

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ontruzant 150 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektiopullo sisältää 150 mg trastutsumabia, joka on humanisoitu monoklonaalinen IgG1-vasta-aine. Vasta-ainetta tuotetaan nisäkkästä (kiinanhamsterin munasarjasta) peräisin olevassa soluviljelmässä. Vasta-aine puhdistetaan useiden kromatografiavaiheiden avulla, joihin kuuluu erityisiä viruksia inaktivoivia ja poistavia prosesseja.

Ontruzant 420 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektiopullo sisältää 420 mg trastutsumabia, joka on humanisoitu monoklonaalinen IgG1-vasta-aine. Vasta-ainetta tuotetaan nisäkkästä (kiinanhamsterin munasarjasta) peräisin olevassa soluviljelmässä. Vasta-aine puhdistetaan useiden kromatografiavaiheiden avulla, joihin kuuluu erityisiä viruksia inaktivoivia ja poistavia prosesseja.

Käyttökuntoon saatettu Ontruzant-liuos sisältää 21 mg/ml trastutsumabia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai vaaleankeltainen kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rintasyöpä

Metastasoitunut rintasyöpä

Ontruzant on tarkoitettu aikuispotilaiden HER2-positiivisen metastasoituneen rintasyövän hoitoon:

- monoterapiana sellaisille potilaille, jotka ovat saaneet ainakin kahta solunsalpaajahoitoa metastasoituneeseen tautiinsa. Aikaisempiin solunsalpaajahoitoihin on kuuluttava ainakin antrasykliini ja taksaani, elleivät nämä hoidot ole sopimattomia potilaalle. Hormonireseptoriposiitivisille potilaille on lisäksi pitänyt antaa hormonihoitoa, joka ei ole tehonnut, elleivät nämä hoidot ole sopimattomia potilaalle.
- yhdistettynä paklitakseliin sellaisille potilaille, jotka eivät ole saaneet solunsalpaajahoitoa metastasoituneeseen tautiinsa ja joille antrasykliinit eivät sovi.
- yhdistettynä dosetakseliin sellaisille potilaille, jotka eivät ole saaneet solunsalpaajahoitoa metastasoituneeseen tautiinsa.

- yhdistettynä aromataasiinestäjään postmenopausaalisille potilaille, joilla on hormonireseptoriposiitivinen metastasoitunut rintasyöpä ja joita ei ole aikaisemmin hoidettu trastutsumabilla.

Varhaisen vaiheen rintasyöpä

Ontruzant on tarkoitettu aikuispotilaiden HER2-positiivisen varhaisen vaiheen rintasyövän hoitoon:

- leikkauksen, solunsalpaajahoidon (neoadjuvantti- tai adjuvanttihoidon) ja sädehoidon (jos tarpeellinen) jälkeen (ks. kohta 5.1).
- doksorubisiinia ja syklofosfamidia sisältävän adjuvantin solunsalpaajahoidon jälkeen yhdistettynä paklitakseliin tai dosetakseliin.
- yhdistettynä dosetakselia ja karboplatiinia sisältävään adjuvanttiin solunsalpaajahoidon.
- yhdistettynä neoadjuvanttiin solunsalpaajahoidon, jota seuraa Ontruzant-adjuvanttihoito, paikallisesti pitkälle edenneeseen (mukaan lukien tulehdukselliseen) tautiin tai halkaisijaltaan > 2 cm:n kasvaimiin (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

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

Metastasoitunut mahasyöpä

Ontruzant yhdistettynä kapesitabiiniin tai 5-fluorourasiiliin ja sisplatiiniin on tarkoitettu HER2-positiivisen metastasoituneen mahalaukun tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooman hoitoon sellaisille aikuispotilaille, jotka eivät ole saaneet aiempaa syöpähoitoa metastasoituneeseen tautiinsa.

Ontruzant-valmistetta saa antaa vain sellaisille metastasoitunutta mahasyöpää sairastaville potilaille, joiden kasvaimet yli-ilmentävät HER2:ta. Yli-ilmentymän määritelmä on joko IHC-luokitus 2+ ja vahvistava SISH- tai FISH-tulos tai IHC-luokitus 3+. Määrittelyssä on käytettävä tarkkoja ja validoituja menetelmiä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

HER2-testaus on pakollista ennen hoidon aloittamista (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Ontruzant-hoito on aloitettava sytotoksisen solunsalpaajahoidon antoon perehtyneen lääkärin valvonnassa (ks. kohta 4.4), ja hoitoa saa antaa vain terveydenhuollon ammattilainen.

Laskimoon annettavaa Ontruzant-valmistetta ei ole tarkoitettu annettavaksi ihon alle; valmistetta saa antaa vain infuusiona laskimoon.

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

Annostus

Metastasoitunut rintasyöpä

Anto kolmen viikon välein

Suosittelua latausannos hoitoa aloitettaessa on 8 mg/kg. Suositeltu ylläpitoannos on 6 mg/kg kolmen viikon välein. Ylläpitoannoksen anto aloitetaan kolmen viikon kuluttua latausannoksesta.

Anto kerran viikossa

Suosittelut Ontruzant-latausannos hoitoa aloitettaessa on 4 mg/kg. Suositeltu Ontruzant-ylläpitoannos on 2 mg/kg kerran viikossa. Ylläpitoannoksen anto aloitetaan yhden viikon kuluttua latausannoksesta.

Yhdistelmähoito paklitakselin tai dosetakselin kanssa

Avaintutkimuksissa (H0648g, M77001) paklitakselia tai dosetakselia annettiin ensimmäistä trastutsumabiannosta seuraavana päivänä (ks. annostiedot paklitakselin tai dosetakselin valmisteyhteenvedosta) ja tämän jälkeen heti trastutsumabiannosten jälkeen edellyttäen, että edeltävä trastutsumabiannos oli hyvin siedetty.

Yhdistelmähoito aromataasinestäjän kanssa

Avaintutkimuksessa (BO16216) trastutsumabia ja anastrotsolia annettiin päivästä 1 alkaen. Trastutsumabin ja anastrotsolin annon keskinäisen ajoituksen suhteen ei ollut rajoituksia (ks. annostiedot anastrotsolin tai muun aromataasinestäjän valmisteyhteenvedosta).

Varhaisen vaiheen rintasyöpä

Anto kolmen viikon välein ja kerran viikossa

Kolmen viikon välein annettaessa suositeltu Ontruzant-latausannos hoitoa aloitettaessa on 8 mg/kg. Suositeltu Ontruzant-ylläpitoannos on tällöin 6 mg/kg kolmen viikon välein. Ylläpitoannoksen anto aloitetaan kolmen viikon kuluttua latausannoksesta.

Kerran viikossa annettaessa (latausannos hoitoa aloitettaessa 4 mg/kg, jonka jälkeen 2 mg/kg kerran viikossa) yhdistelmähoitona paklitakselin kanssa doksorubisiinia ja syklofosfamidia sisältävän solunsalpaajahoidon jälkeen.

Annostustiedot yhdistelmäsolunsalpaajahoidossa, ks. kohta 5.1.

Metastasoitunut mahasyöpä

Anto kolmen viikon välein

Suosittelut latausannos hoitoa aloitettaessa on 8 mg/kg. Suositeltu ylläpitoannos on 6 mg/kg kolmen viikon välein. Ylläpitoannoksen anto aloitetaan kolmen viikon kuluttua latausannoksesta.

Rintasyöpä ja mahasyöpä

Hoidon kesto

Metastasoitunutta rintasyöpää tai metastasoitunutta mahasyöpää sairastavia potilaita tulee hoitaa Ontruzant-valmisteella taudin etenemiseen saakka. Varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastavia potilaita tulee hoitaa joko yhden vuoden ajan tai kunnes tauti uusiutuu riippuen siitä, kumpi tulee ensin. Varhaisen vaiheen rintasyövän hoidon jatkamista yli vuoden ajan ei suositella (ks. kohta 5.1).

Annoksen pienentäminen

Trastutsumabiannoksia ei pienennetty kliinisissä tutkimuksissa. Hoitoa voidaan jatkaa solunsalpaajahoidon aiheuttaman, ohimenevän myelosuppression ajan, mutta potilaita on tänä aikana tarkkailtava huolellisesti neutropenian aiheuttamien komplikaatioiden varalta. Ks. annoksen pienentämistä tai lykkäämistä koskevat tiedot paklitakselin, dosetakselin tai aromataasinestäjän valmisteyhteenvedosta.

Jos vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) laskee ≥ 10 prosenttiyksikköä lähtötilanteesta JA alle 50 %:iin, hoito tulee keskeyttää ja LVEF-määrittäminen toistaa noin 3 viikon kuluessa. Jos LVEF ei ole parantunut tai se on laskenut edelleen, tai jos potilaalle on kehittynyt oireinen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, Ontruzant-hoidon keskeyttämistä tulee harkita vakavasti, ellei hyötyä kyseiselle potilaalle pidetä riskejä suurempana. Kaikki tällaiset potilaat tulee lähettää kardiologin tutkittavaksi, ja heitä tulee seurata.

Annosten väliin jääminen

Jos potilaan Ontruzant-annoksen anto on viivästynyt enintään viikolla, tavanomainen ylläpitoannos (anto kerran viikossa: 2 mg/kg; anto kolmen viikon välein: 6 mg/kg) tulee antaa mahdollisimman pian. Älä odota seuraavaan suunniteltuun sykliin asti. Tämän jälkeen ylläpitoannokset tulee antaa 7 päivän kuluttua, jos potilas saa hoitoa kerran viikossa, tai 21 päivän kuluttua, jos potilas saa hoitoa kolmen viikon välein.

Jos potilaan Ontruzant-annoksen anto on viivästynyt yli viikolla, potilaalle tulee mahdollisimman pian antaa uusi Ontruzant-latausannos noin 90 minuuttia kestävänä infuusiona (anto kerran viikossa: 4 mg/kg; anto kolmen viikon välein: 8 mg/kg). Tämän jälkeen Ontruzant-ylläpitoannokset tulee antaa 7 päivän kuluttua, jos potilas saa hoitoa kerran viikossa (ylläpitoannos 2 mg/kg), tai 21 päivän kuluttua, jos potilas saa hoitoa kolmen viikon välein (ylläpitoannos 6 mg/kg).

Erityisryhmät

Erityisiä farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty iäkkäillä potilailla eikä munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä iän ja munuaisten vajaatoiminnan ei havaittu vaikuttavan trastutsumabin dispositioon.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Ontruzant-valmistetta pediatristen potilaiden hoitoon.

Antotapa

Ontruzant annetaan laskimoon. Latausannos tulee antaa 90 minuuttia kestävänä laskimonsisäisenä infuusiona. Valmistetta ei saa antaa nopeana eikä hitaana laskimonsisäisenä injektiona (boluksena). Laskimonsisäisen Ontruzant-infuusion saa antaa vain terveydenhuollon ammattilainen, jolla on valmiudet anafylaksian hoitoon ja ensiapuvälineet saatavilla. Potilaita tulee tarkkailla vähintään kuuden tunnin ajan ensimmäisen infuusion aloittamisesta ja kahden tunnin ajan seuraavien infuusioiden aloittamisesta kuumeen, vilunväristysten tai muiden infuusioon liittyvien oireiden varalta (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Infuusion keskeyttämisestä tai infuusionopeuden hidastamisesta saattaa olla apua tällaisten oireiden hallinnassa. Oireiden lievittyessä infuusiota voidaan jatkaa.

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

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet laskimoon annettavan Ontruzant-valmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys trastutsumabille, hiiren proteiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Pitkälle edenneen syövän komplikaatioista johtuva tai lisähappea vaativa vaikea lepoahdistus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen 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 aiemmin saaneet adjuvanttihoitoa trastutsumabilla.

Sydämen toimintahäiriöt

Yleistä huomioitavaa

Trastutsumabihoitoa saavilla potilailla on suurentunut kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan (luokka II–IV NYHA:n [New York Heart Association] asteikolla) tai oireettoman sydämen toimintahäiriön kehittymisen riski. Tällaisia tapahtumia on havaittu potilailla, jotka ovat saaneet hoitoa pelkällä trastutsumabilla tai yhdistelmähoitoa paklitakselin tai dosetakselin kanssa, erityisesti antrasykliiniä (doksorubisiinia tai epirubisiinia) sisältävän solunsalpaajahoidon jälkeen. Tapahtumat saattavat olla keskivaikeita tai vaikeita, ja niihin on liittynyt kuolemantapauksia (ks. kohta 4.8). Lisäksi hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on suurentunut sydänsairausriski, esim. korkea verenpaine, todettu sepelvaltimotauti, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, vasemman kammion ejektiofraktio [LVEF] < 55 % tai korkea ikä.

Kaikille potilaille, joille trastutsumabihoitoa harkitaan, mutta erityisesti niille, joita on aiemmin hoidettu antrasykliinillä ja syklofosamidilla, tulee lähtötilanteessa tehdä sydämen toiminnan arviointi, johon sisältyy anamneesin ja lääkärintarkastuksen lisäksi EKG-tutkimus, kaikukardiografia ja/tai tasapainotila-angiografia (MUGA) tai magneettikuvaus. Seuranta saattaa auttaa tunnistamaan ne potilaat, joille kehittyy sydämen toimintahäiriö. Lähtötilanteessa tehdyt sydäntutkimukset tulee toistaa 3 kuukauden välein hoidon aikana ja 6 kuukauden välein hoidon päättymisen jälkeen, kunnes viimeisestä trastutsumabiannoksesta on kulunut 24 kuukautta. Trastutsumabihoitoon aloittamis päätöstä tulee edeltää huolellinen hyöty-haitta-arviointi.

Kaikkien saatavilla olevien tietojen populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella trastutsumabia saattaa olla verenkierrossa vielä seitsemän kuukauden kuluttua trastutsumabihoitoon lopettamisesta (ks. kohta 5.2). Potilailla, jotka saavat antrasykliinejä trastutsumabihoitoon lopettamisen jälkeen, saattaa olla suurentunut sydämen toimintahäiriöiden riski. Mikäli mahdollista, hoitoa antrasykliineillä tulee välttää jopa 7 kuukauden ajan trastutsumabihoitoon lopettamisen jälkeen. Jos antrasykliinejä käytetään, potilaan sydämen toimintaa tulee seurata huolellisesti.

Potilaille, joilla lähtötilanteen seulonnassa ilmenee kardiovaskulaarisia ongelmia, tulee harkita tavanomaista sydänarviointia. Kaikkien potilaiden sydämen toimintaa tulee seurata hoidon aikana (esim. 12 viikon välein). Seuranta saattaa auttaa tunnistamaan ne potilaat, joille kehittyy sydämen toimintahäiriö. Potilaat, joille kehittyy oireeton sydämen toimintahäiriö, saattavat hyötyä tiheämmästä seurannasta (esim. 6–8 viikon välein). Jos potilaan vasemman kammion toiminta huononee jatkuvasti, mutta pysyy oireettomana, lääkärin tulee harkita hoidon lopettamista, jos trastutsumabihoitosta ei ole havaittu olevan kliinistä hyötyä.

Trastutsumabihoitoon jatkamisen tai uudelleen aloittamisen turvallisuutta ei ole tutkittu prospektiivisesti potilailla, joilla ilmenee sydämen toimintahäiriöitä. Jos vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) laskee ≥ 10 prosenttiyksikköä lähtötilanteesta JA alle 50 %:iin, hoito tulee keskeyttää ja LVEF-määritys toistaa noin 3 viikon kuluessa. Jos LVEF ei ole parantunut tai se on laskenut edelleen, tai jos potilaalle on kehittynyt oireinen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, trastutsumabihoitoon keskeyttämistä tulee harkita vakavasti, ellei hyötyä kyseiselle potilaalle pidetä riskejä suurempana. Kaikki tällaiset potilaat tulee lähettää kardiologin tutkittavaksi, ja heitä tulee seurata.

Jos potilaalle kehittyy oireinen sydämen vajaatoiminta trastutsumabihoitoon aikana, sitä tulee hoitaa tavanomaisilla kongestiiviseen sydämen vajaatoimintaan tarkoitetuilla lääkevalmisteilla. Potilaista, joille avaintutkimuksissa kehittyi kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai oireeton sydämen toimintahäiriö, useimmat paranivat tavanomaisella kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan lääkähoidolla, johon kuului angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjä tai angiotensiinireseptorin salpaaja (ARB) sekä beetasalpaaja. Suurin osa potilaista, joilla sydänoireita esiintyi ja joiden

todettiin hyötyvän kliinisesti trastutsumabihoidosta, jatkoivat hoitoa ilman uusia kliinisiä sydäntapahtumia.

Metastasoitunut rintasyöpä

Trastutsumabia ja antrasykliinejä ei pidä antaa samanaikaisesti metastasoituneen rintasyövän hoidossa.

Metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla potilailla, joita on aikaisemmin hoidettu antrasykliineillä, on suurentunut sydämen toimintahäiriöiden riski myös trastutsumabihoidon aikana, vaikka riski onkin pienempi kuin trastutsumabin ja antrasykliinien samanaikaisessa käytössä.

Varhaisen vaiheen rintasyöpä

Varhaisen vaiheen rintasyövässä lähtötilanteessa tehdyt sydäntutkimukset tulee toistaa 3 kuukauden välein hoidon aikana ja 6 kuukauden välein hoidon päättymisen jälkeen, kunnes viimeisestä trastutsumabiannoksesta on kulunut 24 kuukautta. Antrasykliiniä sisältävää solunsalpaajahoidoa saaville potilaille suositellaan lisäseurantaa vuosittain enintään 5 vuoden ajan viimeisestä trastutsumabiannoksesta, tai pidempään, jos LVEF-arvossa havaitaan jatkuvaa alenemaa.

Varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastavien potilaiden adjuvantti- ja neoadjuvanttihoitoa koskeviin trastutsumabin avaintutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joilla oli jokin seuraavista: aiempi sydäninfarkti, hoitoa vaativa angina pectoris, aiempi tai olemassa oleva kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II–IV), LVEF-arvo < 55 %, muu sydänlihassairaus, hoitoa vaativa sydämen rytmihäiriö, kliinisesti merkittävä sydämen läppävika, huonossa hoitotasapainossa oleva hypertensio (tavanomaisella lääkehoidolla hallinnassa pysyvä hypertensio ei ollut poissulkukriteeri) tai hemodynaamiikkaan vaikuttava sydänpussin nestekertymä. Näin ollen trastutsumabihoitoa ei voida suositella näille potilasryhmille.

Adjuvanttihoito

Trastutsumabia ja antrasykliinejä ei pidä antaa samanaikaisesti adjuvanttihoitoon.

Oireisia ja oireettomia sydäntapahtumia ilmeni enemmän niillä varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastavilla potilailla, joille annettiin trastutsumabia antrasykliinejä sisältävän solunsalpaajahoidon jälkeen, verrattuna niihin, jotka saivat antrasykliinejä sisältämätöntä hoitoa dosetaksielilla ja karboplatiinilla. Ilmaantuvuus oli lisäksi suurempi, kun trastutsumabia annettiin yhtä aikaa taksaanien kanssa, verrattuna peräkkäiseen antoon. Käytetystä hoidosta riippumatta suurin osa oireisista sydäntapahtumista ilmeni ensimmäisten 18 kuukauden aikana. Yhdessä kolmesta avaintutkimuksesta (BCIRG006), jossa oli mahdollisuus 5,5 vuoden mediaanikestoiseen seurantaan, oireisten sydän- tai LVEF-tapahtumien kumulatiivinen esiintyvyys suureni jatkuvasti potilailla, joille annettiin trastutsumabia samanaikaisesti taksaanin kanssa antrasykliiniä sisältävän solunsalpaajahoidon jälkeen. Esiintyvyyden kasvu oli suurimmillaan 2,37 % verrattuna noin 1 %:iin kahdessa kontrolliryhmässä (antrasykliini + syklofosfamidi, minkä jälkeen taksaani ja taksaani, karboplatiini ja trastutsumabi).

Neljässä laajassa adjuvanttitutkimuksessa sydäntapahtumien riskitekijöiksi tunnistettiin korkea ikä (> 50 vuotta), pieni LVEF (< 55 %) lähtötilanteessa, ennen paklitaksielihoidon aloittamista tai sen jälkeen, LVEF-arvon pieneneminen 10–15 prosenttiyksiköllä sekä verenpainelääkkeiden aiempi tai samanaikainen käyttö. Potilailla, jotka saivat trastutsumabia adjuvantin solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen, sydämen toimintahäiriöiden riskiin yhdistettiin suurempi kumulatiivinen antrasykliiniannos ennen trastutsumabihoidon aloittamista sekä > 25 kg/m²:n painoindeksi (BMI).

Neoadjuvantti-adjuvanttihoito

Varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastaville potilaille, jotka soveltuvat neoadjuvantti-adjuvanttihoitoon, voidaan antaa trastutsumabia samanaikaisesti antrasykliinin

kanssa vain silloin, jos potilas ei ole aiemmin saanut solunsalpaajahoitoa, ja antrasykliiniä tulee antaa ainoastaan pienenä annoksena: doksorubisiinin kumulatiivinen enimmäisannos 180 mg/m² tai epirubisiinin kumulatiivinen enimmäisannos 360 mg/m².

Jos potilaalle on annettu neoadjuvanttihoitona samanaikaisesti kokonainen hoitojakso antrasykliinejä pienenä annoksena ja trastutsumabia, leikkauksen jälkeen potilaalle ei pidä antaa muuta sytotoksista solunsalpaajahoitoa. Muissa tilanteissa päätös lisäksi annettavasta sytotoksisesta solunsalpaajahoidosta tehdään yksilöllisten tekijöiden perusteella.

Kokemus trastutsumabin ja pieniannoksisen antrasykliinin samanaikaisesta annosta rajoittuu tällä hetkellä tutkimukseen MO16432.

MO16432-avaintutkimuksessa trastutsumabia annettiin samanaikaisesti kolme doksorubisiinisykliä (kumulatiivinen annos 180 mg/m²) käsittävän neoadjuvantin solunsalpaajahoidon kanssa.

Oireisen sydämen toimintahäiriön ilmaantuvuus trastutsumabiryhmässä oli 1,7 %.

Yli 65-vuotiaista potilaista on vain vähän kliinistä kokemusta.

Infuusioon liittyvät reaktiot ja yliherkkyys

Trastutsumabi-infuusion yhteydessä on raportoitu vakavia reaktioita, mukaan lukien hengenahdistusta, hypotensiota, hengityksen vinkumista, hypertensiota, bronkospasmia, supraventrikulaarista takyarytmiaa, happisaturaation vähenemistä, anafylaksiaa, hengitysvaikeuksia, nokkosihottumaa ja angioedeemaa (ks. kohta 4.8). Näiden tapahtumien esiintymisen riskiä voidaan vähentää esilääkityksellä. Suurin osa näistä tapahtumista ilmaantuu 2,5 tunnin sisällä ensimmäisen infuusion aloittamisesta. Infuusioon liittyvän reaktion ilmaantuessa infuusio tulee keskeyttää tai infuusionopeutta hidastaa, ja potilaan tilaa tulee seurata, kunnes kaikki havaitut oireet ovat hävinneet (ks. kohta 4.2). Oireita voidaan hoitaa kipu-/kuumelääkkeillä, kuten meperidiinillä tai parasetamolilla, tai antihistamiinilla, kuten difenhydramiinilla. Suurimmalla osalla potilaista oireet hävisivät ja trastutsumabi-infusioiden antamista voitiin jatkaa. Vakavia reaktioita on hoidettu onnistuneesti tukihoidolla, kuten lisähapella, beeta-agonisteilla ja kortikosteroideilla. Harvinaisissa tapauksissa reaktiot ovat aiheuttaneet kliinisen tapahtumasarjan, joka on johtanut potilaan kuolemaan. Potilaat, joilla on pitkälle edenneen syövän komplikaatioista ja lisäsairauksista johtuvaa lepoahdistusta, saattavat olla alttiimpia kuolemaan johtavalle infuusioreaktiolle. Siksi tällaisia potilaita ei pidä hoitaa trastutsumabilla (ks. kohta 4.3).

Alun paranemista ja sen jälkeistä kliinisen tilan heikkenemistä sekä viiveellä esiintyviä reaktioita, joissa kliininen tila heikkenee nopeasti, on myös raportoitu. Kuolemantapauksia on esiintynyt tuntien sisällä ja jopa yhden viikon kuluttua infusiosta. Hyvin harvinaisissa tapauksissa infuusioon liittyviä oireita ja keuhko-oireita on alkanut ilmetä yli 6 tunnin kuluttua trastutsumabi-infuusion aloittamisesta. Potilaita tulee varoittaa mahdollisista viiveellä esiintyvistä oireista ja neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos tällaisia oireita ilmenee.

Keuhkotapahtumat

Vaikeita keuhkotapahtumia on raportoitu trastutsumabin käytön yhteydessä markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.8). Tällaiset tapahtumat ovat joissakin tapauksissa johtaneet kuolemaan. Lisäksi on raportoitu interstitiaalisen keuhkosairauden, mukaan lukien keuhkoinfiltraattien, akuutin hengitysvaikeusoireyhtymän, keuhkokuumeen, keuhkotulehduksen, keuhkopussin nestekertymän, hengitysvaikeuksien, akuutin keuhkoedeeman ja hengitysvajauksen tapauksia. Interstitiaalisen keuhkosairauden riskitekijöitä ovat aiempi tai samanaikainen muu antineoplastinen hoito, johon sairaus on yhdistetty, kuten hoito taksaaneilla, gemsitabiinilla tai vinorelbiinilla tai sädehoito. Keuhkotapahtumat voivat esiintyä osana infuusioon liittyvää reaktiota tai ilmaantua viiveellä. Potilaat, joilla on pitkälle edenneen syövän komplikaatioista ja lisäsairauksista johtuvaa lepoahdistusta, saattavat olla alttiimpia keuhkotapahtumille. Siksi tällaisia potilaita ei pidä

hoitaa trastutsumabilla (ks. kohta 4.3). Keuhkotulehduksen yhteydessä tulee noudattaa varovaisuutta, etenkin jos potilas saa samanaikaista hoitoa taksaaneilla.

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

Virallisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia trastutsumabin ja kliinisissä tutkimuksissa samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden välillä ei ole todettu.

Trastutsumabin vaikutus muiden antineoplastisten lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Farmakokineettiset tiedot HER2-positiivista metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla naisilla tehdyistä tutkimuksista BO15935 ja M77004 viittasivat siihen, ettei trastutsumabi (8 mg/kg:n tai 4 mg/kg:n latausannos infuusiona laskimoon ja sen jälkeen 6 mg/kg joka kolmas viikko tai 2 mg/kg kerran viikossa infuusiona laskimoon) muuttanut altistusta paklitakselille ja doksorubisiinille (ja niiden päämetaboliiteille 6- α -hydroksyyilipaklitakselille [POH], ja doksorubisiinolille [DOL]). Trastutsumabi saattaa kuitenkin suurentaa kokonaisaltistusta yhdelle doksorubisiinin metaboliitille (7-deoksi-13-dihydrodoksorubisinonille [D7D]). D7D-metaboliitin bioaktiivisuuden ja suurentuneen metaboliitille altistuksen kliininen merkitys oli epäselvä.

Tiedot tutkimuksesta JP16003, joka oli yksihaarainen trastutsumabilla (4 mg/kg:n latausannos infuusiona laskimoon ja 2 mg/kg kerran viikossa infuusiona laskimoon) ja dosetakselilla (60 mg/m² infuusiona laskimoon) toteutettu tutkimus HER2-positiivista metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla japanilaisilla naisilla, viittasivat siihen, ettei trastutsumabin samanaikainen anto vaikuttanut dosetakselikerta-annoksen farmakokinetiikkaan. Tutkimus JP19959 oli tutkimuksen BO18255 (ToGA) osatutkimus pitkälle edennytä mahasyöpää sairastavilla japanilaisilla mies- ja naispotilailla, jossa selvitettiin kapesitabiinin ja sisplatiinin farmakokinetiikkaa, kun niitä käytettiin trastutsumabin kanssa tai ilman trastutsumabia. Tämän osatutkimuksen tulokset viittasivat siihen, ettei sisplatiinin tai sisplatiinin ja trastutsumabin yhdistelmän samanaikainen käyttö vaikuttanut altistukseen kapesitabiinin bioaktiivisille metaboliiteille (esim. 5-FU:lle). Kapesitabiinin itsensä pitoisuudet olivat kuitenkin suuremmat ja sen puoliintumisaika pidempi, kun sitä käytettiin yhdessä trastutsumabin kanssa. Tulokset viittasivat myös siihen, ettei kapesitabiinin tai kapesitabiinin ja trastutsumabin yhdistelmän samanaikainen käyttö vaikuttanut sisplatiinin farmakokinetiikkaan.

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

Antineoplastisten lääkeaineiden vaikutus trastutsumabin farmakokinetiikkaan

Kun simuloituja trastutsumabimonoterapian (4 mg/kg:n latausannos ja 2 mg/kg kerran viikossa infuusiona laskimoon) jälkeisiä seerumin trastutsumabipitoisuuksia verrattiin HER2-positiivista metastasoitunutta rintasyöpää sairastavien japanilaisten naisten seerumissa todettuihin pitoisuuksiin (tutkimus JP16003), näyttöä dosetakselin samanaikaisen annon vaikutuksista trastutsumabin farmakokinetiikkaan ei havaittu.

HER2-positiivista metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla naisilla tehdyistä 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 trastutsumabia annettiin monoterapiana (W016229 ja MO16982), saatujen farmakokineettisten tulosten vertailu osoitti, että seerumista mitattujen pienimpien trastutsumabipitoisuuksien yksilölliset

arvot ja keskiarvot vaihtelivat tutkimusten sisällä ja tutkimusten välillä, mutta paklitakselin samanaikaisella annolla ei ollut 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 antrasykliinin ja syklofosfamidin tai paklitakselin kanssa (tutkimus H0648g), saatujen trastutsumabin farmakokineettisten tietojen vertailussa ei saatu viitteitä siitä, että doksorubisiini ja paklitakseli vaikuttaisivat trastutsumabin farmakokinetiikkaan.

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

Anastrotsolin samanaikainen anto ei myöskään näyttänyt vaikuttavan trastutsumabin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä trastutsumabihoitoajan aikana ja 7 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 5.2).

Raskaus

Cynomolgus-apinoilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa, joissa käytettiin jopa 25-kertaisia trastutsumabiannoksia verrattuna ihmisille annettavaan viikoittaiseen ylläpitoannokseen (2 mg/kg laskimoon), ei havaittu hedelmällisyyden heikentymistä tai haittoja sikiölle. Trastutsumabin havaittiin siirtyvän istukan läpi sikiön kehityksen alkuvaiheessa (tiineyspäivinä 20–50) ja loppuvaiheessa (tiineyspäivinä 120–150). Ei tiedetä, voiko trastutsumabi vaikuttaa ihmisen hedelmällisyyteen. Koska eläimillä tehtyjen hedelmällisyystutkimusten perusteella ei aina voida ennustaa ihmisen vastetta, trastutsumabin käyttöä raskauden aikana tulee välttää, ellei mahdollisen hyödyn äidille katsota olevan mahdollista sikiöön kohdistuvaa riskiä suurempi.

Trastutsumabia saavilla raskaana olevilla naisilla on markkinoille tulon jälkeen raportoitu sikiön munuaisten kasvun ja/tai toiminnan heikentymistä ja lapsiveden niukkuutta, johon on joissakin tapauksissa liittynyt kuolemaan johtanut keuhkojen vajaakehitys. Raskaaksi tulleille naisille on kerrottava sikiövaurioiden mahdollisuudesta. Jos raskaana olevalle naiselle annetaan trastutsumabihoitoa tai jos potilas tulee raskaaksi trastutsumabihoitoajan aikana tai 7 kuukauden kuluessa viimeisen trastutsumabiannoksen jälkeen, moniammatillisen hoitoryhmän suorittamaa tiivistä seurantaa suositellaan.

Imetys

Cynomolgus-apinoilla suoritettussa tutkimuksessa, jossa käytetty annos oli 25-kertainen verrattuna ihmisille annettavaan viikoittaiseen ylläpitoannokseen (2 mg/kg 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. Trastutsumabin erittymisestä ihmisen äidinmaitoon ei ole tietoa. Imettämistä olisi vältettävä trastutsumabihoitoajan ja seitsemän kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen, sillä ihmisen IgG1 erittyy äidinmaitoon eikä tiedetä, onko trastutsumabista mahdollisesti haittaa vauvalle.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ontruzantilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.8). Ontruzant-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 autonajoa tai koneiden käyttöä, kunnes oireet häviävät.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vakavimpia ja/tai yleisimpiä Ontruzant-valmisteen käytön yhteydessä raportoituja haittavaikutuksia ovat toistaiseksi olleet sydämen toimintahäiriöt, infuusioon liittyvät reaktiot, hematologinen toksisuus (erityisesti neutropenia), infektiot ja keuhkoihin liittyvät haittavaikutukset.

Haittavaikutusten luettelo

Tässä kohdassa käytetyt yleisyysluokat ovat: 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 arviointiin). Haittavaikutukset on kussakin yleisyysluokassa esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukossa 1 on lueteltu haittavaikutukset, joita on raportoitu laskimonsisäisen trastutsumabin käytössä monoterapiana tai yhdessä solunsalpaajan kanssa kliinisissä avaintutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen.

Kaikkien haittavaikutusten luokitus perustuu suurimpaan kliinisissä avaintutkimuksissa havaittuun esiintymisprosenttiin. Taulukossa 1 on mukana lisäksi valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut termit.

Taulukko 1 Haittavaikutukset, joita on raportoitu laskimonsisäisessä trastutsumabimonoterapiassa tai yhdistelmähoidossa solunsalpaajan kanssa kliinisissä avaintutkimuksissa (N = 8 386) ja markkinoille tulon jälkeen.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyys
Infektiot	Infektio	Hyvin yleinen
	Nenänielun tulehdus	Hyvin yleinen
	Neutropeeninen sepsis	Yleinen
	Virtsarakkotulehdus	Yleinen
	Influenssa	Yleinen
	Sivuontelotulehdus	Yleinen
	Ihoinfektio	Yleinen
	Nuha	Yleinen
	Ylähengitystieinfektio	Yleinen
	Virtsatieinfektio	Yleinen
	Nielutulehdus	Yleinen
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Pahanlaatuisen kasvaimen eteneminen	Tuntematon
	Kasvaimen eteneminen	Tuntematon
Veri ja imukudos	Kuumeinen neutropenia	Hyvin yleinen
	Anemia	Hyvin yleinen
	Neutropenia	Hyvin yleinen
	Valkosolumäärän pieneneminen / leukopenia	Hyvin yleinen
	Trombosytopenia	Hyvin yleinen
	Hypoprotrombinemia	Tuntematon

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyys
Immuunijärjestelmä	Immuunitrombosytopenia	Tuntematon
	Yliherkkyys	Yleinen
	⁺ Anafylaktinen reaktio	Harvinainen
	⁺ Anafylaktinen sokki	Harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Painon lasku	Hyvin yleinen
	Ruokahaluttomuus	Hyvin yleinen
	Tuumorilyysioireyhtymä	Tuntematon
	Hyperkalemia	Tuntematon
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Hyvin yleinen
	Ahdistuneisuus	Yleinen
	Masentuneisuus	Yleinen
Hermosto	¹ Vapina	Hyvin yleinen
	Heitehuimaus	Hyvin yleinen
	Päänsärky	Hyvin yleinen
	Parestesia	Hyvin yleinen
	Makuhäiriö	Hyvin yleinen
	Perifeerinen neuropatia	Yleinen
	Hypertonia	Yleinen
	Uneliaisuus	Yleinen
Silmät	Sidekalvotulehdus	Hyvin yleinen
	Kyynelvuodon lisääntyminen	Hyvin yleinen
	Kuivasilmäisyys	Yleinen
	Papilledema	Tuntematon
	Verkkokalvon verenvuoto	Tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin	Kuurous	Melko harvinainen
Sydän	¹ Verenpaineen lasku	Hyvin yleinen
	¹ Verenpaineen nousu	Hyvin yleinen
	¹ Epäsäännöllinen syke	Hyvin yleinen
	¹ Sydämen lepatus	Hyvin yleinen
	Ejektiofraktion pienentyminen*	Hyvin yleinen
	⁺ Sydämen vajaatoiminta (kongestiivinen)	Yleinen
	⁺ ¹ Supraventrikulaarinen takyarytmia	Yleinen
	Kardiomyopatia	Yleinen
	¹ Sydämentykytys	Yleinen
	Sydänpussin nestekertymä	Melko harvinainen
	Sydänperäinen sokki	Tuntematon
	Laukkarytmi	Tuntematon
Verisuonisto	Kuumat aallot	Hyvin yleinen
	⁺ ¹ Hypotensio	Yleinen
	Vasodilataatio	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	⁺ Hengenahdistus	Hyvin yleinen
	Yskä	Hyvin yleinen
	Nenäverenvuoto	Hyvin yleinen
	Vetinen nuha	Hyvin yleinen
	⁺ Keuhkokuume	Yleinen
	Astma	Yleinen
	Keuhkojen toimintahäiriö	Yleinen
	⁺ Keuhkopussin nestekertymä	Yleinen
	⁺ ¹ Hengityksen vinkuminen	Melko harvinainen
	Keuhkotulehdus	Melko harvinainen
	⁺ Keuhkofibroosi	Tuntematon
	⁺ Hengitysvaikeudet	Tuntematon
	⁺ Hengitysvajaus	Tuntematon
	⁺ Keuhkoinfiltraatio	Tuntematon

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyys
	⁺ Akuutti keuhkoedeema	Tuntematon
	⁺ Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä	Tuntematon
	⁺ Bronkospasmi	Tuntematon
	⁺ Hypoksia	Tuntematon
	⁺ Happisaturaation väheneminen	Tuntematon
	Nielun turvotus	Tuntematon
	Ortopnea	Tuntematon
	Keuhkoedeema	Tuntematon
	Interstitiaalinen keuhkosairaus	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Hyvin yleinen
	Oksentelu	Hyvin yleinen
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen
	¹ Huulten turvotus	Hyvin yleinen
	Vatsakipu	Hyvin yleinen
	Ruoansulatushäiriöt	Hyvin yleinen
	Ummetus	Hyvin yleinen
	Suutulehdus	Hyvin yleinen
	Peräpukamat	Yleinen
	Suun kuivuminen	Yleinen
Maksa ja sappi	Maksasoluvaurio	Yleinen
	Maksatulehdus	Yleinen
	Maksan arkuus	Yleinen
	Keltaisuus	Harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	Punoitus	Hyvin yleinen
	Ihottuma	Hyvin yleinen
	¹ Kasvojen turvotus	Hyvin yleinen
	Hiustenlähtö	Hyvin yleinen
	Kynsivaivat	Hyvin yleinen
	Käsi-jalkaoireyhtymä	Hyvin yleinen
	Akne	Yleinen
	Kuiva iho	Yleinen
	Mustelmat	Yleinen
	Liikahikoilu	Yleinen
	Makulopapulaarinen ihottuma	Yleinen
	Kutina	Yleinen
	Kynsien katkeilu	Yleinen
	Ihotulehdus	Yleinen
	Nokkosihottuma	Melko harvinainen
	Angioedeema	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	Hyvin yleinen
	¹ Lihaskireys	Hyvin yleinen
	Lihaskipu	Hyvin yleinen
	Niveltulehdus	Yleinen
	Selkäkipu	Yleinen
	Luukipu	Yleinen
	Lihaskouristukset	Yleinen
	Niskakipu	Yleinen
	Raajakipu	Yleinen
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaisten toimintahäiriö	Yleinen
	Membranoosi munuaiskerästulehdus	Tuntematon
	Munuaiskerässairaus	Tuntematon
	Munuaisten vajaatoiminta	Tuntematon
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät	Lapsiveden niukkuus	Tuntematon
	Munuaisten vajaakehitys	Tuntematon

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyys
haitat	Keuhkojen vajaakehitys	Tuntematon
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintatulehdus	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus	Hyvin yleinen
	Rintakipu	Hyvin yleinen
	Vilunväristykset	Hyvin yleinen
	Väsymys	Hyvin yleinen
	Influenssan kaltaiset oireet	Hyvin yleinen
	Infuusioon liittyvä reaktio	Hyvin yleinen
	Kipu	Hyvin yleinen
	Kuume	Hyvin yleinen
	Limakalvotulehdus	Hyvin yleinen
	Perifeerinen turvotus	Hyvin yleinen
	Huonovointisuus	Yleinen
	Turvotus	Yleinen
Vammat ja myrkytykset	Ruhjeet	Yleinen

⁺ Tarkoittaa haittavaikutuksia, joita on raportoitu kuolemien yhteydessä.

¹ Tarkoittaa haittavaikutuksia, joita on raportoitu pääasiassa infuusioon liittyvien reaktioiden yhteydessä. Tarkkoja esiintymisprosentteja näille ei ole saatavilla.

* Havaittu yhdistelmähoidossa taksaanien kanssa antrasykliinihoidon jälkeen.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Sydämen toimintahäiriöt

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II–IV) on yleinen haittavaikutus trastutsumabin käytön yhteydessä, ja siihen on liittynyt kuolemantapauksia (ks. kohta 4.4). Trastutsumabihoitoa saaneilla potilailla on todettu sydämen vajaatoiminnan merkkejä ja oireita, kuten hengenahdistusta, ortopneaa, lisääntynyttä yskää, keuhkoedeemaa, S3-laukkarytmiä ja kammion ejektiofraktion pienentymistä (ks. kohta 4.4).

Kolmessa avaintutkimuksessa, joissa trastutsumabia annettiin adjuvanttihoitona solunsalpaajahoitoon yhdistettynä, asteen 3/4 sydämen vajaatoiminnan (erityisesti oireisen kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan) ilmaantuvuus oli samankaltainen potilailla, jotka saivat pelkkää solunsalpaajahoitoa (eivät saaneet trastutsumabia), ja potilailla, jotka saivat trastutsumabia taksaanin jälkeen (0,3–0,4 %). Ilmaantuvuus oli suurin potilailla, joille annettiin trastutsumabia samanaikaisesti taksaanin kanssa (2,0 %). Trastutsumabin ja pieniannoksisen antrasykliinin samanaikaisesta annosta neoadjuvanttihoitona on vain vähän kokemusta (ks. kohta 4.4).

Kun trastutsumabia annettiin adjuvantin solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen, NYHA-luokan III–IV sydämen vajaatoimintaa todettiin 0,6 %:lla yhden vuoden hoitoryhmän potilaista 12 kuukauden mediaaniseuranta-ajan jälkeen. Tutkimuksen BO16348 kahdeksan vuoden mediaaniseuranta-ajan jälkeen vaikean kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan (NYHA-luokka III–IV) ilmaantuvuus oli 0,8 % ja lieväoireisen tai oireettoman vasemman kammion toimintahäiriön ilmaantuvuus 4,6 % trastutsumabin yhden vuoden hoitoryhmässä.

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

Metastasoitunutta syöpää koskeissa laskimonsisäisen trastutsumabin avaintutkimuksissa sydämen toimintahäiriöiden ilmaantuvuus vaihteli välillä 9–12 % yhdistelmähoidossa paklitakselin kanssa ja välillä 1–4 % pelkässä paklitakselihoidossa. Trastutsumabimonoterapiassa ilmaantuvuus oli 6–9 %. Sydämen toimintahäiriöitä esiintyi eniten potilailla, jotka saivat trastutsumabia samanaikaisesti antrasykliinin/syklofosamidin kanssa (27 %), ja ilmaantuvuus näillä potilailla oli merkittävästi

suurempi kuin pelkkää antrasykliiniä/syklofosfamidia saaneilla potilailla (7–10 %). Tämän jälkeisessä sydämen toimintaa koskevassa prospektiivisessä seurantatutkimuksessa oireisen kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus oli 2,2 % potilailla, jotka saivat trastutsumabia ja dosetakselia, ja 0 % pelkkää dosetakselia saaneilla potilailla. Suurimmalla osalla potilaista (79 %), joille ilmaantui näissä tutkimuksissa sydämen toimintahäiriötä, tila parani kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan tavanomaisella lääkehoidolla.

Infuusioon liittyvät reaktiot, allergian kaltaiset reaktiot ja yliherkkyys

Arviolta noin 40 % trastutsumabihoitoa saavista potilaista saa jonkinlaisia infuusioon liittyviä reaktioita. Suurin osa infuusioon liittyvistä reaktioista on kuitenkin voimakkuudeltaan lieviä tai kohtalaisia (NCI-CTC-luokitusjärjestelmä), ja suurin osa ilmenee hoidon alussa eli ensimmäisen, toisen ja kolmannen infuusion jälkeen, minkä jälkeen reaktioiden yleisyys pienenee. Reaktioihin kuuluvat vilunväristykset, kuume, hengenahdistus, hypotensio, hengityksen vinkuminen, bronkospasmi, takykardia, happisaturaation väheneminen, hengitysvaikeudet, ihottuma, pahoinvointi, oksentelu ja päänsärky (ks. kohta 4.4). Infuusioon liittyvien reaktioiden (kaikki vaikeusasteet) esiintyvyys vaihteli eri tutkimusten välillä riippuen käyttöaiheesta ja tietojenkeruumenetelmästä sekä siitä, annettiinko trastutsumabia samanaikaisesti solunsalpaajahoidon kanssa vai monoterapiana.

Vaikeita anafylaktisia reaktioita, jotka vaativat välittömiä lisätoimenpiteitä, voi esiintyä yleensä joko ensimmäisen tai toisen trastutsumabi-infuusion aikana (ks. kohta 4.4), ja niihin on liittynyt kuolemantapauksia.

Anafylaktoidisia reaktioita on todettu yksittäisissä tapauksissa.

Hematologinen toksisuus

Kuumeista neutropeniaa, leukopeniaa, anemiaa, trombositopeniaa ja neutropeniaa esiintyi hyvin yleisesti. Hypoprotrombinemian esiintymistiheyttä ei tunneta. Neutropenian riski saattaa hieman lisääntyä, jos trastutsumabia annetaan dosetakselin kanssa antrasykliinihoidon jälkeen.

Keuhkotapahtumat

Vaikeita keuhkohaittavaikutuksia esiintyy trastutsumabin käytön yhteydessä, ja niihin on liittynyt kuolemantapauksia. Näitä haittavaikutuksia ovat muun muassa keuhkoinfiltraatit, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, keuhkokuume, keuhkotulehdus, keuhkopussin nestekertymä, hengitysvaikeudet, akuutti keuhkoedeema ja hengitysvajaus (ks. kohta 4.4).

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

Immunogeenisuus

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

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

Trastutsumabin käytöstä mahasyövän hoitoon ei ole immunogeenisuustietoja saatavissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-ainekonjugoidut lääkkeet, ATC-koodi: L01FD01

Ontruzant on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta: <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-positiivisuuden osuutta mahasyövässä selvittävät tutkimukset, joissa on käytetty immunohistokemiallista määrittystä (IHC) ja FISH-tutkimusta (fluoresoivaa *in situ* -hybridisaatiota) tai CISH-tutkimusta (kromogeenista *in situ* -hybridisaatiota), ovat osoittaneet HER2-positiivisten osuuden vaihtelevan suuresti (IHC-määrittäyksillä 6,8–34,0 % ja FISH-tutkimuksilla 7,1–42,6 %). Tutkimuksissa on havaittu tautivapaan elinajan olevan lyhyempi sellaisilla rintasyöpäpotilailla, joiden kasvaimet yli-ilmentävät HER2:ta verrattuna potilaisiin, joiden kasvaimet eivät yli-ilmennä HER2:ta. Reseptorin solunulkoista osaa (ECD, p105) voi vapautua verenkiertoon, jolloin se on mitattavissa seeruminäytteissä.

Vaikutusmekanismi

Trastutsumabi sitoutuu suurella affiniteetilla ja spesifisyydellä aladomeeniin IV, joka on HER2:n ekstrasellulaarisen domeenin solukalvon viereinen alue. Trastutsumabin sitoutuminen HER2:een estää ligandista riippumatonta HER2-viestinvälitystä ja estää sen ekstrasellulaarisen domeenin proteolyttisen pilkkoutumisen, joka on eräs HER2:n aktivoitumismekanismi. Siksi trastutsumabin on sekä *in vitro*- että eläinkokeissa osoitettu estävän HER2:a yli-ilmentävien ihmisen kasvainsolujen proliferaatiota. Lisäksi trastutsumabi on vasta-aineriippuvaisen soluvälitteisen sytotoksisuuden (ADCC) voimakas välittäjä. *In vitro* trastutsumabivälitteisen ADCC:n on osoitettu kohdistuvan ensisijaisesti niihin syöpäsoluihin, jotka yli-ilmentävät HER2:ta (verrattuna niihin syöpäsoluihin, jotka eivät yli-ilmennä HER2:ta).

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

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

Trastutsumabia saa antaa vain potilaille, joiden kasvaimet joko yli-ilmentävät HER2:ta tai joiden kasvaimissa on HER2-geenin monistuma tarkalla ja validoidulla menetelmällä määritettynä. HER2-yli-ilmentymän havaitsemiseen tulee käyttää fiksoitujen kasvainkudospalojen immunohistokemiallista määrittystä (IHC) (ks. kohta 4.4). HER2-geenin monistuman havaitsemiseen tulee käyttää fiksoitujen kasvainkudospalojen FISH-tutkimusta tai

CISH-tutkimusta. Trastutsumabihoito soveltuu potilaille, joilla todetaan voimakas HER2:n yli-ilmentymä (IHC-luokitus 3+ tai positiivinen FISH- tai CISH-tutkimuksen tulos).

Oikeiden ja toistettavissa olevien tulosten saamiseksi testit tulee suorittaa erikoistuneessa laboratoriossa, jossa käytettyjen menetelmien asianmukainen validointi on taattu.

IHC-värjäytymiskuvioiden arvioinnissa suositellaan taulukon 2 mukaista pisteytyskäytäntöä:

Taulukko 2 Suositeltu pisteytyskäytäntö IHC-värjäytymiskuvioiden 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-tulosta pidetään yleensä positiivisena, jos HER2-geenin kopioiden lukumäärä kasvainsolua kohden jaettuna kromosomi 17:n kopioiden lukumäärällä antaa tulokseksi 2 tai enemmän, tai jos HER2-geenin kopioita on yli 4 kasvainsolua kohden silloin, kun kromosomi 17:ää ei käytetä kontrollina.

CISH-tulosta pidetään yleensä positiivisena, jos yli 50 %:ssa kasvainsoluista HER2-geenin kopioiden lukumäärä tumaa kohden on yli 5.

Ks. täydelliset ohjeet määrittämisen suorittamisesta ja tulosten tulkinnasta validoitujen FISH- ja CISH-testien pakkausselosteista. HER2-testaukselle saattaa olla myös virallisia suosituksia.

Käytettäessä muita menetelmiä HER2-proteiinin yli-ilmentymän tai HER2-geenin monistuman määrittämiseen analyysit tulee tehdä ainoastaan laboratorioissa, jotka käyttävät asianmukaisesti validoituja, ajan tasalla olevia menetelmiä. Tällaisten menetelmien on tietenkin oltava riittävän täsmällisiä ja tarkkoja, jotta ne pystyvät osoittamaan HER2:n yli-ilmentymän, ja niiden on pystyttävä erottamaan HER2:n kohtalainen yli-ilmentymä (yhdenmukainen IHC-luokituksen 2+ kanssa) ja voimakas yli-ilmentymä (yhdenmukainen IHC-luokituksen 3+ kanssa).

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

HER2-yli-ilmentymän tai HER2-geenin monistuman toteamiseen tulee käyttää vain tarkkaa ja validoitua määrittämenetelmää. Ensimmäiseksi testausmenetelmäksi suositellaan immunohistokemiallista määrittämistä (IHC) sekä tapauksissa, joissa tarvitaan HER2-geenin monistuman määrittämistä, lisäksi SISH-tutkimusta (hopeatehosteista *in situ* -hybridisaatiota) tai FISH-tutkimusta; SISH-tutkimus on näistä kahdesta kuitenkin suositeltava, jotta kasvaimen histologia ja morfologia voidaan arvioida samanaikaisesti. Testausmenetelmien validoinnin varmistamiseksi ja oikeiden ja toistettavissa olevien tulosten saamiseksi HER2-testit tulee suorittaa laboratoriossa, jonka henkilöstö on saanut asianmukaisen koulutuksen. Täydelliset ohjeet määrittämisen suorittamisesta ja tulosten tulkinnasta tulee katsoa käytettävien HER2-testien mukana toimitettavista pakkausselosteista.

ToGA-tutkimuksessa (BO18255) potilaat, joiden kasvainten IHC-luokitus oli 3+ tai FISH-tutkimuksen tulos positiivinen, määriteltiin HER2-positiivisiksi ja otettiin siten mukaan tutkimukseen. Kliinisten tutkimusten tulosten perusteella hyödylliset vaikutukset rajoittuivat

potilaisiin, joilla oli voimakkain HER2-proteiinin yli-ilmentymä (IHC-luokitus 3+ tai IHC-luokitus 2+ ja positiivinen FISH-tulos).

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

HER2-yli-ilmentymän havaitsemiseen tulee käyttää fiksoitujen kasvainkudospalojen immunohistokemiallista määrittystä (IHC). HER2-geenin monistuman havaitsemiseen tulee käyttää fiksoitujen kasvainkudospalojen *in situ* -hybridisaatiota joko SISH- tai FISH-tekniikalla.

IHC-värjäytymiskuvioiden arvioinnissa suositellaan taulukon 3 mukaista pisteytyskäytäntöä:

Taulukko 3 Suositeltu pisteytyskäytäntö IHC-värjäytymiskuvioiden 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 eikä solukalvojen värjäytymistä havaittavissa missään kasvainsoluista	Negatiivinen
1+	Haalea/tuskin havaittavissa oleva solukalvojen värjäytyminen > 10 %:ssa kasvainsoluista; värjäytyneiden solujen kalvot vain osittain värjäytyneet	Syöpäsolurykelmän haalea/tuskin havaittavissa oleva solukalvojen värjäytyminen riippumatta värjäytyneiden kasvainsolujen osuudesta	Negatiivinen
2+	Heikosta kohtalaiseksi luokiteltava solukalvojen täydellinen, basolateraalinen tai lateraalinen värjäytyminen > 10 %:ssa kasvainsoluista	Syöpäsolurykelmän heikosta kohtalaiseksi luokiteltava solukalvojen täydellinen, basolateraalinen tai lateraalinen värjäytyminen riippumatta värjäytyneiden kasvainsolujen osuudesta	Moniselitteinen
3+	Voimakkaaksi luokiteltava solukalvojen täydellinen, basolateraalinen tai lateraalinen värjäytyminen > 10 %:ssa kasvainsoluista	Syöpäsolurykelmän voimakkaaksi luokiteltava solukalvojen täydellinen, basolateraalinen tai lateraalinen värjäytyminen riippumatta värjäytyneiden kasvainsolujen osuudesta	Positiivinen

SISH- tai FISH-tulosta pidetään yleensä positiivisena, jos HER2-geenin kopioiden lukumäärä kasvainsolua kohden jaettuna kromosomi 17:n kopioiden lukumäärällä antaa tulokseksi 2 tai enemmän.

Kliininen teho ja turvallisuus

Metastasoitunut rintasyöpä

Kliinisissä tutkimuksissa trastutsumabia on käytetty monoterapiana metastasoitunutta rintasyöpää sairastaville potilaille, joiden kasvaimet yli-ilmentävät HER2:ta ja jotka ovat saaneet yhden tai useamman epäonnistuneen solunsalpaajahoidon metastasoituneeseen tautiinsa (pelkkä trastutsumabi).

Trastutsumabia on myös käytetty paklitakseliin tai dosetakseliin yhdistettynä sellaisille potilaille, jotka eivät olleet saaneet solunsalpaajahoidoa metastasoituneeseen tautiinsa. Potilaita, jotka olivat aiemmin saaneet antrasykliinipohjaista adjuvanttia solunsalpaajahoidoa, hoidettiin paklitakselilla

(175 mg/m² kolme tuntia kestävä infuusiona) joko yksinään tai trastutsumabiin yhdistettynä. Avaintutkimuksessa, jossa annettiin dosetakselia (100 mg/m² yhden tunnin infuusiona) yksinään tai trastutsumabiin yhdistettynä, 60 % potilaista oli aiemmin saanut antrasykliinipohjaista adjuvanttia solunsalpaajahoitoa. Potilaita hoidettiin trastutsumabilla taudin etenemiseen saakka.

Trastutsumabin ja paklitakselin yhdistelmähoidon tehoa ei ole tutkittu potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet antrasykliinejä adjuvanttihoitona. Trastutsumabin ja dosetakselin yhdistelmä oli kuitenkin tehokas riippumatta siitä, olivatko potilaat saaneet aikaisempaa adjuvanttia antrasykliinihoitoa vai eivät.

Valittaessa potilaita avaintutkimuksiin, joissa potilaille annettiin joko trastutsumabimonoterapiaa tai trastutsumabia yhdistettynä paklitakseliin, HER2-yli-ilmentymä määritettiin fiksoitujen rintasyöpäkasvainnäytteiden immunohistokemiallisella HER2-värjäyksellä hiirten monoklonaalisten CB11- ja 4D5-vasta-aineiden avulla. Kudospalat fiksoitiin formaliinilla tai Bouinin kiinnitysliuoksella. Keskuslaboratoriossa analysoidun näytteen tulosten määrittämisessä käytettiin asteikkoa 0–3+. Potilaat, joiden tulos oli 2+ tai 3+, hyväksyttiin tutkimuksiin ja potilaita, joiden tulos oli 0 tai 1+, ei hyväksytty. Tutkimuksiin osallistuneista potilaista yli 70 %:lla yli-ilmentymän määrittämisestä tulos oli 3+. Tutkimustulosten perusteella hoidosta saatava hyöty oli suurempi niillä potilailla, joiden HER2-yli-ilmentymä oli voimakas (3+).

Immunohistokemiallinen määrittäminen (IHC) oli pääasiallinen HER2-positiivisuuden testausmenetelmä avaintutkimuksissa, joissa annettiin dosetakselia yksinään tai trastutsumabiin yhdistettynä. Pieni osa potilaista testattiin käyttämällä FISH-tekniikkaa (fluoresoivaa *in situ* -hybridisaatiota). Tässä tutkimuksessa 87 %:lla mukaan otetuista potilaista tauti oli IHC-luokituksestaan 3+ ja 95 %:lla IHC-luokituksestaan 3+ ja/tai FISH-positiivinen.

Anto kerran viikossa metastasoituneessa rintasyövässä

Monoterapia- ja yhdistelmähoidotutkimuksista saadut tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 4:

Taulukko 4 Monoterapia- ja yhdistelmähoidotutkimuksista saadut tehoa koskevat tulokset

Muuttuja	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)
Etenemistä edeltävän ajan 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)
Elinajan mediaani (kk) (95 %-n luottamusväli)	16,4 (12,3–ea)	24,8 (18,6–33,7)	17,9 (11,2–23,8)	31,2 (27,3–40,8)	22,74 (19,1–30,8)

ea = ei voitu arvioida tai ei vielä saavutettu

1. Tutkimus H0649g: potilasalaryhmä, joilla IHC-luokituksestaan 3+
2. Tutkimus H0648g: potilasalaryhmä, joilla IHC-luokituksestaan 3+
3. Tutkimus M77001: hoitoaikkeen mukainen analyysi (intent-to-treat), 24 kk:n tulokset

Yhdistelmähoito trastutsumabilla ja anastrotsolilla

Trastutsumabia on tutkittu ensilinjan yhdistelmähoitona anastrotsolin kanssa HER2:ta yli-ilmentävässä metastasoituneessa rintasyövässä hormonireseptoriposiitivisilla (estrogeenireseptori ja/tai progesteronireseptori) postmenopausaalisilla potilailla. Etenemisvapaa elin aika kaksinkertaistui trastutsumabia ja anastrotsolia saaneilla potilailla verrattuna pelkkää anastrotsolia

saaneisiin potilaisiin (4,8 kk vs. 2,4 kk). Myös seuraavissa muuttujissa havaittiin paranemista yhdistelmähoidossa: kokonaisvaste (16,5 % vs. 6,7 %), kliininen hyöty (42,7 % vs. 27,9 %), aika taudin etenemiseen (4,8 kk vs. 2,4 kk). Hoitoryhmien välillä ei ollut eroa vasteen saavuttamiseen kuluneessa ajassa eikä vasteen kestossa. Yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla kokonaiselinajan mediaani piteni 4,6 kuukaudella. Ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Kuitenkin on huomattava, että yli puolet pelkkää anastrotsolia saaneista potilaista siirtyi trastutsumabia sisältävään hoitoon taudin etenemisen jälkeen.

Anto kolmen viikon välein metastasoituneessa rintasyövässä

Ei-vertailevista monoterapia- ja yhdistelmähoitotutkimuksista saadut tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 5:

Taulukko 5 Ei-vertailevista monoterapia- ja yhdistelmähoitotutkimuksista saadut tehoa koskevat tulokset

Muuttuja	Monoterapia		Yhdistelmähoito	
	Trastutsumabi¹ N = 105	Trastutsumabi² N = 72	Trastutsumabi + paklitakseli³ N = 32	Trastutsumabi + dosetakseli⁴ N = 110
Vasteprosentti (95 %-n luottamusväli)	24 % (15–35)	27 % (14–43)	59 % (41–76)	73 % (63–81)
Vasteen keston mediaani (kk) (95 %-n luottamusväli)	10,1 (2,8–35,6)	7,9 (2,1–18,8)	10,5 (1,8–21)	13,4 (2,1–55,1)
Etenemistä edeltävän ajan mediaani (kk) (95 %-n luottamusväli)	3,4 (2,8–4,1)	7,7 (4,2–8,3)	12,2 (6,2–ea)	13,6 (11–16)
Elinajan mediaani (kk) (95 %-n luottamusväli)	ea	ea	ea	47,3 (32–ea)

ea = ei voitu arvioida tai ei vielä saavutettu

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

Taudin etenemispaikat

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

Varhaisen vaiheen rintasyöpä (adjuvanttihoito)

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

Adjuvanttihoitoa trastutsumabilla tutkittiin neljässä suuressa satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa:

- Tutkimuksen BO16348 tarkoituksena oli verrata yhden ja kahden vuoden kestoista 3 viikon välein annettavaa trastutsumabihoitoa pelkkään seurantaan potilailla, joilla oli HER2-positiivinen varhaisen vaiheen rintasyöpä. Syöpä oli ennen trastutsumabihoitoa

leikattu ja potilaille oli annettu hoitoon yleisesti käytettyjä solunsalpaajia ja sädehoitoa (jos tarpeellista). Lisäksi kaksi vuotta ja yhden vuoden kestävää trastutsumabihoitoa verrattiin keskenään. Trastutsumabiryhmän potilaille annettiin hoitoa aloitettaessa latausannos 8 mg/kg, minkä jälkeen annostus oli 6 mg/kg 3 viikon välein joko yhden tai kahden vuoden ajan.

- Yhteisanalyysin käsittämien tutkimusten NSABP B-31 ja NCCTG N9831 tarkoituksena oli tutkia trastutsumabin ja paklitakselin yhdistelmähoidon kliinistä käytettävyyttä antrasykliini-syklofosamidisolunsalpaajahoidon jälkeen. Lisäksi NCCTG N9831-tutkimuksessa tutkittiin trastutsumabin antoa antrasykliini-syklofosamidi→paklitakseli-solunsalpaajahoidon jälkeen potilailla, joilta oli leikattu HER2-positiivinen varhaisen vaiheen rintasyöpä.
- BCIRG 006 -tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia trastutsumabin yhdistämistä dosetakseliin joko antrasykliini-syklofosamidisolunsalpaajahoidon jälkeen tai yhdistelmähoidona dosetakselin ja karboplatiinin kanssa potilailla, joilta oli leikattu HER2-positiivinen varhaisen vaiheen rintasyöpä.

HERA-tutkimuksessa varhaisen vaiheen rintasyöpä rajoittui leikattavissa oleviin primaarisiin, invasiivisiin rinnan adenokarsinoomiin, 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 yhteisanalyysissä varhaisen vaiheen rintasyöpä rajoittui naisiin, joilla oli leikattavissa oleva suuren riskin rintasyöpä. Suuren riskin määritelmä oli HER2-positiivisuus ja kainalon imusolmukkeiden positiivisuus tai HER2-positiivisuus ja imusolmukkeiden negatiivisuus yhdistettynä suuren riskin piirteisiin (kasvaimen koko > 1 cm ja estrogeenireseptorin negatiivisuus tai kasvaimen koko > 2 cm estrogeenireseptorin statuksesta riippumatta).

BCIRG006-tutkimuksessa HER2-positiivisen varhaisen vaiheen rintasyövän määritelmä oli joko imusolmukkeiltaan positiiviset potilaat tai imusolmukkeiltaan täysin negatiiviset suuren riskin potilaat, joilla oli vähintään yksi seuraavista tekijöistä: kasvaimen koko > 2 cm, estrogeenireseptorin ja progesteronireseptorin negatiivisuus, histologinen ja/tai tuman erilaistumisaste 2–3 tai < 35 vuoden ikä.

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

Taulukko 6 Tutkimuksen BO16348 tehoa koskevat tulokset

Muuttuja	Mediaaniseuranta-aika 12 kuukautta*		Mediaaniseuranta-aika 8 vuotta**	
	Seuranta N = 1 693	Trastutsuma- bihoito 1 vuoden ajan N = 1 693	Seuranta N = 1 697***	Trastutsuma- bihoito 1 vuoden ajan N = 1 702***
Tautivapaa elinaika				
- potilaat, joilla oli tapahtuma	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- potilaat, joilla ei ollut tapahtumaa	1 474 (87,1 %)	1 566 (92,5 %)	1 127 (66,4 %)	1 231 (72,3 %)
P-arvo vs. seuranta	< 0,0001		< 0,0001	
Riskisuhde vs. seuranta	0,54		0,76	
Uusiutumismuuttaja 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. seuranta	< 0,0001		< 0,0001	
Riskisuhde vs. seuranta	0,51		0,73	

Muuttuja	Mediaaniseuranta-aika 12 kuukautta*		Mediaaniseuranta-aika 8 vuotta**	
	Seuranta N = 1 693	Trastutsuma- bihoito 1 vuoden ajan N = 1 693	Seuranta N = 1 697***	Trastutsuma- bihoito 1 vuoden ajan N = 1 702***
Metastaasivapaa elinaika				
- 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. seuranta	< 0,0001		< 0,0001	
Riskisuhde vs. seuranta	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. seuranta	0,24		0,0005	
Riskisuhde vs. seuranta	0,75		0,76	

* Toinen ensisijainen päätetapahtuma, 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 12 kuukauden mediaaniseuranta-ajan analyysin cut-off-päivämäärän jälkeen.

Tehoa koskevan välianalyysin tulokset ylittivät tilastollisen raja-arvon, joka oli ennalta määritetty tutkimussuunnitelmassa yhden vuoden trastutsumabihoidon ja seurantaryhmän vertailulle. 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 % pelkkään seurantaan verrattuna (riskisuhde 0,76; 95 %:n luottamusväli 0,67–0,86). Tämä tarkoittaa 6,4 prosenttiyksikön absoluuttista hyötyä trastutsumabiryhmän hyväksi kahdeksan vuoden tautivapaan elinajan suhteen.

Loppuanalyysissa trastutsumabihoidon pidentäminen kahteen vuoteen ei tuonut lisähyötyä yhden vuoden hoitoon verrattuna (tautivapaata elinaikaa koskeva riskisuhde hoitoaikaan mukaisessa [intent-to-treat] populaatiossa kahden vuoden vs. yhden vuoden hoitoryhmässä = 0,99 [95 %:n luottamusväli 0,87–1,13], p-arvo = 0,90, kokonaiselinajan riskisuhde = 0,98 [95 %:n luottamusväli 0,83–1,15], p-arvo = 0,78). Oireettoman sydämen toimintahäiriön esiintyvyys lisääntyi kaksi vuotta hoitoa saaneiden ryhmässä verrattuna yhden vuoden hoitoa saaneiden ryhmään (8,1 % vs. 4,6 %). Vähintään yksi asteen 3 tai 4 haittavaikutus esiintyi useammalla potilaalla kaksi vuotta hoitoa saaneiden ryhmässä kuin yhden vuoden hoitoa saaneiden ryhmässä (20,4 % vs. 16,3 %).

Tutkimuksissa NSABP B-31 ja NCCTG N9831 trastutsumabia annettiin yhdessä paklitakselin kanssa antrasykliini-syklofosfamidisolunsalpaajahoidon jälkeen.

Doksorubisiinia ja syklofosfamidia annettiin samanaikaisesti seuraavasti:

- doksorubisiinia 60 mg/m² laskimoon nopeana injektiona 3 viikon välein 4 syklin ajan.
- syklofosfamidia 600 mg/m² laskimoon 30 minuutin kuluessa 3 viikon välein 4 syklin ajan.

Paklitakselia annettiin yhdessä trastutsumabin kanssa seuraavasti:

- paklitakselia 80 mg/m² laskimoon jatkuvana infuusiona kerran viikossa 12 viikon ajan.

tai

- paklitakselia 175 mg/m² laskimoon jatkuvana infuusiona 3 viikon välein 4 syklin ajan (kunkin syklin päivänä 1).

Yhteenveto tutkimusten NSABP B-31 ja NCCTG 9831 yhteisanalyysin tehoa koskevista tuloksista tautivapaan elinajan loppuanalyysin* ajankohtana on esitetty taulukossa 7. Mediaaniseuranta-aika oli 1,8 vuotta antrasykliini-syklofosfamidi→paklitakseliryhmässä ja 2,0 vuotta antrasykliini-syklofosfamidi→paklitakseli-trastutsumabiryhmässä.

Taulukko 7 Yhteenveto tutkimusten NSABP B-31 ja NCCTG N9831 yhteisanalyysin tehoa koskevista tuloksista tautivapaan elinajan loppuanalyysin* ajankohtana

Muuttuja	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	Riskisuhde vs. AC→P (95 %:n luottamusväli) p-arvo
Tautivapaa elinaika - potilaat, joilla oli tapahtuma (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39–0,59) p < 0,0001
Metastasoitumisen uusiutuminen - potilaat, joilla oli tapahtuma	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37–0,60) p < 0,0001
Kuolema (kokonaiselinajan tapahtuma) - potilaat, joilla oli tapahtuma	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48–0,92) p = 0,014**

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

* Seuranta-ajan mediaanin ajankohtana, joka oli 1,8 vuotta AC→P-ryhmässä ja 2,0 vuotta

AC→PH-ryhmässä

** Kokonaiselinajan p-arvo ei ylittänyt ennalta määritettyä tilastollista raja-arvoa AC→PH-ryhmän ja AC→P-ryhmän vertailulle.

Ensisijaisessa päätetapahtumassa (tautivapaa elinaika) trastutsumabin lisääminen paklitakselisolunsalpaajahoitoon pienensi taudin uusiutumisriskiä 52 %:lla. Riskisuhde tarkoittaa 11,8 prosenttiyksikön (87,2 % vs. 75,4 %) absoluuttista hyötyä AC→PH (trastutsumabi) -ryhmän hyväksi kolmen vuoden tautivapaassa elinaikaennusteessa.

Turvallisuuskatsauksen yhteydessä 3,5–3,8 vuoden mediaaniseuranta-ajan jälkeen tehty tautivapaan elinajan analyysi vahvisti tautivapaan elinajan loppuanalyysissa todetun hyödyn suuruuden. Huolimatta potilaiden siirtymisestä kontrolliryhmästä trastutsumabiryhmään trastutsumabin lisääminen paklitakselisolunsalpaajahoitoon pienensi taudin uusiutumisriskiä 52 %:lla. Trastutsumabin lisääminen paklitakselisolunsalpaajahoitoon pienensi myös kuoleman riskiä 37 %:lla.

Ennalta suunniteltu kokonaiselinajan loppuanalyysi tutkimusten NSABP B-31 ja NCCTG N9831 yhteisanalyysin pohjalta tehtiin, kun 707 potilasta oli kuollut (mediaaniseuranta-aika 8,3 vuotta AC→PH-ryhmässä). AC→PH-hoito pidensi kokonaiselinakaa tilastollisesti merkitsevästi verrattuna AC→P-hoitoon (ositettu riskisuhde = 0,64; 95 %:n luottamusväli 0,55–0,74; log-rank-testin p-arvo < 0,0001). Eloisaolo-osuudeksi 8 vuoden kohdalla arvioitiin AC→PH-ryhmässä 86,9 % ja AC→P-ryhmässä 79,4 % (absoluuttinen hyöty 7,4 % [95 %:n luottamusväli 4,9–10,0]). Yhteenveto tutkimusten NSABP B-31 ja NCCTG N9831 yhteisanalyysin kokonaiselinakaa koskevista lopputuloksista on esitetty taulukossa 8.

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

Muuttuja	AC→P (N = 2 032)	AC→PH (N = 2 031)	p-arvo vs. AC→P	Riskisuhde vs. AC→P (95 %:n luottamusväli)
Kuolema (kokonaiselinajan 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

Tutkimusten NSABP B-31 ja NCCTG N9831 yhteisanalyysin kokonaiselinaikaa koskevan loppuanalyysin yhteydessä tehtiin myös tautivapaan elinajan analyysi. Tautivapaan elinajan analyysin päivitettyissä tuloksissa (ositettu riskisuhde = 0,61; 95 %:n luottamusväli [0,54–0,69]) todettiin samankaltainen hyöty tautivapaassa elinajassa kuin lopullisessa, ensisijaisessa tautivapaan elinajan analyysissä, huolimatta siitä, että 24,8 % AC→P-ryhmän potilaista siirtyi trastutsumabihoitoon. AC→PH-ryhmän tautivapaaksi elossaolo-osuudeksi 8 vuoden kohdalla arvioitiin 77,2 % (95 %:n luottamusväli: 75,4–79,1), jolloin absoluuttinen hyöty AC→P-ryhmään verrattuna oli 11,8 %.

BCIRG006-tutkimuksessa trastutsumabia annettiin joko yhdessä dosetakselin kanssa AC-solunsalpaajahoidon jälkeen (AC→DH) tai yhdessä dosetakselin ja karboplatiinin kanssa (DcarbH).

Dosetakselia annettiin seuraavasti:

- dosetakselia 100 mg/m² laskimoon 1 tunnin kestoisena infuusiona 3 viikon välein 4 syklin ajan (ensimmäisen syklin päivänä 2 ja seuraavien syklien päivänä 1)

tai

- dosetakselia 75 mg/m² laskimoon 1 tunnin kestoisena infuusiona 3 viikon välein 6 syklin ajan (ensimmäisen syklin päivänä 2 ja seuraavien syklien päivänä 1)

minkä jälkeen:

- karboplatiinia AUC-tavoitearvon mukaisesti 6 mg/ml/min 30–60 minuutin infuusiona laskimoon 3 viikon välein 6 syklin ajan.

Trastutsumabia annettiin kerran viikossa solunsalpaajahoidon yhteydessä ja sen jälkeen 3 viikon välein 52 viikon ajan.

Yhteenveto tutkimuksen BCIRG006 tehoa koskevista tuloksista on esitetty taulukoissa 9 ja 10. Mediaaniseuranta-aika oli 2,9 vuotta AC→D-ryhmässä ja 3,0 vuotta AC→DH-ryhmässä ja DcarbH-ryhmässä

Taulukko 9 Vertaileva yhteenveto BCIRG006-tutkimuksen tehoa koskevista analyyseista:

AC→D-ryhmä vs. AC→DH-ryhmä

Muuttuja	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
Metastasoitumisen uusiutuminen - potilaat, joilla oli tapahtuma	144	95	0,59 (0,46–0,77) p < 0,0001
Kuolema (kokonaiselinajan 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 + trastutsumabi

Taulukko 10 Vertaileva yhteenveto BCIRG006-tutkimuksen tehoa koskevista analyyseista:
AC→D-ryhmä vs. DcarbH-ryhmä

Muuttuja	AC→D (n = 1 073)	DCarbH (n = 1 074)	Riskisuhde vs. AC→D (95 %:n luottamusväli)
Tautivapaa elinaika - potilaat, joilla oli tapahtuma	195	145	0,67 (0,54–0,83) p = 0,0003
Metastasoitumisen uusiutuminen - potilaat, joilla oli tapahtuma	144	103	0,65 (0,50–0,84) p = 0,0008
Kuolema (kokonaiselinajan 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 + trastutsumabi

Tutkimuksen BCIRG 006 ensisijaista päätetapahtumaa, tautivapaata elinaikaa, koskeva riskisuhde tarkoittaa 5,8 prosenttiyksikön (86,7 % vs. 80,9 %) absoluuttista hyötyä AC→DH-ryhmän (trastutsumabi) hyväksi ja 4,6 prosenttiyksikön (85,5 % vs. 80,9 %) absoluuttista hyötyä DcarbH-ryhmän (trastutsumabi) hyväksi verrattuna AC→D-ryhmään kolmen vuoden tautivapaassa elinaikaennusteessa.

BCIRG 006 -tutkimuksessa toimintakyky Karnofskyn asteikolla oli ≤ 90 (joko 80 tai 90) 213 potilaalla 1 075:stä DcarbH-ryhmässä (TCH), 221 potilaalla 1074:stä AC→DH-ryhmässä (AC→TH) ja 217 potilaalla 1 073:sta AC→D-ryhmässä (AC→T). Tautivapaan elinajan hyötyä ei havaittu tässä alaryhmässä (riskisuhde = 1,16, 95 %:n luottamusväli 0,73–1,83 DcarbH-ryhmälle (TCH) vs. AC→D-ryhmä (AC→T); riskisuhde = 0,97, 95 %:n luottamusväli 0,60–1,55 AC→DH-ryhmälle (AC→TH) vs. AC→D-ryhmä.

Lisäksi tehtiin eksploratiivinen post hoc -analyysi kliinisten tutkimusten NSABP B-31 / NCCTG N9831* ja BCIRG006 yhteisanalyyseista, jossa yhdistettiin tautivapaan elinaika ja oireiset sydäntapahtumat. Yhteenveto tuloksista on esitetty taulukossa 11:

Taulukko 11 Tautivapaan elinajan ja oireiset sydäntapahtumat yhdistävä eksploratiivinen post hoc -analyysi kliinisten tutkimusten NSABP B-31 / NCCTG N9831* ja BCIRG006 yhteisanalyyseista

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 ja NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Ensisijainen tehoanalyysi Tautivapaan elinajan riskisuhteet (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** Tautivapaan elinajan riskisuhteet (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

Eksploraatiivinen post hoc -analyysi tautivapaasta elinajasta ja oireisista sydäntapahtumista Pitkäaikaiseurannan** riskisuhteet (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

* Tautivapaan elinajan loppuanalyysin ajankohtana. Mediaaniseuranta-aika oli 1,8 vuotta

AC→P-ryhmässä ja 2,0 vuotta AC→PH-ryhmässä.

** Pitkäaikaiseurannan keston mediaani yhteisanalyysin käsittämässä kliinisissä tutkimuksissa oli AC→PH-ryhmässä 8,3 vuotta (vaihteluväli: 0,1–12,1) ja AC→P-ryhmässä 7,9 vuotta (vaihteluväli: 0,0–12,2). Tutkimuksessa BCIRG 006 pitkäaikaiseurannan keston mediaani oli 10,3 vuotta sekä AC→D-ryhmässä (vaihteluväli: 0,0–12,6) että DcarbH-ryhmässä (vaihteluväli: 0,0–13,1) ja 10,4 vuotta AC→DH-ryhmässä (vaihteluväli: 0,0–12,7).

Varhaisen vaiheen rintasyöpä (neoadjuvantti-adjuvanttihoito)

Toistaiseksi ei ole saatavilla tuloksia, joissa trastutsumabin tehoa adjuvantin solunsalpaajahoidon kanssa annettuna verrattaisiin tehoon neoadjuvantti-adjuvanttihoitoon kanssa annettuna.

Satunnaistetun monikeskustutkimuksen MO16432 neoadjuvantti-adjuvanttihoitoasetelmassa tutkittiin trastutsumabin ja neoadjuvantin solunsalpaajahoidon (joka sisälsi sekä antrasykliinin että taksaanin) yhdistelmän ja sitä seuraavan adjuvantin trastutsumabihoitoon kliinistä tehoa yhteensä 1 vuoden hoidon ajan. Tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli vastadiagnosoitu paikallisesti pitkälle edennyt (asteen III) tai tulehduksellinen varhaisen vaiheen rintasyöpä. Potilaat, joilla oli HER2-positiivisia kasvaimia, satunnaistettiin saamaan joko neoadjuvanttia solunsalpaajahoidon yhdessä neoadjuvantin-adjuvantin trastutsumabin kanssa tai pelkästään neoadjuvanttia solunsalpaajahoidon.

Tutkimuksessa MO16432 trastutsumabia (8 mg/kg:n latausannos, minkä jälkeen 6 mg/kg:n ylläpitoannos 3 viikon välein) annettiin samanaikaisesti neoadjuvantin solunsalpaajahoidon kanssa 10 syklin ajan

seuraavasti:

- doksorubisiinia 60 mg/m² ja paklitakselia 150 mg/m² 3 viikon välein 3 syklin ajan, minkä jälkeen
- paklitakselia 175 mg/m² 3 viikon välein 4 syklin ajan,

mitä seurasi

- CMF-hoitoa päivänä 1 ja 8 neljän viikon välein 3 syklin ajan

mitä seurasi leikkauksen jälkeen

- adjuvantin trastutsumabihoitoon lisäsyklejä (kunnes 1 vuoden hoitoaika saavutettiin)

Yhteenveto tutkimuksen MO16432 tehoa koskevista tuloksista on esitetty taulukossa 12. Mediaaniseuranta-aika trastutsumabiryhmässä oli 3,8 vuotta.

Taulukko 12 Tutkimuksen MO16432 tehoa koskevat tulokset

Muuttuja	Solunsalpaaja + trastutsumabi (n = 115)	Pelkkä solunsalpaaja (n = 116)	
Tapahtumavapaa elinaika			Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)
- potilaat, joilla oli tapahtuma	46	59	0,65 (0,44–0,96) p = 0,0275

Muuttuja	Solunsalpaaja + trastutsumabi (n = 115)	Pelkkä solunsalpaaja (n = 116)	
Täydellinen patologinen vaste* (95 %:n luottamusväli) Kokonaiselinaika	40 % (31,0–49,6)	20,7 % (13,7–29,2)	p = 0,0014 Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) 0,59 (0,35–1,02)
- potilaat, joilla oli tapahtuma	22	33	p = 0,0555

* Määritelmä: invasiivista syöpää ei esiintynyt rinnassa eikä kainalon imusolmukkeissa.

Riskisuhde tarkoittaa 13 prosenttiyksikön (65 % vs. 52 %) absoluuttista hyötyä trastutsumabiryhmän hyväksi kolmen vuoden tapahtumavapaassa elinaikaennusteessa.

Metastasoitunut mahasyöpä

Trastutsumabia on arvioitu yhdessä satunnaistetussa, avoimessa vaiheen III tutkimuksessa (ToGA, BO18255), jossa trastutsumabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmää verrattiin pelkkään solunsalpaajahoittoon.

Solunsalpaajahoidoa annettiin seuraavasti:

- kapesitabiinia 1 000 mg/m² suun kautta kaksi kertaa päivässä 14 päivän ajan 3 viikon välein 6 syklin ajan (kunkin syklin päivän 1 illasta päivän 15 aamuun)
- tai
- 5-fluorourasiilia 800 mg/m²/vrk laskimoon jatkuvana infuusiona 5 päivän ajan 3 viikon välein 6 syklin ajan (kunkin syklin päivinä 1–5)

Kumpikin annettiin sisplatiinin kanssa seuraavasti:

- sisplatiinia 80 mg/m² 3 viikon välein 6 syklin ajan kunkin syklin päivänä 1.

Yhteenveto tutkimuksen BO18225 tehoa koskevista tuloksista on esitetty taulukossa 13:

Taulukko 13 Tutkimuksen BO18225 tehoa koskevat tulokset

Muuttuja	FP N = 290	FP +H N = 294	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	p-arvo
Kokonaiselinajan mediaani (kk)	11,1	13,8	0,74 (0,60–0,91)	0,0046
Etenemisvapaan elinajan mediaani (kk)	5,5	6,7	0,71 (0,59–0,85)	0,0002
Etenemistä edeltävän ajan 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 keston 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, leikkauskelvoton, HER2-positiivinen, paikallisesti pitkälle edennyt tai uusiutunut ja/tai metastasoitunut mahalaukun tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma ja jotka eivät soveltuneet parantavaan hoitoon. Ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselinaika, joka määriteltiin satunnaistamisen ja mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman väliseksi ajaksi. Analyysiin mennessä oli kuollut yhteensä 349

satunnaistettua potilasta, joista 182 potilasta (62,8 %) oli kontrolliryhmässä ja 167 potilasta (56,8 %) hoitoryhmässä. Suurin osa kuolemista johtui syöpään liittyvistä tapahtumista.

Post hoc -alaryhmäanalyysit osoittavat, että hoidon myönteiset vaikutukset rajoittuvat HER2-proteiinia voimakkaasti yli-ilmentäviin kasvaimiin (IHC-luokitus 2+ ja positiivinen FISH-tulos tai IHC-luokitus 3+). Kokonaiselinajan mediaani voimakkaasti yli-ilmentävässä HER2-ryhmässä oli 16 kuukautta fluoropyrimidiini/sisplatiiniryhmässä ja 11,8 kuukautta fluoropyrimidiini/sisplatiini + trastutsumabiryhmässä (riskisuhde 0,65 [95 %:n luottamusväli 0,51–0,83]) ja tautivapaan elinajan mediaani 7,6 kuukautta fluoropyrimidiini/sisplatiiniryhmässä ja 5,5 kuukautta fluoropyrimidiini/sisplatiini + trastutsumabiryhmässä (riskisuhde 0,64 [95 %:n luottamusväli 0,51–0,79]). Kokonaiselinajan riskisuhde oli 0,75 (95 %:n luottamusväli 0,51–1,11) IHC2+ ja FISH+ -ryhmässä ja 0,58 (95 %:n luottamusväli 0,41–0,81) IHC3+ ja FISH+ -ryhmässä.

ToGA-tutkimuksen (BO18255) eksploraatiivisessa alaryhmäanalyysissä trastutsumabin lisäämisestä ei ollut ilmeistä hyötyä kokonaiselinajan suhteen potilailla, joilla oli lähtötilanteessa ECOG PS -toimintakykyluokitus 2 (riskisuhde 0,96 [95 %:n luottamusväli 0,51–1,79]), ei-mitattavissa oleva tauti (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 trastutsumabin käytöstä käyttöaiheissa rintasyöpä ja mahasyöpä kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. Kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Trastutsumabin farmakokinetiikkaa arvioitiin populaatiofarmakokineettisellä mallilla, joka käsitti yhdistetyt tiedot 18:sta vaiheen I, II ja III tutkimuksesta, joissa trastutsumabia annettiin infuusiona laskimoon yhteensä 1 582:lle HER2-positiivista metastasoitunutta rintasyöpää, varhaisen vaiheen rintasyöpää, pitkälle edennytä mahasyöpää tai muunlaista syöpää sairastavalle potilaalle tai terveelle vapaaehtoiselle. Trastutsumabin pitoisuus-aikaprofiilia kuvasi kaksitilamalli, jossa eliminaatio tapahtui keskustilasta rinnakkain lineaarisesti ja epälineaaraisesti. Epälineaarisen eliminaation vuoksi kokonaispuhdistuma lisääntyi, kun pitoisuus pieneni. Trastutsumabin puoliintumisaikalle ei siten voida päätellä vakioarvoa. Pitoisuuden pienentyessä annosten välisenä aikana myös $t_{1/2}$ lyhenee (ks. Taulukko 16). Metastasoitunutta rintasyöpää ja varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastavien potilaiden farmakokineettiset parametrit (esim. puhdistuma ja keskustilan tilavuus) ja potilasjoukon perusteella ennustetut vakaan tilan altistukset (C_{min} , C_{max} and 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 edennytä mahasyöpää sairastavilla potilailla 0,176 l/vrk. Metastasoitunutta rintasyöpää, varhaisen vaiheen rintasyöpää ja pitkälle edennytä mahasyöpää sairastavien potilaiden epälineaarisen eliminaation parametrien arvot olivat: eliminaation maksiminopeus (V_{max}) 8,81 mg/vrk ja Michaelis-Mentenin vakio (K_m) 8,92 µg/ml. Keskustilan tilavuus oli metastasoitunutta rintasyöpää ja varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastavilla potilailla 2,62 l ja pitkälle edennytä mahasyöpää sairastavilla potilailla 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 kuitenkin siihen, ettei näillä kovariaateilla todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta trastutsumabipitoisuuksiin.

Metastasoitunutta rintasyöpää, varhaisen vaiheen rintasyöpää ja pitkälle edennytä mahasyöpää sairastavien potilaiden potilasjoukon perusteella ennustetut farmakokineettisen altistuksen arvot (mediaani ja 5.–95. persentiili) ja farmakokineettisten parametrien arvot kliinisesti olennaisten pitoisuuksien yhteydessä (C_{max} and C_{min} , kun potilaat saivat hoitoa hyväksytyllä annostuksella kerran viikossa tai kolmen viikon välein, on esitetty taulukossa 14 (hoitosykli 1), taulukossa 15 (vakaa tila) ja taulukossa 16 (farmakokineettiset parametrit).

Taulukko 14 Trastutsumabia laskimonsisäisenä infuusiona saaneiden metastasoitunutta rintasyöpää, varhaisen vaiheen rintasyöpää ja pitkälle edennyttä mahasyöpää sairastavien potilaiden potilasjoukon perusteella ennustetut hoitosyklin 1 farmakokineettiset altistusarvot (mediaani ja 5.–95. persentiili)

Hoito	Primaari-kasvaintyyppi	N	C _{min} (µg/ml)	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0–21vrk} (µg.vrk/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg kolmen viikon välein	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 infuusiona laskimoon saaneiden metastasoitunutta rintasyöpää, varhaisen vaiheen rintasyöpää ja pitkälle edennyttä mahasyöpää sairastavien potilaiden potilasjoukon perusteella ennustetut vakaan tilan farmakokineettiset altistusarvot (mediaani ja 5.– 95. persentiili)

Hoito	Primaari-kasvaintyyppi	N	C _{min,ss} * (µg/ml)	C _{max,ss} ** (µg/ml)	AUC _{ss, 0–21vrk} (µg.vrk/ml)	Aika vakaaseen tilaan*** (viikkoa)
8 mg/kg + 6 mg/kg kolmen viikon välein	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} = C_{min} vakaassa tilassa

** C_{max,ss} = C_{max} vakaassa tilassa

*** aika 90 %:iin vakaasta tilasta

Taulukko 16 Trastutsumabia laskimonsisäisenä infuusiona saaneiden metastasoitunutta rintasyöpää, varhaisen vaiheen rintasyöpää ja pitkälle edennyttä mahasyöpää sairastavien potilaiden potilasjoukon perusteella ennustetut farmakokineettisten parametrien arvot

Hoito	Primaari-kasvaintyyppi	N	Kokonaispuhdistu- man vaihteluväli, C _{max,ss} –C _{min,ss} (l/vrk)	Puoliintumisajan vaihteluväli, C _{max,ss} –C _{min,ss} (vrk)
8 mg/kg + 6 mg/kg kolmen viikon välein	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	Metastasoitunut rintasyöpä	805	0,213–0,259	17,2–20,4

viikossa	Varhaisen vaiheen rintasyöpä	390	0,184–0,221	19,7–23,2
----------	------------------------------	-----	-------------	-----------

Trastutsumabin poistumisnopeus elimistöstä

Trastutsumabin elimistöstä poistumisen nopeutta arvioitiin populaatiofarmakokineettisen mallin avulla laskimoon kerran viikossa tai kolmen viikon välein tapahtuneen annon jälkeen. Näiden simulaatioiden tulokset osoittavat, että vähintään 95 % potilaista saavuttaa 7 kuukauteen mennessä pitoisuuden < 1 µg/ml (noin 3 % potilasjoukon perusteella ennustetusta $C_{min,ss}$ -arvosta, tai noin 97 %:n elimistöstä poistuminen).

Verenkierrossa kiertävät irronneet HER2-reseptorin solunulkoiset osat

Potilaiden erään osajoukon tietojen kovariaattien eksploraatiiviset analyysit viittasivat siihen, että jos potilaalla oli suurempi irronneiden HER2-reseptorin solunulkoisten osien pitoisuus, epälineaarinen puhdistuma oli nopeampi (pienempi K_m) ($p < 0,001$). Irronneet solunulkoiset osat ja ASAT-arvot korreloivat keskenään, joten ASAT-arvot saattavat osittain selittää irronneiden solunulkoisten osien vaikutuksen puhdistumaan.

Verenkierrossa kiertävien HER2-reseptorin solunulkoisten osien lähtötilanteessa mitatut pitoisuudet metastasoitunutta mahasyöpää sairastavilla potilailla olivat verrannollisia metastasoitunutta rintasyöpää ja varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastavilta potilailta mitattujen pitoisuuksien kanssa, eikä vaikutusta trastutsumabin puhdistumaan ollut nähtävissä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Enimmillään kuusi kuukautta kestäneissä toksisuustutkimuksissa ei havaittu akuuttia eikä toistuvista annoksista johtuvaa toksisuutta. Myöskään lisääntymiseen liittyvää toksisuutta ei todettu tutkimuksissa, joissa selvitettiin teratogeenisuutta, vaikutuksia naaraiden hedelmällisyyteen ja toksisuutta / istukan läpäisyä tiineyden loppuvaiheessa. Trastutsumabi ei ole genotoksinen. Toksisuutta ei myöskään havaittu trehaloosia (tärkeä apuaine valmisteessa) koskeneessa tutkimuksessa.

Trastutsumabin karsinogeenisen potentiaalin tai urosten hedelmällisyyteen kohdistuvien vaikutusten selvittämiseksi ei ole tehty pitkäkestoisia eläinkokeita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

Ei saa laimentaa glukoosia sisältävillä liuoksilla, sillä ne aiheuttavat proteiinin aggregoitumisen.

6.3 Kestoaika

Avaamattomat injektiopullot

4 vuotta.

Lirottamisen ja laimentamisen jälkeen

Injektionesteisiin käytettävään steriiliin veteen aseptisesti liuotetun Ontruzant-konsentraatin on osoitettu säilyvän fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina 7 vuorokautta 2 °C – 8 °C:ssa.

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

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

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).

Välikonsentraatti ei saa jäätyä.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Ontruzant 150 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

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

Yksi kotelo sisältää yhden injektiopullon.

Ontruzant 420 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

420 mg trastutsumabia sisältävä 40 ml:n kirkas, tyypin I lasista valmistettu injektiopullo, jossa on fluororesiinikalvolla laminoitu butyylikumitulppa.

Yksi kotelo sisältää yhden injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ontruzant on steriilissä, pyrogeenittomassa, kertakäyttöisessä injektiopullossa, joka ei sisällä säilytysainetta.

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

Aseptinen käyttökuntoon saattaminen, käsittely ja säilytys

Infuusion käyttökuntoon saattamisessa on noudatettava aseptista toimintatapaa.

- Käyttökuntoon saattaminen on tehtävä aseptisissä olosuhteissa. Koulutettu henkilökunta saattaa infuusion käyttökuntoon hyvien toimintatapojen mukaisesti, etenkin parenteraalisesti annettavien valmisteiden aseptista käsittelyä koskevien ohjeiden mukaisesti.
- Käyttökuntoon saattaminen on tehtävä laminaarivirtauskaapissa tai biologisessa suojakaapissa laskimoon annettavien lääkeaineiden turvallista käsittelyä koskevien tavanomaisten varotoimien mukaisesti.

- Käyttökuntoon saatettua laskimoon annettavaa infuusioliuosta säilytetään asianmukaisesti, jotta varmistetaan aseptisten olosuhteiden säilyminen.

Ontruzant-valmistetta on käsiteltävä varoen käyttökuntoon saattamisen aikana. Liiallisen vaahtoamisen aiheuttaminen tai käyttökuntoon saatetun liuoksen ravistelu voi vaikeuttaa riittävän Ontruzant-määrän vetämistä injektiopullosta.

Käyttökuntoon saatettua liuosta ei saa pakastaa.

Ontruzant 150 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Jokainen 150 mg:n Ontruzant-injektiopullo saatetaan käyttökuntoon 7,2 ml:lla steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä (ei sisälly pakkaukseen). Kuiva-aineen liuottamiseen ei pidä käyttää muita liuottimia.

Näin saadaan 7,4 ml kerta-annokseen soveltuvaa välikonsentraattia, 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 injektiopullosta.

Ontruzant 420 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Jokainen 420 mg:n Ontruzant-injektiopullo saatetaan käyttökuntoon 20 ml:lla steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä (ei sisälly pakkaukseen). Kuiva-aineen liuottamiseen ei pidä käyttää muita liuottimia.

Näin saadaan 21 ml kerta-annokseen soveltuvaa välikonsentraattia, joka sisältää trastutsumabia noin 21 mg/ml ja jonka pH on noin 6,0. Viiden prosentin tilavuusylimäärä varmistaa sen, että ilmoitettu 420 mg:n annos saadaan vedettyä jokaisesta injektiopullosta.

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

Ohjeet aseptiseen liuottamiseen

- Käytä steriiliä ruiskua ja ruiskuta hitaasti oikea määrä (ks. taulukko yllä) steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä kylmäkuivattua Ontruzant-jauhetta sisältävään injektiopulloon. Suuntaa vesisuihku kylmäkuivattuun jauhekakkuun.
- Pyöritä injektiopulloa varovasti liukenemisen edistämiseksi. ÄLÄ RAVISTA!

Valmisteen lievä vaahtoaminen liuottamisen yhteydessä ei ole harvinaista. Anna injektiopullon seistä rauhassa noin 5 minuuttia. Käyttökuntoon saatettu Ontruzant-valmiste on väritön tai vaaleankeltainen, läpinäkyvä liuos, jossa ei saa olla näkyviä hiukkasia.

Ohjeet välikonsentraatin aseptiseen laimentamiseen

Tarvittava välikonsentraatin tilavuus lasketaan seuraavasti:

- kun latausannoksena on 4 mg/kg trastutsumabia ja sen jälkeisenä ylläpitoannoksena 2 mg/kg trastutsumabia kerran viikossa:

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

- kun latausannoksena on 8 mg/kg trastutsumabia ja sen jälkeisenä ylläpitoannoksena 6 mg/kg trastutsumabia kolmen viikon välein:

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

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

Parenteraaliset lääkevalmisteet tulee ennen antamista tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja poikkeavan värin varalta.

Yhteensopimattomuutta Ontruzant-valmisteen ja polyvinyylikloridi-, polyeteeni- tai polypropeenipussien välillä ei ole todettu.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. marraskuu 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19. heinäkuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla 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)

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotech Allé 1
Hillerød, 3400
Tanska

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
Korean tasavalta

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

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

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/EC 107c 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 moduulissa 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**

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Injektiopullo sisältää 150 mg trastutsumabia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml
välikonsentraattia sisältää 21 mg trastutsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:
L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, L-histidiini, α,α -trehaloosidihydraatti, polysorbaatti 20.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon vain käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1241/001

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)

Ontruzant 150 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten
trastutsumabi
Vain laskimoon

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**

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Injektiopullo sisältää 420 mg trastutsumabia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml
välikonsentraattia sisältää 21 mg trastutsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:
L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, L-histidiini, α,α -trehaloosidihydraatti, polysorbaatti 20.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon vain käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1241/002

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)

Ontruzant 420 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
trastutsumabi
Vain laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Ontruzant 150 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Ontruzant 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 tai apteekkihenkilökunnan 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 Ontruzant on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Ontruzant-valmistetta
3. Miten Ontruzant-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ontruzant-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ontruzant on ja mihin sitä käytetään

Ontruzantin sisältämä vaikuttava aine on trastutsumabi, joka on monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaaliset vasta-aineet sitoutuvat tiettyihin proteiineihin tai antigeeneihin. Trastutsumabi on suunniteltu sitoutumaan valikoivasti antigeeniin, jota kutsutaan ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2:ksi (HER2). HER2:ta esiintyy suurina määrinä tiettyjen syöpäsolujen pinnalla, jossa se kiihdyttää niiden kasvua. Ontruzantin sitoutuminen HER2:een pysäyttää kyseisten syöpäsolujen kasvun ja aiheuttaa niiden kuoleman.

Lääkäri saattaa määrätä Ontruzantia hoidoksi rintasyöpään tai mahasyöpään, jos

- sinulla on varhaisen vaiheen rintasyöpä, joka tuottaa suuria määriä HER2:ta.
- sinulla on etäpesäkkeinen rintasyöpä (rintasyöpä, joka on levinnyt alkuperäisen kasvaimen ulkopuolelle, muualle elimistöön), joka tuottaa suuria määriä HER2:ta. Ontruzantia voidaan määrätä etäpesäkkeisen rintasyövän ensimmäiseksi hoidoksi yhdessä solunsalpaajalääke paklitakselin tai dosetakselin kanssa. Sitä voidaan myös määrätä yksinään tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole tehonneet. Sitä käytetään myös yhdessä aromataasineistäjiksi kutsuttujen lääkkeiden kanssa potilaille, joilla on suuria määriä HER2:ta ja joiden etäpesäkkeinen rintasyöpä on hormonireseptoripositiivinen (herkkä naisen sukupuolihormoneille).
- sinulla on etäpesäkkeinen mahasyöpä, joka tuottaa suuria määriä HER2:ta. Ontruzantia käytetään silloin yhdessä kapesitabiini- tai 5-fluorourasiili- ja sisplatiini-syöplälääkkeiden kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Ontruzant-valmistetta

Älä käytä Ontruzant-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

Ontruzant-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 ne saattavat johtaa kuolemaan. Tämän vuoksi sydämesi toiminta tarkastetaan ennen Ontruzant-hoidon aloittamista ja sitä seurataan hoidon aikana (joka kolmas kuukausi) ja hoidon lopettamisen jälkeen (kahdesta viiteen vuoteen). Jos sinulle kehittyy sydämen vajaatoiminnan oireita (sydämesi ei pumpkaa riittävästi verta), sydämesi toiminta saatetaan tarkastaa tiheämmin (kuudesta kahdeksaan viikon välein) ja saatat saada hoitoa sydämen vajaatoimintaan tai Ontruzant-hoito saattaa olla tarpeen lopettaa.

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Ontruzantia:

- jos sinulla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sepelvaltimotauti, sydämen läppävika (sydämen sivuääniä), korkea verenpaine tai jos olet joskus käyttänyt tai parhaillaan käytät jotakin verenpainelääkettä.
- jos olet aiemmin saanut tai saat parhaillaan doksorubisiinia tai epirubisiinia (syöpälääkkeitä). Nämä lääkeaineet (tai muut antrasykliinit) voivat vahingoittaa sydänlihasta ja suurentaa sydänongelmien riskiä Ontruzant-hoidon aikana
- jos sinulla esiintyy hengenahdistusta, etenkin jos parhaillaan käytät jotakin taksaania. Ontruzant voi aiheuttaa hengitysvaikeuksia erityisesti ensimmäisellä antokerralla. Ne saattavat olla vakavampia, jos sinulla esiintyy jo valmiiksi hengenahdistusta. Hyvin harvinaisissa tapauksissa potilaita, joilla on ollut vaikeita hengitysvaikeuksia jo ennen hoidon aloittamista, on kuollut, kun heille on annettu Ontruzantia.
- jos sinulle on aiemmin annettu muita syöpähoitoja.

Jos saat Ontruzantia yhdessä minkä tahansa muun syöpälääkkeen, kuten paklitaxelin, dosetakselin, jonkin aromataasinestäjän, kapesitabiinin, 5-fluorourasiilin tai sisplatiinin kanssa, sinun tulee lukea myös näiden valmisteiden pakkausselosteet.

Lapset ja nuoret

Ontruzantia ei suositella alle 18-vuotiaille.

Muut lääkevalmisteet ja Ontruzant

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

Ontruzantin poistuminen elimistöstä saattaa kestää jopa 7 kuukautta. Kerro siksi lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle saaneesi Ontruzantia, jos aloitat minkä tahansa uuden lääkkeen käytön 7 kuukauden sisällä hoidon lopettamisesta.

Raskaus

- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Käytä tehokasta ehkäisyä Ontruzant-hoidon aikana ja ainakin 7 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.
- Lääkäri antaa sinulle tietoa Ontruzantin raskaudenaikaisen käytön mahdollisista hyödyistä ja haitoista. Harvinaisissa tapauksissa lapsiveden (neste, joka ympäröi kehittyvää lasta kohdussa) niukkuutta on havaittu raskaana olevilla naisilla, jotka saavat Ontruzantia. Lapsiveden niukkuus saattaa olla haitallista sikiölle, ja se on yhdistetty sikiön kuolemaan johtavaan keuhkojen vajaakehitykseen.

Imetys

Älä imetä lasta Ontruzant-hoidon aikana äläkä 7 kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen, koska Ontruzantia saattaa siirtyä lapseen rintamaidon välityksellä.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Natrium

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

3. Miten Ontruzant-valmistetta käytetään

Ennen hoidon aloittamista lääkäri määrittää kasvaimessasi olevan HER2:n määrän. Ontruzantilla hoidetaan vain potilaita, joilla HER2:ta on runsaasti. Ontruzantia saa antaa vain lääkäri tai sairaanhoitaja. Lääkäri määrää juuri sinulle sopivan annoksen ja hoito-ohjelman. Ontruzant-annos määräytyy painosi mukaan.

Ontruzant annetaan infuusiona (”tiputuksena”) laskimoon. Laskimoon annettavaa valmistetta ei ole tarkoitettu annettavaksi ihon alle; sitä saa antaa vain infuusiona laskimoon.

Hoidon ensimmäinen annos annetaan 90 minuuttia kestäväenä infuusiona. Terveystenhoidon ammattilainen seuraa voitiasi infuusion aikana mahdollisten haittavaikutusten varalta (ks. kohta 2, Varoitukset ja varotoimet). Jos siedät ensimmäisen annoksen hyvin, seuraavat infuusioidet saatetaan antaa 30 minuuttia kestävinä infuusioidena. Saamiesi infuusioiden lukumäärä riippuu siitä, kuinka hoito vaikuttaa sinuun (hoitovasteestasi). Lääkärisi keskustelee tästä kanssasi.

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

Varhaisen vaiheen rintasyövässä, etäpesäkkeisessä rintasyövässä ja etäpesäkkeisessä mahasyövässä Ontruzantia annetaan 3 viikon välein. Etäpesäkkeisessä rintasyövässä Ontruzantia voidaan antaa myös kerran viikossa.

Jos lopetat Ontruzant-valmisteen käytön

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä keskustelematta ensin lääkärin kanssa. Kaikki annokset tulee ottaa oikeaan aikaan viikoittain tai kolmen viikon välein (sinulle määrätyn annosohjelman mukaisesti). Näin lääke vaikuttaa parhaalla mahdollisella tavalla.

Ontruzantin poistuminen elimistöstä saattaa kestää jopa 7 kuukautta. Lääkäri saattaa siksi jatkaa sydämesi toiminnan seuraamista vielä hoidon päättymisen jälkeen.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, myös Ontruzant voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkin näistä haittavaikutuksista voivat olla vakavia ja vaatia sairaalahoitoa.

Ontruzant-infuusion aikana voi esiintyä vilunväristyksiä, kuumetta tai muita influenssan kaltaisia oireita. Nämä hättävähäikutukset ovat hyvin yleisiä (niitä saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä). Muita infuusioon liittyviä oireita ovat: pahoinvointi, oksentelu, kipu, lihasjänteiden lisääntyminen ja tärinä, päänsärky, huimaus, hengitysvaikeudet, verenpaineen nousu tai lasku, sydämen rytmihäiriöt (sydämentykytys, lepatus tai sykkeen epäsäännöllisyys), 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 laskimonsisäisen infuusion (”tiputuksen”) yhteydessä, muutaman tunnin kuluessa infuusion aloittamisesta. Oireet ovat yleensä ohimeneviä. Terveystenhoidon ammattilainen seuraa vointiasi infuusioiden aikana sekä kuuden tunnin ajan ensimmäisen infuusion aloittamisesta ja kahden tunnin ajan seuraavien infuusioiden aloittamisesta. Jos sinulla esiintyy oireita, infuusionopeutta hidastetaan tai infuusio keskeytetään ja sinulle saatetaan antaa hoitoa hättävähäikutuksiin. Infuusiota voidaan jatkaa oireiden mentyä ohi.

Satunnaisesti oireet voivat alkaa yli kuusi tuntia infuusion aloittamisen jälkeen. Jos näin tapahtuu sinulle, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin. Joskus oireet saattavat lievitä ja sen jälkeen pahentua myöhemmin.

Vakavat hättävähäikutukset

Muita hättävähäikutuksia voi esiintyä milloin tahansa Ontruzant-hoidon aikana eikä vain infuusion yhteydessä. **Jos havaitset jonkin seuraavista hättävähäikutuksista, kerro siitä heti lääkäriille 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), sydämentykytys (sydämen läpätys tai epäsäännöllinen sydämen syke) (ks. kohta 2, ”Sydämen toiminnan seuranta”).

Lääkäri tarkkailee sydäntäsi säännöllisesti hoidon aikana ja hoidon jälkeen, mutta sinun tulee kertoa välittömästi, jos huomaat jonkin 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 edellä mainituista oireista Ontruzant-hoidon päättymisen jälkeen, käänny lääkärin puoleen ja kerro, että olet saanut Ontruzant-hoitoa.

Seuraavassa lueteltuja hättävähäikutuksia voi esiintyä milloin tahansa Ontruzant-hoidon aikana eikä vain infuusion yhteydessä.

Hyvin yleisiä Ontruzantin hättävähäikutuksia (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- infektiot
- ripuli
- ummetus
- ruoansulatushäiriöt (näristys)
- uupumus
- ihottumat
- rintakipu

- vatsakipu
- nivelkipu
- punasolujen ja valkosolujen niukkuus (valkosolut auttavat elimistöä puolustautumaan infektioita vastaan), johon voi joskus liittyä kuumetta
- lihaskipu
- sidekalvotulehdus
- liiallinen kyynelnesteen erityys
- nenäverenvuoto
- nuha
- hiustenlähtö
- vapina
- kuumat aallot
- huimaus
- kynsivaivat
- painon lasku
- ruokahaluttomuus
- unettomuus
- makuu- ja mieltymysmuutokset
- verihyytymien 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, turvotus, punoitus tai pistely
- hengenhädistys
- päänsärky
- yskä
- oksentelu
- pahoinvointi.

Yleisiä Onttruzantin haittavaikutuksia (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- | | |
|---|-------------------------------|
| • allergiset reaktiot | • suun ja ihon kuivuminen |
| • nielun infektiot | • kuivasilmäisyys |
| • virtsarakon ja ihon infektiot | • hikoilu |
| • rintatulehdus | • heikotus ja huonovointisuus |
| • maksatulehdus | • ahdistuneisuus |
| • munuaisten toimintahäiriöt | • masentuneisuus |
| • lisääntynyt lihasjänteys (hypertonია) | • astma |
| • käsivarsien ja/tai säärien kipu | • keuhkoinfektio |
| • kutiseva ihottuma | • keuhkojen toimintahäiriöt |
| • uneliaisuus | • selkäkipu |
| • peräpukamat | • niskakipu |
| • kutina | • luukipu |
| • jalkakrampit | • akne. |

Melko harvinaisia Onttruzantin haittavaikutuksia (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

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

Harvinaisia Onttruzantin haittavaikutuksia (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):

- ihon tai silmien keltaisuus

- anafylaktinen reaktio.

Muita haittavaikutuksia, joita on raportoitu Ontruzantin käytön yhteydessä (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):

- poikkeava tai heikentynyt veren hyytyminen
- veren korkea kaliumpitoisuus
- silmäntakainen turvotus tai verenvuoto
- sokki
- sydämen rytmihäiriöt
- hengitysvaikeudet
- hengitysvajaus
- äkillinen nesteen kertyminen keuhkoihin
- äkillinen hengitysteiden ahtautuminen
- normaalia pienempi veren happipitoisuus
- hengitysvaikeudet makuulla
- maksavaurio
- kasvojen, huulten ja nielun turvotus
- munuaisten vajaatoiminta

Raskauden aikana:

- normaalia vähäisempi lapsiveden määrä
- lapsen keuhkojen vajaakehitys kohdussa
- poikkeavuudet kohdussa tapahtuvassa lapsen munuaisten kehittämisessä.

Osa saamistasi haittavaikutuksista saattaa johtua syöpäsairaudestasi. Jos saat Ontruzantia yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa, osa niistä saattaa johtua myös solunsalpaajahoidosta.

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Ontruzant-valmisteen säilyttäminen

Terveydenhuollon ammattilaiset säilyttävät Ontruzant-valmisteen sairaalassa tai klinikalla.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ontruzant 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-histidiinihydrokloridimonohydraatti, L-histidiini, α,α -trehaloosidihydraatti ja polysorbaatti 20.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Ontruzant on kuiva-aine välikonsentraatiksi laskimoon annettavaa infuusionestettä varten, joka toimitetaan lasisessa, kumitulpallisessa, 150 mg tai 420 mg trastutsumabia sisältävässä injektiopullossa. Kuiva-aine on valkoinen tai vaaleankeltainen jauhe. Yksi pakkaus sisältää yhden kuiva-ainetta sisältävän injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Organon Belgium
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

България

Органон (И.А.) Б.В. - клон България
Тел.: +359 2 806 3030
dpoc.bulgaria@organon.com

Česká republika

Organon Czech Republic s.r.o.
Tel.: +420 233 010 300
dpoc.czech@organon.com

Danmark

Organon Denmark ApS
Tlf: + 45 44 84 68 00
info.denmark@organon.com

Lietuva

Organon Pharma B.V. Lithuania atstovybė
Tel.: + 370 52041693
dpoc.lithuania@organon.com

Luxembourg/Luxemburg

Organon Belgium
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

Magyarország

Organon Hungary Kft.
Tel.: +36 1 766 1963
dpoc.hungary@organon.com

Malta

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Tel.: +356 22778116
dpoc.cyprus@organon.com

Deutschland

Organon Healthcare GmbH
Tel: 0800 3384726 (+49 (0) 89 2040022 10)
dpoc.germany@organon.com

Eesti

Organon Pharma B.V. Estonian RO
Tel: +372 66 61 300
dpoc.estonia@organon.com

Ελλάδα

BIANEΞ A.E
Τηλ: +30 210 80091 11
Mailbox@vianex.gr

España

Organon Salud, S.L.
Tel: +34 91 591 12 79

France

Organon France
Tél: + 33 (0) 1 57 77 32 00

Hrvatska

Organon Pharma d.o.o.
Tel: + 385 1 638 4530
dpoc.croatia@organon.com

Ireland

Organon Pharma (Ireland) Limited
Tel: +353 15828260
medinfo.ROI@organon.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

Organon Italia S.r.l.
Tel: +39 06 90259059
dpoc.italy@organon.com

Κύπρος

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Τηλ.: +357 22866730
dpoc.cyprus@organon.com

Latvija

Ārvalsts komersanta "Organon Pharma B.V."
pārstāvniecība
Tel: + 371 66968876
dpoc.latvia@organon.com

Nederland

N.V. Organon
Tel.: 00800 66550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

Norge

Organon Norway AS
Tlf: +47 24 14 56 60
info.norway@organon.com

Österreich

Organon Healthcare GmbH
Tel: +49 (0) 89 2040022 10
dpoc.austria@organon.com

Polska

Organon Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 105 50 01
organonpolska@organon.com

Portugal

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: +351 218705500
geral_pt@organon.com

România

Organon Biosciences S.R.L.
Tel: + 40 21 527 29 90
dpoc.romania@organon.com

Slovenija

Organon Pharma B.V., Oss, podružnica Ljubljana
Tel: + 386 1 300 10 80
dpoc.slovenia@organon.com

Slovenská republika

Organon Slovakia s. r. o.
Tel: +421 2 44 88 98 88
dpoc.slovakia@organon.com

Suomi/Finland

Organon Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520
dpoc.finland@organon.com

Sverige

Organon Sweden AB
Tel: +46 8 502 597 00
dpoc.sweden@organon.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille

Ontruzant on steriilissä, pyrogeenittomassa, kertakäyttöisessä injektiopullossa, joka ei sisällä säilytysainetta.

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

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

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

Ontruzant-injektiopullo, jonka sisältö on liuotettu aseptisesti steriiliin, injektionesteisiin käytettävään veteen (ei sisälly pakkaukseen), säilyy fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina 7 vuorokautta 2–8 °C:ssa. Liuos ei saa jäätyä.

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

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

Aseptinen käyttökuntoon saattaminen, käsittely ja säilytys

Infuusion käyttökuntoon saattamisessa on noudatettava aseptista toimintatapaa.

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

Ontruzant 150 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Jokainen 150 mg:n Ontruzant-injektiopullo saatetaan käyttökuntoon 7,2 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä (ei sisälly pakkaukseen). Kuiva-aineen liuottamiseen ei pidä käyttää muita liuottimia. Näin saadaan 7,4 ml kerta-annokseen soveltuvaa välikonsentraattia, joka sisältää trastutsumabia noin 21 mg/ml. Neljän prosentin tilavuusylimäärä varmistaa sen, että ilmoitettu 150 mg:n annos saadaan vedettyä jokaisesta injektiopullost.

Ontruzant 420 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Jokainen 420 mg:n Ontruzant-injektiopullo saatetaan käyttökuntoon 20 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä (ei sisälly pakkaukseen). Kuiva-aineen liuottamiseen ei pidä käyttää muita liuottimia. Näin saadaan 21 ml kerta-annokseen soveltuvaa välikonsentraattia, joka sisältää trastutsumabia noin 21 mg/ml. Viiden prosentin tilavuusylimäärä varmistaa sen, että ilmoitettu 420 mg:n annos saadaan vedettyä jokaisesta injektiopullost.

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

Ohjeet aseptiseen liuottamiseen

Ontruzant-valmistetta on käsiteltävä varoen käyttökuntoon saattamisen aikana. Liiallisen vaahtoamisen aiheuttaminen tai käyttökuntoon saatetun Ontruzantin ravistelu voi vaikeuttaa riittävän Ontruzant-määrän vetämistä injektiopullost.

- Käytä steriiliä ruiskua ja ruiskuta hitaasti oikea määrä (ks. taulukko yllä) injektionesteisiin käytettävää vettä kylmäkuivattua Ontruzant-jauhetta sisältävään injektiopulloon. Suuntaa vesisuihku kylmäkuivattuun jauhekakkuun.
- Pyöritä injektiopulloa varovasti liukenemisen edistämiseksi. **ÄLÄ RAVISTA!**

Valmisteen lievä vaahtoaminen liuottamisen yhteydessä ei ole harvinaista. Anna injektiopullon seistä rauhassa noin 5 minuuttia. Käyttökuntoon saatettu Ontruzant-valmiste on väritön tai vaaleankeltainen, läpinäkyvä liuos, jossa ei saa olla näkyviä hiukkasia.

Ohjeet välikonsentraatin aseptiseen laimentamiseen

Tarvittava välikonsentraatin tilavuus lasketaan seuraavasti:

- kun latausannoksena on 4 mg/kg trastutsumabia ja sen jälkeisenä ylläpitoannoksena 2 mg/kg trastutsumabia kerran viikossa:

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

- kun latausannoksena on 8 mg/kg trastutsumabia ja sen jälkeisenä ylläpitoannoksena 6 mg/kg trastutsumabia kolmen viikon välein:

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

Tarvittava määrä konsentraattia vedetään injektiopullost käyttäen steriiliä neulaa ja ruiskua ja lisätään polyvinyylikloridi-, polyeteeni- tai polypropeeni-infuusiopussiin, jossa on 250 ml 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta. Älä käytä glukoosia sisältävien liuosten kanssa. Liuosta sekoitetaan kääntelemällä pussia varovasti, jotta vältytään liuoksen vaahtoamiselta. Parenteraaliset liuokset tulee ennen antamista tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja poikkeavan värin varalta.