastrotsolin kanssa ensilinjassa HER2:ta yli-ilmentävässä levinneessä rintasyöpäessä hormonireseptoripositiivisilla (ts. estrogeenireseptori [ER] ja/tai progesteronireseptori [PR]) postmenopausaalisilla potilailla. Etenemisvapaa elinaika kaksinkertaistui trastutsumabia ja anastrotsolia saaneilla potilailla verrattuna pelkkää anastrotsolia saaneisiin potilaisiin (4,8 kk vs. 2,4 kk). Myös seuraavissa tekijöissä havaittiin parantumista yhdistelmähoidossa: kokonaisvaste (16,5 % vs. 6,7 %), kliininen hyöty (42,7 % vs. 27,9 %), aika taudin etenemiseen (4,8 kk vs. 2,4 kk). Kahden hoitohaaran välillä ei ollut eroa vasteen saavuttamiseen

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

Metastasoitunut rintasyöpä, annostelu 3 viikon välein

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

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

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

TTP = aika taudin etenemiseen; ”ne” tarkoittaa, että ei voitu määrittää tai että ei vielä saavutettu.

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

Taudin etenemiskohdat

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

Varhaisen vaiheen rintasyöpä (adjuvanttihoito)

Varhaisen vaiheen rintasyöpä määritellään ei-metastasoituneeksi, primaariseksi, invasiiviseksi rinnan syöpäkasvaimeksi.

Trastutsumabia adjuvanttihoitossa tutkittiin neljässä suuressa satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa:

- Tutkimuksen BO16348 tarkoituksena oli verrata yhden ja kahden vuoden ajan 3 viikon välein annosteltavaa trastutsumabihoitoa pelkkään seurantaryhmään potilailla, joilla oli HER2-positiivinen varhaisen vaiheen rintasyöpä. Syöpä oli ennen trastutsumabihoitoa leikattu ja

potilaille oli annettu hoitoon yleisesti käytettyjä solusalpaajia ja sädehoitoa (jos tarpeellista). Lisäksi verrattiin kaksi vuotta kestävästä trastutsumabihoitoa yhden vuoden kestäväseen hoitoon. Trastutsumabiryhmän potilaille annettiin aloitusannos 8 mg/kg, minkä jälkeen annostus oli 6 mg/kg 3 viikon välein joko yhden tai kahden vuoden ajan.

- Yhteisanalyysin sisältävien tutkimusten NSABP B-31 ja NCCTG N9831 tarkoituksena oli tutkia trastutsumabin ja paklitakselin yhdistelmähoidon kliinistä käytettävyyttä AC-solusalpaajahoidon jälkeen. Lisäksi NCCTG N9831-tutkimuksessa tutkittiin trastutsumabin annostelua AC→P -solusalpaajahoidon jälkeen potilailla, joilta oli leikattu HER2-positiivinen varhaisen vaiheen rintasyöpä.
- BCIRG 006 -tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia trastutsumabin yhdistämistä dosetakseliin joko AC-solusalpaajahoidon jälkeen tai yhdistelmähoidona dosetakselin ja karboplatiinin kanssa potilaille, joilta oli leikattu HER2-positiivinen varhaisen vaiheen rintasyöpä.

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

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

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

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

Taulukko 6 Tehoa koskevat tulokset tutkimuksesta BO16348

Parametri	Mediaaniseuranta-aika 12 kuukautta*		Mediaaniseuranta-aika 8 vuotta**	
	Seuranta N = 1 693	Trastutsumabi 1 vuosi N = 1 693	Seuranta N = 1 697***	Trastutsumabi 1 vuosi N = 1 702***
Tautivapaa elinaika				
- potilaat, joilla oli tapahtuma	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- potilaat, joilla ei ollut tapahtumaa	1 474 (87,1 %)	1 566 (92,5 %)	1 127 (66,4 %)	1 231 (72,3 %)
P-arvo vs. seurantaryhmä	< 0,0001		< 0,0001	
Riskisuhde vs. seurantaryhmä	0,54		0,76	
Uusiutumisvapaa elinaika				
- potilaat, joilla oli tapahtuma	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- potilaat, joilla ei ollut tapahtumaa	1 485 (87,7 %)	1 580 (93,3 %)	1 191 (70,2 %)	1 303 (76,6 %)
P-arvo vs. seurantaryhmä	< 0,0001		< 0,0001	
Riskisuhde vs. seurantaryhmä	0,51		0,73	
Elinaika ilman taudin metastasoitumista				
- potilaat, joilla oli tapahtuma	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- potilaat, joilla ei ollut tapahtumaa	1 508 (89,1 %)	1 594 (94,6 %)	1 209 (71,2 %)	1 303 (76,6 %)
P-arvo vs. seurantaryhmä	< 0,0001		< 0,0001	
Riskisuhde vs. seurantaryhmä	0,50		0,76	
Kokonaiselinaika (kuolema)				
- potilaat, joilla oli tapahtuma	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- potilaat, joilla ei ollut tapahtumaa	1 653 (97,6 %)	1 662 (98,2 %)	1 347 (79,4 %)	1 424 (83,7 %)
P-arvo vs. seurantaryhmä	0,24		0,0005	
Riskisuhde vs. seurantaryhmä	0,75		0,76	

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

** Loppuanalyysi (mukaan lukien 52 % seurantaryhmän potilaista, jotka siirtyivät trastutsumabiryhmään).

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

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

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

Loppuanalyysissa trastutsumabihoidon pidentäminen kahteen vuoteen ei tuonut lisähyötyä yhden vuoden kestäneeseen hoitoon verrattuna [tautivapaata elinaikaa koskeva riskisuhde hoitoaikaan mukaisessa (ITT) populaatiossa kahden vuoden ja yhden vuoden tutkimushaaroissa = 0,99 (95 %:n luottamusväli: 0,87, 1,13), p-arvo = 0,90 ja kokonaiselinajan riskisuhde = 0,98 (0,83, 1,15); p-arvo = 0,78]. Oireettoman sydämen toimintahäiriön esiintyvyys lisääntyi kaksi vuotta hoitoa saaneiden ryhmässä (8,1 % vs. 4,6 % yhden vuoden ajan hoitoa saaneiden ryhmässä). Vähintään

asteen 3 tai 4 haittatapahtumia esiintyi useammalla potilaalla kaksi vuotta hoitoa saaneiden ryhmässä (20,4 %) kuin yhden vuoden ajan hoitoa saaneilla (16,3 %).

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

Doksorubisiinia ja syklofosfamidia annosteltiin samanaikaisesti seuraavasti:

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

Paklitakselia annosteltiin yhdessä trastutsumabin kanssa seuraavasti:

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

Yhteenveto tutkimusten NSABP B-31 ja NCCTG N9831 yhteisanalyysissä tehoa tautivapaan elinajan loppuanalyysin* ajankohtana mitanneista tuloksista on taulukossa 7. Mediaaniseuranta-aika oli 1,8 vuotta AC→P-haarassa ja 2,0 vuotta AC→PH-haarassa.

Taulukko 7 Yhteenveto tutkimusten NSABP B-31 ja NCCTG N9831 yhteisanalyysissä tehoa tautivapaan elinajan loppuanalyysin* ajankohtana mitanneista tuloksista:

Parametri	AC→P (n = 1 679)	AC→PH (n = 1 672)	Riskisuhde vs. AC→P (95 %-n luottamusväli)
Tautivapaa elin aika			
Potilaat, joilla oli tapahtuma (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001
Etäpesäkkeinen uusiutuminen			
Potilaat, joilla oli tapahtuma	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p < 0,0001
Kuolleiden määrä (OS- tapahtuma)	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92)
Potilaat, joilla oli tapahtuma			p = 0,014**

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

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

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

Ensisijaisessa päätetapahtumassa (tautivapaa elin aika) taudin uusiutumisriski aleni 52 %, kun trastutsumabia annosteltiin yhdessä paklitakselin kanssa. Riskisuhde (HR) tarkoittaa 11,8 prosenttiyksikön (87,2 % vs. 75,4 %) absoluuttista hyötyä AC→PH-haarassa (trastutsumabi) kolmen vuoden tautivapaan elinajan suhteen.

Lääketurvapäivityksen yhteydessä (mediaani seuranta-aika 3,5–3,8 vuotta) tehty tautivapaan elinajan analyysi vahvisti lopullisen tautivapaan elin aikahyödyn suuruuden. Huolimatta potilaiden siirtymisestä kontrollihaarasta trastutsumabihaaraan trastutsumabin lisääminen paklitakselisolunsalpaajaan pienensi taudin uusiutumisriskiä 52 %-lla. Trastutsumabin lisääminen paklitakselisolunsalpaajaan pienensi myös kuoleman riskiä 37 %-lla.

Kokonaiselinajan ennalta suunniteltu loppuanalyysi tutkimusten NSABP B-31 ja NCCTG N9831 yhteisanalyysistä tehtiin, kun 707 potilasta oli kuollut (AC→PH-haaran mediaaniseuranta-aika 8,3 vuotta). AC→PH-hoito pidensi kokonaiselin aikaa tilastollisesti merkitsevästi verrattuna AC→P-

hoitoon (ositettu riskisuhde [HR] = 0,64; 95 %:n luottamusväli [0,55, 0,74]; log-rank-testin p-arvo < 0,0001). Elossaololuvuksi 8 vuoden kuluttua arvioitiin AC→PH-haarassa 86,9 % ja AC→P-haarassa 79,4 %, ja absoluuttiseksi hyödyksi 7,4 % (95 %:n luottamusväli 4,9 %, 10,0 %).

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

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

Parametri	AC→P (N = 2 032)	AC→PH (N = 2 031)	p-arvo vs. AC→P	Riskisuhde vs. AC→P (95 %:n luottamusväli)
Kuolleiden määrä (OS-tapahtuma) Potilaat, joilla oli tapahtuma (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

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

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

BCIRG 006-tutkimuksessa trastutsumabia annosteltiin joko AC-solunsalpaajahoidon jälkeen yhdessä dosetakselin kanssa (AC→DH) tai yhdessä dosetakselin ja karboplatiinin kanssa (DCarbH).

Dosetakselia annosteltiin seuraavasti:

- laskimonsisäinen dosetakseli – 100 mg/m² tunnin kestävä infuusiona laskimoon 3 viikon välein 4 sykliä (annostelu ensimmäisen syklin 2. päivänä ja seuraavissa sykleissä 1. päivänä)
 - tai
 - laskimonsisäinen dosetakseli – 75 mg/m² tunnin kestävä infuusiona laskimoon 3 viikon välein 6 sykliä (annostelu ensimmäisen syklin 2. päivänä ja seuraavissa sykleissä 1. päivänä)
- ja tämän jälkeen:
- karboplatiini – tavoite-AUC = 6 mg/ml/min annosteltuna 30–60 minuutin infuusiona laskimoon 3 viikon välein 6 sykliä.

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

Yhteenveto tutkimuksen BCIRG 006 tehoa mittaavista tuloksista on taulukoissa 9 ja 10. Mediaaniseuranta-aika oli 2,9 vuotta AC→D-haarassa ja 3,0 vuotta AC→DH-haarassa ja DCarbH-haarassa.

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

Parametri	AC→D (n = 1 073)	AC→DH (n = 1 074)	Riskisuhde vs. AC→D (95 %:n luottamusväli) p-arvo
Tautivapaa elinaika Potilaat, joilla oli tapahtuma	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001
Etäpesäkkeinen uusiutuminen Potilaat, joilla oli tapahtuma	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p < 0,0001
Kuolleiden määrä (OS- tapahtuma) Potilaat, joilla oli tapahtuma	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p = 0,0024

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

Taulukko 10 Yhteenveto tutkimuksen BCIRG 006 tehoa mittaavista tuloksista AC→D ja DCarbH-haarojen välillä

Parametri	AC→D (n = 1 073)	DCarbH (n = 1 074)	Riskisuhde vs. AC→D (95 %:n luottamusväli) p-arvo
Tautivapaa elinaika Potilaat, joilla oli tapahtuma	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Etäpesäkkeinen uusiutuminen Potilaat, joilla oli tapahtuma	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p = 0,0008
Kuolleiden määrä (OS- tapahtuma) Potilaat, joilla oli tapahtuma	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p = 0,0182

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

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

BCIRG 006 -tutkimuksessa suorituskyky Karnofskyn asteikolla oli ≤ 90 (80 tai 90) 213 potilaalla 1 075:stä DCarbH (TCH) -haarassa, 221 potilaalla 1 074:stä AC→DH (AC→TH) -haarassa ja 217 potilaalla 1 073:stä AC→D (AC→T) -haarassa. Tautivapaan elinajan hyötyä ei havaittu tässä alaryhmässä: HR = 1,16, 95 %:n luottamusväli [0,73, 1,83] DCarbH-haaraa (TCH) verrattaessa AC→D (AC→T) -haaraan ja HR = 0,97, 95 %:n luottamusväli [0,60, 1,55] AC→DH (AC→TH) -haaraa verrattaessa AC→D -haaraan.

Lisäksi tehtiin eksploratiivinen post-hoc-analyysi kliinisten tutkimusten NSABP/NCCTG N9831* ja BCIRG 006 yhteisanalysistä, jossa yhdistettiin tautivapaa elinaika ja oireiset sydäntapahtumat. Yhteenveto tuloksista on taulukossa 11:

Taulukko 11 Eksploratiivisen post-hoc-analyysin tulokset kliinisten tutkimusten NSABP/NCCTG N9831* ja BCIRG 006 yhteisanalysistä, jossa yhdistettiin tautivapaa elinaika (DFS) ja oireiset sydäntapahtumat

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 ja NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Ensisijainen tehoanalyysi DFS:n riskisuhde (95 %:n luottamusväli) p-arvo	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Pitkäaikaissurannan tehoanalyysi** DFS:n riskisuhde (95 %:n luottamusväli) p-arvo	0,61 (0,54; 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p = 0,0011
Eksploratiivinen post hoc -analyysi DFS:stä ja oireisista sydäntapahtumista Pitkäaikaissuranta** Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A = doksorubisiini, C = syklofosfamidi, P = paklitakseli, D = dosetakseli, Carb = karboplatiini,

H = trastutsumabi

CI = luottamusväli

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

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

Varhaisen vaiheen rintasyöpä (neoadjuvantti-adjuvanttihoito)

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

Satunnaistetun monikeskustutkimuksen MO16432 neoadjuvantti-adjuvanttihoitoasetelmassa tutkittiin trastutsumabin kliinistä tehoa samanaikaisesti annosteltavan neoadjuvanttisolunsalpaajahoidon kanssa (antrasykliinin ja taksaanin), mitä seurasi trastutsumabiadjuvanttihoito jopa 1 vuoden ajan. Tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli vastadiagnosoitu paikallisesti levinnyt (asteen III) tai tulehdussellinen varhaisen vaiheen rintasyöpä. Potilaat, joilla oli HER2+ kasvaimia, satunnaistettiin saamaan joko neoadjuvanttisolunsalpaajahoidoa yhdessä neoadjuvantti-adjuvanttihoitona annetun trastutsumabin kanssa tai pelkästään neoadjuvanttisolunsalpaajahoidoa.

Tutkimuksessa MO16432 trastutsumabia (aloitusannos 8 mg/kg, minkä jälkeen ylläpitoannos 6 mg/kg 3 viikon välein) annettiin samanaikaisesti neoadjuvanttisolunsalpaajahoidon kanssa 10 syklin ajan. Hoito annettiin seuraavasti:

- doksorubisiini 60 mg/m², paklitakseli 150 mg/m² 3 viikon välein 3 sykliä

ja tämän jälkeen

- paklitakseli 175 mg/m² 3 viikon välein 4 sykliä

ja tämän jälkeen

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

mitä seurasi leikkauksen jälkeen

- lisäsyklejä trastutsumabiadjuvanttihoitoa (kunnes hoitoa oli annettu 1 vuosi).

Tutkimuksen MO16432 tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 12. Mediaaniseuranta-aika oli trastutsumabihaarassa 3,8 vuotta.

Taulukko 12 Tehoa koskevat tulokset tutkimuksesta MO16432

Parametri	Solunsalpaaja + Trastutsumabi (n = 115)	Pelkkä solunsalpaaja (n = 116)	
Tapahtumavapaa elinaika Potilaat, joilla oli tapahtuma	46	59	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) 0,65 (0,44, 0,96) p = 0,0275
Patologisesti täydellinen vaste* (95 %:n luottamusväli)	40 % (31,0; 49,6)	20,7 % (13,7; 29,2)	p = 0,0014
Kokonaiselinaika Potilaat, joilla oli tapahtuma	22	33	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) 0,59 (0,35, 1,02) p = 0,0555

*määritelmä: invasiivista syöpää ei esiintynyt rinnan eikä kainalon imusolmukkeissa

Trastutsumabihaaraa suosivan absoluuttisen hyödyn 3 vuoden tapahtumavapaassa elinaikaennusteessa arvioitiin olevan 13 prosenttiyksikköä (65 % vs. 52 %).

Metastasoitunut mahasyöpä

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

Solunsalpaajia annosteltiin seuraavasti:

- kapesitabiini 1 000 mg/m² suun kautta kaksi kertaa päivässä 14 päivää 3 viikon sykleinä 6 syklin ajan (jokaisen syklin 1. päivän illasta 15. päivän aamuun).

tai

- laskimonsisäinen 5-fluorourasiili 800 mg/m²/vrk jatkuvana infuusiona laskimoon 5 päivää 3 viikon sykleinä 6 syklin ajan (jokaisen syklin 1. päivästä 5. päivään).

Molempien kanssa annosteltiin sisplatiinia seuraavasti:

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

Yhteenveto tutkimuksen BO18255 tehoa koskevista tuloksista on taulukossa 13:

Taulukko 13 Tehoa koskevat tulokset tutkimuksesta BO18225

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

FP + H: fluoropyrimidiini/sisplatiini + trastutsumabi

FP: fluoropyrimidiini/sisplatiini

a Kerroinsuhde

Tutkimukseen valittiin potilaita, joilla oli aiemmin hoitamaton ei leikattavissa oleva HER2-positiivinen paikallisesti levinnyt tai uusiutunut ja/tai metastasoitunut adenokarsinooma mahalaukussa tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma ja jotka eivät soveltuneet parantavaan hoitoon. Ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselinaika, joka määriteltiin aikana satunnaistamisesta kuolemaan (mistä tahansa syystä johtuvaan). Analyysiin mennessä oli kuollut yhteensä 349 satunnaistettua potilasta: 182 potilasta (62,8 %) oli kontrollihaarassa ja 167 potilasta (56,8 %) oli hoitohaarassa. Suurin osa kuolemista johtui syöpäsairauteen liittyvistä tapahtumista.

Post-hoc-alaryhmäanalyysit osoittavat, että positiiviset hoitovaikutukset rajoittuvat voimakkaasti HER2-proteiinia (IHC 2+/FISH+ tai IHC3+) yli-ilmentäviin kohdekasvaimiin. Kokonaiselinaika (mediaani) HER2-proteiinia voimakkaasti yli-ilmentävässä haarassa oli FP-ryhmässä 11,8 kuukautta vs. FP + H -ryhmässä 16 kuukautta, riskisuhde 0,65 (95 %:n luottamusväli 0,51–0,83) ja tautivapaa elinaika (mediaani) oli FP-ryhmässä 5,5 kuukautta vs. FP + H -ryhmässä 7,6 kuukautta, riskisuhde 0,64 (95 %:n luottamusväli 0,51–0,79) Kokonaiselinajan osalta riskisuhde oli 0,75 (95 %:n luottamusväli 0,51–1,11) IHC2+/FISH+ ryhmässä ja 0,58 (95 %:n luottamusväli 0,41–0,81) IHC3+/FISH+ ryhmässä.

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

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset trastutsumabia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä rinta- ja mahasyövän hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Trastutsumabin farmakokinetiikkaa tutkittiin populaatiofarmakokineettisen mallin analyysin avulla 18 faasin I, II ja III tutkimuksessa trastutsumabia laskimoon saaneiden 1 582 tutkittavan yhdistetyistä tiedoista, joissa oli mukana HER2:ta yli-ilmentävää metastasoitunutta rintasyöpää, varhaisen vaiheen rintasyöpää tai pitkälle edennyt mahasyöpää sairastavia potilaita ja potilaita, joilla oli muun tyyppisiä kasvaimia, sekä terveitä vapaaehtoisia. Trastutsumabin pitoisuus-aikaprofiilia kuvasi kaksitilamalli, jossa eliminaatio tapahtui keskustilasta rinnakkain lineaarisesti ja ei-lineaarisesti. Kokonaispuhdistuma lisääntyi ei-lineaarisen eliminaation vuoksi, kun pitoisuus pieneni. Trastutsumabin puoliintumisaikalle ei siten voida päätellä vakioarvoa. Pitoisuuksien pienentyessä annosten välisenä aikana myös $t_{1/2}$ lyhenee (ks. taulukko 16).

Metastasoitunutta rintasyöpää ja varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastavien potilaiden farmakokineettiset parametrit (esim. puhdistuma [CL], keskustilan tilavuus [V_c]) ja potilasjoukon perusteella ennakoitu vakaan tilan altistus (C_{min} , C_{max} ja AUC) olivat samankaltaiset. Lineaarinen puhdistuma oli metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla potilailla 0,136 l/vrk, varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastavilla potilailla 0,112 l/vrk ja pitkälle edennyt mahasyöpää sairastavilla potilailla 0,176 l/vrk. Metastasoitunutta rintasyöpää, varhaisen vaiheen rintasyöpää ja pitkälle edennyt mahasyöpää sairastavien potilaiden ei-lineaarisen eliminaation parametrien arvot olivat: eliminaation maksiminopeus (V_{max}) 8,81 mg/vrk ja Michaelis-Mentenin vakio (K_m) 8,92 mikrog/ml. Metastasoitunutta rintasyöpää ja varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastavien potilaiden keskustilan tilavuus oli 2,62 l ja pitkälle edennyt mahasyöpää sairastavien potilaiden keskustilan tilavuus oli 3,63 l. Trastutsumabialtistukseen vaikuttaviksi tilastollisesti merkitseviksi kovariaateiksi tunnistettiin lopullisessa farmakokineettisessä mallissa primaarikasvaintyyppin lisäksi paino sekä seerumin aspartaattiaminotransferaasi- ja albumiinipitoisuus. Näiden kovariaattien vaikutuksen suuruus trastutsumabialtistukseen viittaa siihen, että näillä kovariaateilla ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta trastutsumabipitoisuuksiin.

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

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

Hoito	Primaarikasvaintyyppi	N	C_{min} (mikrog/ml)	C_{max} (mikrog/ml)	AUC _{0–21vrk} (mikrog.vrk/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg kerran kolmessa viikossa	Metastasoitunut rintasyöpä	805	28,7 (2,9–46,3)	182 (134–280)	1 376 (728–1 998)
	Varhaisen vaiheen rintasyöpä	390	30,9 (18,7–45,5)	176 (127–227)	1 390 (1 039–1 895)
	Pitkälle edennyt mahasyöpä	274	23,1 (6,1–50,3)	132 (84,2–225)	1 109 (588–1 938)
4 mg/kg + 2 mg/kg kerran viikossa	Metastasoitunut rintasyöpä	805	37,4 (8,7–58,9)	76,5 (49,4–114)	1 073 (597–1 584)
	Varhaisen vaiheen rintasyöpä	390	38,9 (25,3–58,8)	76,0 (54,7–104)	1 074 (783–1 502)

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

Hoito	Primaari- kasvaintyyppi	N	C_{min,ss}* (mikrog/ml)	C_{max,ss}** (mikrog/ml)	AUC_{ss, 0–21 vrk} (mikrog.vrk/ml)	Aika vakaaseen tilaan*** (viikkoa)
8 mg/kg + 6 mg/kg kerran kolmessa viikossa	Metastasoitunut rintasyöpä	805	44,2 (1,8–85,4)	179 (123–266)	1 736 (618–2 756)	12
	Varhaisen vaiheen rintasyöpä	390	53,8 (28,7–85,8)	184 (134–247)	1 927 (1 332–2 771)	15
	Pitkälle edennyt mahasyöpä	274	32,9 (6,1–88,9)	131 (72,5–251)	1 338 (557–2 875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg kerran viikossa	Metastasoitunut rintasyöpä	805	63,1 (11,7–107)	107 (54,2–164)	1 710 (581–2 715)	12
	Varhaisen vaiheen rintasyöpä	390	72,6 (46–109)	115 (82,6–160)	1 893 (1 309–2 734)	14

* C_{min,ss} – vakaan tilan C_{min}

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

*** aika 90 %:iin vakaasta tilasta

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

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

Trastutsumabin poistumisnopeus elimistöstä

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

Verenkierrossa kiertävät HER2 pinta-antigeenit

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Jopa kuusi kuukautta kestäneissä toksisuustutkimuksissa ei havaittu akuuttia eikä toistuvista annoksista johtuvaa toksisuutta. Lisääntymiseen liittyvää toksisuutta ei myöskään todettu tutkimuksissa, joissa selvitettiin teratogeenisuutta, vaikutuksia naaraan hedelmällisyyteen ja tiineyden loppuvaiheen toksisuutta/aineen siirtymistä istukan läpi. Trastutsumabi ei ole genotoksinen.

Trastutsumabin karsinogeenisen potentiaalin selvittämiseksi ei ole tehty pitkäaikaistutkimuksia eläimillä. Aineen mahdollista vaikutusta urosten hedelmällisyyteen ei myöskään ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-histidiinihydrokloridi
L-histidiini
Sorbitoli (E420)
Makrogoli 3350
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

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

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

4 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu ja laimennettu liuos

Injektionesteisiin käytettävään steriiliin veteen aseptisesti liuotetun, käyttökuntoon saatetun liuoksen on osoitettu säilyvän fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina 10 vuorokautta 2–8 °C:ssa. Ylimääräinen käyttökuntoon saatettu liuos on hävitettävä.

Laskimoon annettava Ogivri-infuusioneste säilyy fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta sisältävissä polyvinyylidikloridi-, polyeteeni- tai polypropeenipusseissa enintään 90 vuorokautta 2–8 °C:ssa ja 24 tuntia enintään 30 °C lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta käyttökuntoon saatettu liuos ja Ogivri-infuusioneste tulisi käyttää heti. Valmistetta ei ole tarkoitettu säilytettäväksi käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen, paitsi jos se on saatettu käyttökuntoon ja laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Käyttökuntoon saatettua liuosta ei saa pakastaa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohdat 6.3 ja 6.6.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Ogivri 150 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

15 ml:n kirkas, tyypin I lasista valmistettu, 150 mg trastutsumabia sisältävä injektiopullo, jossa on fluororesiinikalvolla laminoitu butylikumitulppa.

Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

Ogivri 420 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

50 ml:n kirkas, tyypin I lasista valmistettu, 420 mg trastutsumabia sisältävä injektiopullo, jossa on fluororesiinikalvolla laminoitu butylikumitulppa.

Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ogivria on käsiteltävä varoen käyttökuntoon saattamisen aikana. Liiallinen vaahtoaminen käyttökuntoon saattamisen yhteydessä tai käyttökuntoon saatetun liuoksen ravistelu voi aiheuttaa ongelmia riittävän Ogivri-määrän vetämisessä injektiopullost.

Ogivri 150 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Asianmukaista aseptista tekniikkaa on noudatettava. Jokaisen Ogivri 150 mg -injektiopullon sisältö liuotetaan 7,2 ml:aan steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä (ei sisälly pakkaukseen). Käyttökuntoon saattamiseen ei pidä käyttää muita liuottimia. Näin saadaan 7,4 ml kerta-annokseen soveltuvaa liuosta, joka sisältää trastutsumabia noin 21 mg/ml ja jonka pH on noin 6,0. Neljän prosentin tilavuusylimäärä varmistaa sen, että ilmoitettu 150 mg:n annos saadaan vedettyä jokaisesta injektiopullost.

Ogivri 420 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Jokaisen Ogivri 420 mg -injektiopullon sisältö liuotetaan 20 ml:aan steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä (ei sisälly pakkaukseen). Käyttökuntoon saattamiseen ei pidä käyttää muita liuottimia. Näin saadaan 21 ml kerta-annokseen soveltuvaa liuosta, joka sisältää trastutsumabia noin 21 mg/ml ja jonka pH on noin 6,0. 4,8 %:n tilavuusylimäärä varmistaa sen, että ilmoitettu 420 mg:n annos saadaan vedettyä jokaisesta injektiopullost.

Ogivri injektiopullo		Steriilin injektionesteisiin käytettävän veden tilavuus		Lopullinen pitoisuus
150 mg:n injektiopullo	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg:n injektiopullo	+	20 ml	=	21 mg/ml

Ohjeet käyttökuntoon saattamisesta

1) Käytä steriiliä ruiskua ja injisoi hitaasti asianmukainen tilavuus (ks. edellä) steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä kylmäkuivattua Ogivri-jauhetta sisältävään injektiopulloon. Suuntaa vesisuihku kylmäkuivattuun jauhekakkuun.

2) Pyöritä injektiopulloa varovasti liukenemisen edistämiseksi. ÄLÄ RAVISTA!

Pieni vaahtoaminen käyttökuntoon saattamisen yhteydessä ei ole epätavallista. Anna injektiopullon seistä rauhassa noin 5 minuuttia. Käyttökuntoon saatettu Ogivri on väritön tai vaaleankeltainen, läpinäkyvä liuos, jossa ei tulisi olla näkyviä hiukkasia.

Tarvittava konsentraattitilavuus lasketaan seuraavasti:

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

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

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

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

Tarvittava määrä liuosta vedetään injektiopullostä käyttäen steriiliä neulaa ja ruiskua ja lisätään infuusiopussiin, jossa on 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä. Älä käytä glukoosia sisältäviä liuoksia (ks. kohta 6.2). Liuos sekoitetaan kääntelemällä pussia varovasti, jotta vältetään liuoksen vaahtoamiselta. Käyttövalmis liuos on annettava välittömästi. Jos laimennus tehdään aseptisesti, liuosta voidaan säilyttää enintään 90 vuorokautta 2–8 °C:ssa ja 24 tuntia enintään 30 °C lämpötilassa.

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

Ogivri on kertakäyttöinen, sillä valmiste ei sisällä säilytysaineita.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1341/001
EU/1/18/1341/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12. joulukuuta 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04 elokuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

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

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

L-histidiinihydrokloridi, L-histidiini, sorbitoli (E420), makrogoli 3350, kloorivetyhappo ja
natriumhydroksidi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimonsisäiseen käyttöön vain kuiva-aineen liuottamisen ja laimentamisen jälkeen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1341/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ogivri 150 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten
trastutsumabi
Vain laskimonsisäiseen käyttöön

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

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

Ogivri 420 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
trastutsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Injektiopullo sisältää 420 mg trastutsumabia.
Liuottamisen jälkeen 1 ml konsentraattia sisältää 21 mg trastutsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

L-histidiinihydrokloridi, L-histidiini, sorbitoli (E 420), makrogoli 3350, kloorivetyhappo ja
natriumhydroksidi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimonsisäiseen käyttöön vain kuiva-aineen liuottamisen ja laimentamisen jälkeen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1341/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ogivri 420 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten
trastutsumabi
Vain laskimonsisäiseen käyttöön

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Ogivri 150 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Ogivri 420 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
trastutsumabi

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Ogivri on ja mihin sitä käytetään

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

Lääkäri saattaa määrätä Ogivri-valmistetta hoidoksi rintasyöpään tai mahasyöpään, jos

- sinulla on varhaisen vaiheen rintasyöpä, joka tuottaa suuria määriä HER2-nimistä proteiinia.
- sinulla on etäpesäkkeinen rintasyöpä (toisin sanoen rintasyöpä on levinnyt muualle elimistöön alkuperäisestä kasvaimesta), ja syöpäkasvaimet tuottavat suuria määriä HER2:ta. Ogivri-valmistetta käytetään etäpesäkkeisen rintasyövän ensimmäisenä hoitona yhdistettynä solunsalpaajiin, paklitakseliin tai dosetakseliin. Sitä voidaan käyttää myös yksinään tilanteissa, joissa muu hoito ei ole ollut tehokasta. Sitä käytetään myös yhdessä aromataasainestäjien kanssa potilailla, joilla on HER2-positiivinen ja hormonireseptoriposiitivinen levinnyt rintasyöpä (kasvain on herkkä naisen sukupuolihormoneille).
- sinulla on etäpesäkkeinen mahasyöpä, joka tuottaa suuria määriä HER2:ta. Ogivri-valmistetta käytetään yhdessä muiden syöpälääkkeiden, kapesitabiinin tai 5-fluorourasiilin ja sisplatiinin kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Ogivri-valmistetta

Älä käytä Ogivri-valmistetta

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

Varoitukset ja varotoimet

Lääkäri seuraa hoitoasi tarkoin.

Sydämen toiminnan seuranta

Ogivri-hoito yksinään tai yhdistettynä taksaaniin saattaa vaikuttaa sydämeen, erityisesti jos olet käyttänyt aiemmin antrasykliinejä (taksaanit ja antrasykliinit ovat muita syöpälääkkeitä). Vaikutukset saattavat olla kohtalaisia tai vaikeita ja saattavat johtaa kuolemaan. Tämän vuoksi sydämen toiminta tutkitaan ennen Ogivri-hoidon aloittamista ja sitä seurataan hoidon aikana (joka kolmas kuukausi) ja hoidon lopettamisen jälkeen (kahdesta viiteen vuoteen). Jos sinulle kehittyy sydämen vajaatoiminnan oireita (eli sydän ei pumpppaa riittävästi verta), sydämesi toiminta saatetaan tutkia tiheämmin (kuudesta kahdeksaan viikon välein) ja saatat saada hoitoa sydämen vajaatoimintaan tai Ogivri-hoito saattaa olla tarpeen lopettaa.

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Ogivri-valmistetta

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

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

Lapset ja nuoret

Ogivri-valmistetta ei suositella alle 18-vuotiaille.

Muut lääkevalmisteet ja Ogivri

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

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

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

- Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Ogivri-hoidon aikana ja ainakin 7 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.
- Lääkäri neuvoo sinua Ogivri-valmisteen mahdollisista raskaudenaikaisista hyödyistä ja haitoista. Harvinaisissa tapauksissa lapsiveden (ympäroi kehittyvää lasta kohdussa)

niukkuutta on havaittu trastutsumabia saavilla, raskaana olevilla naisilla. Lapsiveden vähyys saattaa olla haitallista sikiölle, ja se on yhdistetty heikentyneeseen keuhkojen kehittymiseen ja sikiökuolemiin.

Imetys

Älä imetä lasta Ogivri-hoidon aikana äläkä 7 kuukauteen viimeisen Ogivri-annoksen jälkeen, koska lapsi saattaa saada tätä lääkeainetta rintamaidon välityksellä. Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ogivri saattaa vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Jos sinulla ilmenee hoidon aikana oireita, kuten huimausta, uneliaisuutta, vilunväristyksiä tai kuumetta, älä aja autoa äläkä käytä koneita, ennen kuin oireet ovat hävinneet.

Ogivri sisältää sorbitolia (E420) ja natriumia

Ogivri 150 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Tämä lääkevalmiste sisältää 115,2 mg sorbitolia per injektiopullo.

Ogivri 420 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Tämä lääkevalmiste sisältää 322,6 mg sorbitolia per injektiopullo.

Sorbitoli on fruktoosin lähde. Jos sinulla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI, harvinainen perinnöllinen sairaus), sinulle ei saa antaa tätä lääkettä. Potilaat, joilla on HFI, eivät kykene hajottamaan fruktoosia, mikä voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia.

Sinun on kerrottava lääkärillesi ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä, jos sinulla on HFI tai jos et voi enää käyttää makeita ruokia tai juomia, koska ne aiheuttavat pahoinvointia, oksentelua tai epämukavia tuntemuksia kuten vatsan turpoamista, vatsan kouristuksia tai ripulia.

Ogivri sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan “natriumiton”.

3. Miten Ogivri-valmistetta annetaan

Ennen hoidon aloittamista lääkäri määrittää HER2:n määrän kasvaimestasi. Ogivri-hoitoa annetaan vain potilaille, joiden kasvaimet tuottavat runsaasti HER2:ta. Ogivri-valmisteen saa antaa vain lääkäri tai sairaanhoitaja. Lääkäri määrää juuri *sinulle* sopivan annoksen ja hoito-ohjelman. Ogivri-annos määräytyy painon perusteella.

Ensimmäinen annos annetaan 90 minuuttia kestäväenä infuusiona. Terveystieteiden ammattilainen seuraa vointiasi tarkoin infuusion ajan mahdollisten haittavaikutusten varalta. Jos siedät ensimmäisen annoksen hyvin, seuraavat annokset voidaan mahdollisesti antaa 30 minuutin kuluessa (ks. kohta 2, Varoitukset ja varotoimet). Saamiesi infusioiden lukumäärä riippuu siitä, kuinka hoito vaikuttaa sinuun. Lääkäri keskusteleesi asiasta kanssasi.

Ogivri annetaan infuusiona (tiputuksen) laskimoon. Tätä laskimoon annettavaa lääkemuotoa ei ole tarkoitettu annettavaksi ihon alle, ja sen saa antaa vain infuusiona laskimoon.

Varhaisen vaiheen rintasyövässä, etäpesäkkeisessä rintasyövässä ja etäpesäkkeisessä mahasyövässä Ogivri-valmistetta annetaan 3 viikon välein. Etäpesäkkeistä rintasyöpää hoidettaessa Ogivri-valmistetta saatetaan antaa myös kerran viikossa.

Lääkitysvirheiden välttämiseksi on tärkeää varmistaa injektiopullon etiketistä, että valmistettava ja annettava lääkevalmiste on Ogivri (trastutsumabi) eikä toinen trastutsumabia sisältävä valmiste (esim. trastutsumabimantaniini tai trastutsumabi-derukstekaani).

Jos lopetat Ogivri-valmisteen käytön

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

Ogivri-valmisteen poistuminen elimistöstä saattaa kestää jopa 7 kuukautta. Lääkäri saattaa siksi jatkaa sydämesi toiminnan seurantaan vielä hoidon päättymisen jälkeen.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin näistä haittavaikutuksista voivat olla vakavia ja vaatia sairaalahoitoa.

Ogivri-infuusion aikana voi esiintyä vilunväristyksiä, kuumetta tai muita flunssan kaltaisia oireita. Ne ovat hyvin yleisiä (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä).

Muita infuusioon liittyviä oireita ovat pahoinvointi, oksentelu, kipu, lisääntynyt lihasjänteys ja tärinä, päänsärky, huimaus, hengitysvaikeudet, verenpaineen nousu tai lasku, sydämen rytmihäiriöt (sydämentykytykset, sydämen lepatus tai epäsäännöllinen sydämen syke), kasvojen ja huulten turvotus, ihottuma ja väsymys.

Osa näistä oireista voi olla vakavia, ja ne ovat joskus johtaneet potilaan kuolemaan (ks. kohta 2, Varoitukset ja varotoimet).

Näitä oireita ilmenee pääasiallisesti ensimmäisen laskimoon annetun infuusion (tiputuksen) yhteydessä ja muutaman tunnin sisällä infuusion aloittamisesta. Oireet ovat yleensä ohimeneviä. Terveydenhoidon ammattilainen seuraa vointiasi infuusioiden ajan sekä vähintään 6 tunnin ajan ensimmäisen infuusion aloittamisesta ja 2 tunnin ajan seuraavien infuusioiden aloittamisesta. Jos saat jonkin reaktion, infuusionopeutta hidastetaan tai infuusio keskeytetään kokonaan ja sinulle saatetaan antaa hoitoa haittavaikutuksiin. Infuusiota voidaan jatkaa oireiden mentyä ohi.

Satunnaisesti oireet voivat alkaa yli kuusi tuntia infuusion aloittamisen jälkeen. Jos näin käy, ota välittömästi yhteys lääkäriin. Joskus oireet saattavat lievitä mutta voivat pahentua myöhemmin.

Vakavat haittavaikutukset

Muita haittavaikutuksia voi esiintyä milloin tahansa Ogivri-hoidon aikana eikä vain infuusion antoon liittyvinä. **Jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista, kerro siitä heti lääkärille tai sairaanhoitajalle:**

- Sydänongelmia saattaa esiintyä hoidon aikana tai satunnaisesti hoidon loppumisen jälkeen, ja ne voivat olla vakavia. Näihin kuuluvat sydänlihaksen toiminnan heikkeneminen, joka saattaa johtaa sydämen vajaatoimintaan, sydäntä ympäröivän pussin tulehdus ja sydämen rytmihäiriöt. Nämä saattavat ilmetä mm. seuraavina oireina: hengitysvaikeudet (myös yöllisiä), yskä, nesteen kertyminen jalkoihin tai käsivarsiin (turvotus), sydämentykytykset (sydämen läpätys tai epäsäännöllinen sydämen syke) (ks. ”Sydämen toiminnan seuranta” kohdassa 2).

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

- Tuumorilyysioireyhtymä (ryhmä syöpähoidon jälkeen ilmeneviä aineenvaihduntaan liittyviä lisätauteja, joille tyypillisiä ovat suuret kalium- ja fosfaattipitoisuudet veressä sekä pieni kalsiumpitoisuus veressä). Oireita voivat olla munuaisvaivat (heikotus, hengenahdistus, uupumus ja sekavuus), sydänvaivat (sydämen läpätys tai tavanomaista nopeampi tai hitaampi sydämen syke), kouristukset, oksentelu tai ripuli ja kihelmöinti suussa, käsissä tai jalkaterissä.

Jos sinulla ilmenee jokin yllä mainituista oireista Ogivri-hoidon päättymisen jälkeen, ota yhteys lääkäriin ja kerro hänelle, että olet saanut aiemmin Ogivri-hoitoa.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä):

- infektiot
- ripuli
- ummetus
- närästys (dyspepsia)
- uupumus
- ihottumat
- rintakipu
- vatsakipu
- nivelkipu
- punasolujen ja valkosolujen (auttavat elimistöä puolustautumaan infektioita vastaan) niukkuus, johon voi joskus liittyä kuumetta
- lihaskipu
- sidekalvotulehdus (eritevuoto, johon liittyy silmien kutinaa ja karstan muodostumista silmäluomiin)
- kyynelvuoto
- nenäverenvuodot
- nenän vuotaminen
- hiustenlähtö
- vapina
- kuumat aallot
- huimaus
- kynsiongelmat
- painon lasku
- ruokahaluttomuus
- unettomuus
- makuhäiriöt
- verihiutaleiden niukkuus
- mustelmat
- sormien ja varpaiden puutuminen tai pistely, mikä toisinaan saattaa ulottua koko raajaan
- suun ja/tai nielun punoitus, turpoaminen tai haavaumat
- käsien ja/tai jalkaterien kipu, turpoaminen, punoitus tai pistely
- hengästyneisyys
- päänsärky
- yskä
- oksentelu
- pahoinvointi.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- allergiset reaktiot
- suun ja ihon kuivuminen
- nieluinfektiot
- kuivat silmät
- rakko- ja ihoinfektiot
- hikoilu
- heikkouden ja sairauden tunne

- rintatulehdus
- ahdistuneisuus
- maksatulehdus
- masentuneisuus
- munuaisten toimintahäiriöt
- lisääntynyt lihasjännitys (hypertonia)
- astma
- keuhkoinfektio
- käsivarsien ja/tai jalkojen kipu
- keuhkojen toimintahäiriöt
- kutiseva ihottuma
- selkäkipu
- uneliaisuus
- niskakipu
- peräpukamat (peräaukon alueen verisuonilaajentumat)
- luukipu
- kutina
- akne
- jalkakrampit.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta):

- kuurous
- näppyläinen ihottuma
- hengityksen vinkuminen
- keuhkojen tulehdus tai arpeutuminen.

Harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta):

- keltaisuus (ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus)
- anafylaktiset reaktiot (vakava, äkillinen allerginen reaktio, jonka oireita voivat olla esim. ihottuma, ihon kutina, hengitysvaikeus, huimaus tai pyöräytys).

Haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- poikkeavuudet veren hyytymisessä tai heikentynyt veren hyytyminen
- korkea kaliumpitoisuus
- silmäntakainen turvotus tai verenvuoto
- sokki (vaarallinen verenpaineen aleneminen, joka oireita ovat esim. nopea ja pinnallinen hengitys, ihon kylmänihkeys, nopea ja heikko syke, huimaus, heikotus ja pyörtyminen)
- sydämen rytmin poikkeavuudet
- hengitysvaikeudet
- hengitysvajaus
- akuutti nesteen kertyminen keuhkoihin
- akuutti hengitystieahtaus
- normaalia alhaisempi happipitoisuus veressä
- hengitysvaikeudet makuulla
- maksavaurio

- kasvojen, huulten ja nielun turvotus
- munuaisten vajaatoiminta
- normaalia vähäisempi lapsiveden määrä
- lapsen keuhkojen vajaakehitys kohdussa
- poikkeavuudet kohdussa tapahtuvassa lapsen munuaisten kehittämisessä.

Osa kokemistasi haittavaikutuksista saattaa liittyä rintasyöpään. Jos saat Ogivri-valmistetta yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa, osa oireista saattaa liittyä myös solunsalpaajahoittoon.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Ogivri-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Infuusioneste on käytettävä heti laimentamisen jälkeen. Älä käytä Ogivri-valmistetta, jos huomaat siinä hiukkasia tai värimuutoksia ennen annostelua.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ogivri sisältää

- Vaikuttava aine on trastutsumabi. Yksi injektiopullo sisältää joko
 - 150 mg trastutsumabia, joka liuotetaan 7,2 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä tai
 - 420 mg trastutsumabia, joka liuotetaan 20 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä
- Saatu liuos sisältää trastutsumabia noin 21 mg/ml.
- Muut aineet ovat L-histidiinihydrokloridi, L-histidiini, sorbitoli (E420 [ks. kohta 2, Ogivri sisältää sorbitolia (E420) ja natriumia]), makrogoli 3350, kloorivetyhappo ja natriumhydroksidi (pH:n säätöön).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Ogivri on kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos. Se toimitetaan lasisessa, kumitulpallisessa injektiopullossa, joka sisältää joko 150 mg tai 420 mg trastutsumabia. Kuiva-aine on valkoinen tai vaaleankeltainen pelletti. Yksi pakkaus sisältää yhden kuiva-ainetta sisältävän injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 8004316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille

Lääkitysvirheiden välttämiseksi on tärkeää varmistaa injektiopullon etiketistä, että valmistettava ja annettava lääkevalmiste on Ogivri (trastutsumabi) eikä toinen trastutsumabia sisältävä valmiste (esim. trastutsumabiemtasiini tai trastutsumabi-derukstekaani).

Tämä lääke on aina säilytettävä suljetussa alkuperäispakkauksessaan jääkaapissa, 2–8 °C:n lämpötilassa. Injektionesteisiin käytettävällä vedellä (ei sisälly pakkaukseen) käyttökuntoon saatettu Ogivri-injektiopullo pysyy stabiilina 10 vuorokauden ajan 2–8 °C:ssa käyttökuntoon saattamisen jälkeen, eikä sitä saa pakastaa.

Ogivri-valmistetta on käsiteltävä varoen käyttökuntoon saattamisen aikana. Liiallinen vaahoaminen käyttökuntoon saattamisen yhteydessä tai käyttökuntoon saatetun Ogivri-liuoksen ravistelu voi aiheuttaa ongelmia riittävän Ogivri-määrän vetämisessä injektiopullosta.

Ogivri 150 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Asianmukaista aseptista tekniikkaa on noudatettava. Jokaisen Ogivri 150 mg -injektiopullon sisältö liuotetaan 7,2 ml:aan steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä (ei sisälly pakkaukseen). Käyttökuntoon saattamiseen ei pidä käyttää muita liuottimia. Näin saadaan 7,4 ml kerta-annokseen

soveltuva liuosta, joka sisältää trastutsumabia noin 21 mg/ml. Neljän prosentin tilavuusylimäärä varmistaa sen, että ilmoitettu 150 mg:n annos saadaan vedettyä jokaisesta injektiopullosta.

Ogivri 420 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Asianmukaista aseptista tekniikkaa on noudatettava. Jokaisen Ogivri 420 mg -injektiopullon sisältö liuotetaan 20 ml:aan steriiliä injektioneesteisiin käytettävää vettä (ei sisälly pakkaukseen).

Käyttökuntoon saattamiseen ei pidä käyttää muita liuottimia. Näin saadaan 21 ml kerta-annokseen soveltuva liuosta, joka sisältää trastutsumabia noin 21 mg/ml. 4,8 % tilavuusylimäärä varmistaa sen, että ilmoitettu 150 mg:n annos saadaan vedettyä jokaisesta injektiopullosta.

Ogivri injektiopullo		Steriilin injektioneesteisiin käytettävän veden tilavuus		Lopullinen pitoisuus
150 mg:n injektiopullo	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg:n injektiopullo	+	20 ml	=	21 mg/ml

Ohjeet käyttökuntoon saattamisesta

1) Käytä steriiliä ruiskua ja injisoi hitaasti asianmukainen tilavuus (ks. edellä) injektioneesteisiin käytettävää vettä kylmäkuivattua Ogivri-jauhetta sisältävään injektiopulloon. Suuntaa vesisuihku kylmäkuivattuun jauhekakkuun.

2) Pyöritä injektiopulloa varovasti liukenemisen edistämiseksi. **ÄLÄ RAVISTA!**

Pieni vaahtoaminen käyttökuntoon saattamisen yhteydessä ei ole epätavallista. Anna injektiopullon seistä rauhassa noin 5 minuuttia. Käyttökuntoon saatettu Ogivri on väritön tai vaaleankeltainen, läpinäkyvä liuos, jossa ei tulisi olla näkyviä hiukkasia.

Tarvittava konsentraattitilavuus lasketaan seuraavasti:

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

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

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

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

Tarvittava määrä liuosta vedetään injektiopullosta käyttäen steriiliä neulaa ja ruiskua ja lisätään polyvinyylikloridista, polyeteenistä tai polypropeenista valmistettuun infuusiopussiin, jossa on 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneestettä. Älä käytä glukoosia sisältäviä liuoksia. Liuos sekoitetaan kääntelemällä pussia varovasti, jotta vältetään liuoksen vaahtoamiselta. Parenteraalisesti annettavat liuokset on tarkastettava silmämääräisesti ennen annostelua mahdollisten hiukkasten ja värimuutosten varalta. Käyttövalmis liuos on annettava välittömästi. Jos laimennus tehdään aseptisesti, liuosta voidaan säilyttää enintään 90 vuorokauden ajan 2–8 °C:ssa ja 24 tuntia enintään 30 °C lämpötilassa.