

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tuznue 150 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

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

Tuznue 420 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektioampulli sisältää 420 mg trastutsumabia, joka on humanisoitu monoklonaalinen IgG1-vasta-aine. Vasta-ainetta tuotetaan nisäkkäistä (kiinanhamsterin munasarja) peräisin olevassa soluviljelmässä. Vasta-aine puhdistetaan affiniteetti- ja ioninvaihtokromatografialla, sekä erityisillä viruksia inaktivoivilla ja poistavilla prosesseilla.

Käyttövalmis Tuznue-liuos sisältää trastutsumabia 21 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

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

Valkoinen tai vaaleankeltainen kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rintasyöpä

Metastasoitunut rintasyöpä

Tuznue on tarkoitettu HER2-positiivisen metastasoituneen rintasyövän hoitoon aikuisille:

- monoterapiana sellaisille potilaille, jotka ovat saaneet ainakin kaksi solunsalpaajahoitoa metastasoituneeseen tautiinsa. Aikaisempiin solunsalpaajahoitoihin on kuuluttava ainakin antrasykliini ja taksaani, elleivät nämä jostain syystä ole sopimattomia potilaalle. Hormonireseptoripositiivisille potilaille on lisäksi annettava hormonihoitoa, jonka on osoittauduttava tehottomaksi ennen Tuznue-hoidon aloittamista, ellei hormonihoito ole heille jostain syystä sopimaton.
- yhdistettynä paklitakseliin sellaisilla potilailla, jotka eivät ole saaneet solunsalpaajahoitoa

metastasoituneeseen tautiinsa ja joille antrasykliinit eivät sovi.

- yhdistettynä dosetakseliin sellaisilla potilailla, jotka eivät ole saaneet solunsalpaajahoitoa metastasoituneeseen tautiinsa.
- yhdistettynä aromataasi-inhibiittoriin postmenopausaalisilla potilailla, joilla on hormonireseptori-positiivinen metastasoitunut rintasyöpä ja joita ei ole aikaisemmin hoidettu trastutsumabilla.

Varhaisen vaiheen rintasyöpä

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

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

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

Metastasoitunut mahasyöpä

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

HER2-testaus on pakollinen ennen hoidon aloittamista (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Tuznue-hoito on aloitettava vain solunsalpaajahoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa (ks. kohta 4.4), ja valmisteen saa antaa vain terveydenhuollon ammattilainen.

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

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

Annostus

Metastasoitunut rintasyöpä

Annostelu 3 viikon välein

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

Annostelu kerran viikossa

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

Yhdistelmähoito paklitakselin tai dosetakselin kanssa

Pivotaalitutkimuksissa (H0648g, M77001) paklitakselia tai dosetakselia annettiin trastutsumabin aloitusannosta seuraavana päivänä (annostus, ks. paklitakselin tai dosetakselin valmisteyhteenveto) ja jatkossa heti trastutsumabiannoksen jälkeen edellyttäen, että potilas sietä edeltävän trastutsumabiannoksen hyvin.

Yhdistelmähoito aromataasi-inhibiittorin kanssa

Pivotaalitutkimuksessa (BO16216) trastutsumabia ja anastrotsolia annettiin päivästä 1 alkaen. Trastutsumabin ja anastrotsolin antamisen ajoituksen suhteen ei ollut rajoituksia (annostus, ks. anastrotsolin tai muiden aromataasi-inhibiittorien valmisteyhteenveto).

Varhaisen vaiheen rintasyöpä

Annostelu 3 viikon välein ja kerran viikossa

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

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.

Ks. kohta 5.1 solunsalpaajien yhdistelmähoidoista.

Metastasoitunut mahasyöpä

Annostelu 3 viikon välein

Suosittelun 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 pitäisi hoitaa Tuznue-valmisteella taudin etenemiseen saakka.

Varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastavia potilaita pitäisi hoitaa joko 1 vuoden ajan, tai kunnes tauti uusiutuu riippuen siitä, kumpi vaihtoehto tulee aikaisemmin. Varhaisen vaiheen rintasyövän hoidon

jatkamista yli vuoden ajan ei suositella (ks. kohta 5.1).

Annoksen pienentäminen

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

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

Annostelun viivästyminen

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

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

Erityisryhmät

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

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Tuznue-valmistetta pediatristen potilaiden hoidossa.

Antotapa

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

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

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet laskimoon annettavan lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen

lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys trastutsumabille, rottaeläinten proteiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea lepohegnahdistus pahanlaatuisen levinneen taudin komplikaationa, tai joka vaatii lisähapetta tukihoidona.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi potilaalle annetun valmisteiden kaupan nimi ja eränumero on tallennettava (tai kirjattava) selkeästi.

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

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

Sydämen toimintahäiriöt

Yleistä huomioitavaa

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

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

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

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

keskeyttämistä, jos kliinisesti merkitsevää hyötyä Tuznue-hoidosta ei ole havaittu.

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

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

Metastasoitunut rintasyöpä

Tuznue-valmistetta ja antrasykliiniä ei pidä käyttää metastasoituneessa rintasyövässä samanaikaisesti.

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

Varhaisen vaiheen rintasyöpä

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

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

Adjuvanttihoito

Tuznue-valmistetta ja antrasykliiniä ei pidä käyttää samanaikaisesti adjuvanttihoitossa.

Oireisten ja oireettomien sydäntapahtumien ilmaantuvuus lisääntyi niillä varhaisen vaiheen rintasyöpäpotilailla, joille annettiin trastutsumabia antrasykliiniä sisältävän solunsalpaajahoidon jälkeen verrattuna ei-antrasykliiniä sisältävään hoitoon dosetakselilla ja karboplatiinilla. Ilmaantuvuus lisääntyi enemmän, jos trastutsumabia annosteltiin samanikäisesti taksaanien kanssa verrattuna trastutsumabin ja taksaanien peräkkäiseen annosteluun. Käytetystä hoidosta riippumatta suurin osa oireisista sydäntapahtumista ilmeni ensimmäisten 18 kuukauden aikana. Yhdessä keskeisessä tutkimuksessa kolmesta (BCIRG006) saatavilla oleva mediaaniseuranta-aika on 5,5 vuotta. Tässä tutkimuksessa oireisten sydäntapahtumien tai ejektiofraktioon liittyvien tapahtumien kumulatiiviset esiintyvyydet lisääntyivät jatkuvasti potilailla, joille oli annettu samanaikaisesti trastutsumabia ja

taksaania antrasykliiniä sisältävän solunsalpaajahoidon jälkeen. Näiden sydäntapahtumien esiintyvyys oli korkeintaan 2,37 % verrattuna kahteen kontrollihaaraan (antrasykliini ja syklofosfamidi, joita seurasi joko taksaani tai taksaani, karboplatiini ja trastutsumabi), joissa esiintyvyys oli noin 1 %.

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

Neoadjuvantti-adjuvanttihoito

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

Jos potilaalle on annettu neoadjuvanttihoitona samanaikaisesti kokonainen hoitajakso Tuznue-valmistetta ja matalalla annoksella antrasykliiniä, leikkauksen jälkeen potilaalle ei pidä antaa muita sytotoksisia solunsalpaajahoitoja. Muissa tilanteissa päätös lisäksi annettavasta sytotoksisesta solunsalpaajahoidosta tehdään yksilöllisten tekijöiden perusteella.

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

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

Oireisen sydämen toimintahäiriön ilmaantuvuus trastutsumabihaarassa oli 1,7 %.

Trastutsumabia annettiin pivotaalitutkimuksessa BO22227 samanaikaisesti neljä epirubisiinisykliä käsittävän neoadjuvanttisolunsalpaajahoidon kanssa (kumulatiivinen annos 300 mg/m²). Kun seuranta-ajan mediaani oli yli 70 kuukautta, kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus laskimoon annettavaa trastutsumabia saaneessa ryhmässä oli 0,3 %.

Kliinistä kokemusta yli 65-vuotiaista potilaista on vähän.

Infuusioon liittyvät reaktiot ja yliherkkyys

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

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

Keuhkojen toimintaan liittyvät tapahtumat

Vaikeita, keuhkojen toimintaan liittyviä tapahtumia on raportoitu trastutsumabin käytön yhteydessä myyntiluvan myöntämisen jälkeen (ks. kohta 4.8). Nämä tapahtumat ovat satunnaisesti johtaneet kuolemaan. Lisäksi on esiintynyt interstitiaalista keuhkosairautta mukaan lukien keuhkoinfiltraatteja, akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää, keuhkokuumetta, keuhkotulehdusta, pleuraeffuusiota, hengitysvaikeuksia, akuuttia keuhkopöhöä ja hengityksen vajaatoimintaa. Interstitiaalisen keuhkosairauden riskitekijöitä ovat aiemmat tai samanaikaiset hoidot muilla antineoplastisilla lääkeaineilla, kuten taksaaneilla, gemsitabiinilla, vinorelbiinilla, ja sädehoito. Nämä tapahtumat voivat esiintyä osana infuusioon liittyvää reaktiota tai ilmaantua viiveellä. Keuhkojen toimintaan liittyvien reaktioiden vaara saattaa olla keskimääräistä suurempi niillä potilailla, joilla on lepoahdistusta edenneen syövän komplikaatioiden tai muun samanaikaisen sairauden takia. Siksi näitä potilaita ei pitäisi hoitaa Tuznue-valmisteella (ks. kohta 4.3). Varovaisuutta on noudatettava erityisesti keuhkotulehduspotilailla, jotka saavat samanaikaisesti taksaaneja.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Trastutsumabin vaikutus muiden antineoplastisten lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Farmakokineettiset tiedot HER2-positiivista metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla naisilla tehdyistä tutkimuksista BO15935 ja M77004 viittasivat siihen, että altistus paklitakselille ja doksorubisiinille (ja niiden pääasiallisille metaboliiteille 6- α -hydroksyyliipaklitakselille, POH, ja doksorubisiinolille, DOL) ei muuttunut trastutsumabin läsnäollessa (aloitusannos 8 mg/kg tai 4 mg/kg laskimoon, jonka jälkeen 6 mg/kg joka kolmas viikko tai 2 mg/kg joka viikko laskimoon).

Trastutsumabi saattaa kuitenkin suurentaa kokonaisaltistusta yhdelle doksorubisiinin metaboliitille (7-deoksi-13-dihydrodoksorubisoini, D7D). D7D:n biologista aktiivisuutta ja tämän metaboliitin suurentuneen altistuksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

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

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

Antineoplastisten lääkeaineiden vaikutus trastutsumabin farmakokinetiikkaan

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

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

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

Anastrotsolin samanaikainen anto ei näyttänyt vaikuttavan trastutsumabin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

Raskaus

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

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

Imetys

Cynomolgus-apinoilla suoritettussa tutkimuksessa, jossa käytetty annos oli 25-kertainen verrattuna

ihmisille annettavaan viikoittaiseen ylläpitoannokseen (2 mg trastutsumabia laskimoon/kg) raskauden päivinä 120-150, havaittiin trastutsumabin erittyvän syntymän jälkeen imettävien apinoiden maitoon. Apinanpoikasten altistuminen trastutsumabilille kohdussa ja seerumissa havaittu trastutsumabi eivät vaikuttanut haitallisesti eläinten kasvuun eikä kehitykseen niiden syntymästä yhden kuukauden ikään saakka. Trastutsumabin erittymisestä ihmisen äidinmaitoon ei ole tietoa. Imettämistä olisi vältettävä Tuznue-hoidon ajan ja seitsemän kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen, sillä ihmisen IgG1 erittyy äidinmaitoon eikä tiedetä, onko Tuznue-valmisteesta mahdollisesti haittaa vauvalle.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole saatavissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tuznue-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.8). Tuznue-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

Trastutsumabin vakavimmat ja/tai yleisimmät raportoidut haittavaikutukset ovat sydämen toimintahäiriöt, infuusioon liittyvät reaktiot, hematologinen toksisuus (erityisesti neutropenia), infektiot ja keuhkoihin liittyvät haittavaikutukset.

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

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

Taulukossa 1 on lueteltu haittavaikutuksia, joita on raportoitu laskimoon annettavassa trastutsumabimonoterapiassa tai yhdessä solunsalpaajan kanssa kliinisissä pivotaalitutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen.

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

Taulukko 1 Haittavaikutukset, joita on raportoitu laskimoon annettavassa trastutsumabimonoterapiassa tai yhdessä solunsalpaajan kanssa kliinisissä pivotaalitutkimuksissa (N = 8386) ja markkinoille tulon jälkeen

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

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintyvyys
	Ylempien hengitysteiden infektio	Yleinen
	Virtsatieinfektio	Yleinen
	Nielutulehdus	Yleinen
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Malignin kasvaimen progressio	Tuntematon
	Kasvaimen progressio	Tuntematon
Veri- ja imukudos	Kuumeinen neutropenia	Hyvin yleinen
	Anemia	Hyvin yleinen
	Neutropenia	Hyvin yleinen
	Valkosolujen määrän aleneminen/leukopenia	Hyvin yleinen
	Trombosytopenia	Hyvin yleinen
	Hypoprotrombinemia	Tuntematon
	Immunologinen trombosytopenia	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Yleinen
	⁺ Anafylaktinen reaktio	Harvinainen
	⁺ Anafylaktinen sokki	Harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Painon aleneminen / laihtuminen	Hyvin yleinen
	Anoreksia	Hyvin yleinen
	Tuumorilyysioireyhtymä	Tuntematon
	Hyperkalemia	Tuntematon
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Hyvin yleinen
	Ahdistuneisuus	Yleinen
	Depressio	Yleinen
Hermosto	¹ Vapina	Hyvin yleinen
	Heitehuimaus	Hyvin yleinen
	Päänsärky	Hyvin yleinen
	Tuntoharhat	Hyvin yleinen
	Makuhäiriö	Hyvin yleinen
	Perifeerinen neuropatia	Yleinen
	Lisääntynyt lihasjänteys	Yleinen
	Uneliaisuus	Yleinen
Silmät	Sidekalvotulehdus	Hyvin yleinen
	Lisääntynyt kyynelnesteen erityys	Hyvin yleinen
	Kuivasilmäisyys	Yleinen
	Papilledeema	Tuntematon
	Verkkokalvoverenvuoto	Tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin	Kuurous	Melko harvinainen
Sydän	¹ Verenpaineen lasku	Hyvin yleinen
	¹ Verenpaineen nousu	Hyvin yleinen
	¹ Epäsäännöllinen syke	Hyvin yleinen
	¹ Sydämen lepatus	Hyvin yleinen
	Ejektiofraktion aleneminen*	Hyvin yleinen
	⁺ Sydämen vajaatoiminta (kongestiivinen)	Yleinen
	⁺¹ Supraventrikulaarinen takyarytmia	Yleinen
	Kardiomyopatia	Yleinen
	¹ Sydämen tykytys	Yleinen
	Perikardiaalinen effuusio	Melko harvinainen
	Sydänperäinen sokki	Tuntematon

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintyvyys
	Galoppirytmä	Tuntematon
Verisuonisto	Kuumat aallot	Hyvin yleinen
	⁺¹ Hypotensio	Yleinen
	Vasodilataatio	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	⁺ Hengenahdistus	Hyvin yleinen
	Yskä	Hyvin yleinen
	Nenäverenvuoto	Hyvin yleinen
	Nuha	Hyvin yleinen
	⁺ Keuhkokuume	Yleinen
	Astma	Yleinen
	Keuhkojen toimintahäiriö	Yleinen
	⁺ Pleuraeffuusio	Yleinen
	⁺¹ Vinkuva hengitys	Melko harvinainen
	Keuhkotulehdus	Melko harvinainen
	⁺ Keuhkofibroosi	Tuntematon
	⁺ Hengitysvaikeudet	Tuntematon
	⁺ Hengitysvajaus	Tuntematon
	⁺ Keuhkoinfiltraatio	Tuntematon
	⁺ Akuutti keuhkopöhö	Tuntematon
	⁺ Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä	Tuntematon
	⁺ Bronkospasmi	Tuntematon
	⁺ Hypoksia	Tuntematon
	⁺ Happisaturaation aleneminen	Tuntematon
	Nielun turvotus	Tuntematon
	Ortopnea	Tuntematon
	Keuhkopöhö	Tuntematon
	Interstitiaalinen keuhkosairaus	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Hyvin yleinen
	Oksentelu	Hyvin yleinen
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen
	¹ Huulien turvotus	Hyvin yleinen
	Vatsakipu	Hyvin yleinen
	Dyspepsia	Hyvin yleinen
	Ummetus	Hyvin yleinen
	Stomatiitti	Hyvin yleinen
	Peräpukamat	Yleinen
	Suun kuivuus	Yleinen
Maksa ja sappi	Maksasoluvaurio	Yleinen
	Hepatiitti	Yleinen
	Maksan koputusarkuus	Yleinen
	Keltaisuus	Harvinainen
Iho ja ihonalainen kudokse	Eryteema	Hyvin yleinen
	Ihottuma	Hyvin yleinen
	¹ Kasvojen turvotus	Hyvin yleinen
	Alopesia	Hyvin yleinen
	Kynsiöngelmat	Hyvin yleinen
	Käsi-jalkaoireyhtymä	Hyvin yleinen
	Akne	Yleinen

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

+ Tarkoittaa haittavaikutuksia, joita on raportoitu kuolemien yhteydessä.

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

* Esiintynyt taksaanien kanssa antrasykliini-hoidon jälkeen.

Lisätietoja valikoiduista haittavaikutuksista

Sydämen toimintahäiriöt

Kongestiivinen ydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II–IV) on yleinen haittavaikutus trastutsumabin käytön yhteydessä, ja se saattaa johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.4). Trastutsumabihoitoa saaneilla

potilailla on havaittu sydämen vajaatoiminnan oireita ja löydöksiä, kuten hengenahdistusta, asentoon liittyvää hengenahdistusta, lisääntynyttä yskää, keuhkoödemaa, S3-galoppirytmiiä tai sydänkammioiden ektiofraktion alentumista (ks. kohta 4.4).

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

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

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

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

Infuusioon liittyvät reaktiot, allergiatyyppiset reaktiot ja yliherkkyys

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

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

Yksittäisissä tapauksissa on havaittu anafylaktoidisia reaktioita.

Hematologinen toksisuus

Kuumeista neutropeniaa, leukopeniaa, anemiaa, trombosytopeniaa ja neutropeniaa esiintyi hyvin

yleisesti. Hypoprotrombinemian esiintyvyyttä ei tunneta. Neutropenian riski saattaa hieman lisääntyä, jos trastutsumabia annostellaan dosetakselin kanssa antrasykliinihoidon jälkeen.

Keuhkoihin liittyvät haittatapahtumat

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

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

Immunogeenisuus

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

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

Trastutsumabin käytöstä mahasyövän hoidossa 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 trastutsumabi-kerta-annoksia ei ole annettu kliinisissä tutkimuksissa. Kliinisissä tutkimuksissa metastasoitunutta mahasyöpää sairastavilla potilailla on tutkittu aloitusannosta 8 mg/kg, jonka jälkeen ylläpitoannosta 10 mg/kg kolmen viikon välein. Potilaat sietivät hyvin annoksia aina 10 mg:aan/kg asti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Trastutsumabi on humanisoitu, rekombinantti, monoklonaalinen IgG1-vasta-aine ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptoria 2 (HER2) vastaan. Noin 20 - 30 % primaarisista rintasyövistä yli-ilmentää HER2:ta. HER2-positiivisen mahasyövän osuus määritettiin tutkimuksissa

immunohistokemiallisesti (IHC) ja fluoresenssi *in situ*-hybridisaatiolla (FISH) tai kromogeenisella *in situ*-hybridisaatiolla (CISH). HER2-positiivisten osuus vaihteli laajasti (6,8 - 34,0 % IHC:lla ja 7,1 % - 42,6 % FISH:llä). Tutkimuksissa on havaittu taudista vapaan elinajan olevan lyhyempi sellaisilla rintasyöpäpotilailla, joiden kasvaimet yli-ilmentävät HER2:ta verrattuna potilaisiin, joiden kasvaimet eivät yli-ilmennä HER2:ta. Reseptorin (ECD, p105) solunulkoista aluetta voi vapautua verenkiertoon ja olla mitattavissa seerumista.

Vaikutusmekanismi

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

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

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

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

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

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

Taulukko 2 Suositeltu pisteytys IHC-värjäytymiskuvion arvioinnissa rintasyövässä

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

IHC-värjäytymiskuvion arvioinnissa suositellaan käytettäväksi taulukossa 3 esitettyä pisteytystä:

Taulukko 3 Suositeltu pisteytys IHC-värjäytymiskuvion arvioinnissa mahasyövässä

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

Pisteytys	Kirurginen näyte värjäytymiskuvio	Biopsinäyte Värjäytymiskuvio	HER2-yli-ilmentymän arviointi
3+	Voimakkaaksi luokiteltava solukalvojen täydellinen, basolateraallinen tai lateraalinen värjäytyminen > 10 %:ssa syöpäsoluista	Syöpäsolurykelmien voimakkaaksi luokiteltava solukalvojen täydellinen, basolateraallinen tai lateraalinen värjäytyminen riippumatta värjäytyneiden syöpäsolujen osuudesta.	Positiivinen

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Metastasoitunut rintasyöpä

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

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

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

Valittaessa potilaita pivotaalitutkimuksiin, joissa potilaille annettiin joko trastutsumabi-monoterapiaa tai trastutsumabia yhdistettynä paklitakseliin, HER2-proteiinin yli-ilmentymä määritettiin immunohistokemiallisella HER2-värjäyksellä fiksoidusta rintasyöpäkasvaimen kudospalasta. Määrityksessä käytettiin hiirten monoklonaalisia vasta-aineita CB11 ja 4D5 ja kudospalat fiksoitiin formaliinilla tai Bouinin kiinnitysliuoksella. Keskuslaboratoriossa analysoitujen näytteiden tulosten tulkinnassa käytettiin asteikkoa 0 – 3+. Potilaat, joiden tulokseksi saatiin 2+ tai 3+, hyväksyttiin tutkimuksiin ja potilaat, joiden tulokseksi saatiin 0 tai 1+, poissuljettiin kliinisestä tutkimuksesta. Tutkimuksiin osallistuneista potilaista yli 70 %:lla testin tulos oli 3+. Tutkimustulosten perusteella hoidosta saatava hyöty oli suurempi niillä potilailla, joilla HER2-proteiinin yli-ilmentymä oli vahva (3+) verrattuna niihin potilaisiin, joilla yli-ilmentymä oli heikompi.

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

Metastasoitunut rintasyöpä, annostelu kerran viikossa

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

Taulukko 4 Monoterapia- ja yhdistelmähoitotutkimuksista saadut tulokset valmisteen tehosta

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

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

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

Trastutsumabin ja anastrotsolin yhdistelmähoito

Trastutsumabia on tutkittu yhdistelmähoitona anastrotsolin kanssa ensilinjassa HER2:ta yli-ilmentävässä levinneessä rintasyövässä hormonireseptori-positiivisilla [ts. estrogenireseptori (ER) ja/tai progesteronireseptori (PR)] postmenopausaalisilla potilailla. Taudin etenemistä vapaa aika kaksinkertaistui trastutsumabia ja anastrotsolia saaneilla potilailla verrattuna pelkkää anastrotsolia saaneisiin potilaisiin (4,8 kk vs 2,4 kk). Myös seuraavissa tekijöissä havaittiin parantumista yhdistelmähoidossa: kokonaisvaste (16,5 % vs 6,7 %), kliininen hyöty (42,7 % vs 27,9 %), aika taudin etenemiseen (4,8 kk vs 2,4 kk). Kahden hoitohaaran välillä ei ollut eroa ajassa vasteen saavuttamiseen eikä vasteen kestossa. Yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla kokonaiselinajan mediaani piteni 4,6 kk:lla. Ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Kuitenkin on huomattava, että yli puolet pelkkää anastrotsolia saaneista potilaista siirtyi trastutsumabia sisältävään hoitoon sairauden etenemisen jälkeen.

Metastasoitunut rintasyöpä, annostelu 3 viikon välein

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

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

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

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

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

Taudin etenemiskohdat

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

Varhaisen vaiheen rintasyöpä (adjuvanttihoito)

Varhaisen vaiheen rintasyöpä määritellään ei-metastasoituneeksi, primaariksi, invasiiviseksi rinnan syöpäkasvaimeksi. Trastutsumabin liitännäishoitoa tutkittiin 4 suuressa satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa.

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

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

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

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

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

Doksorubisiinia ja syklofosfamidia annosteltiin samanaikaisesti seuraavasti:

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

Paklitakselia annosteltiin yhdessä trastutsumabin kanssa seuraavasti:

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

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

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

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

Parametri	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Riskisuhde vs AC→P (95% CI) p-arvo
Kuolleiden määrä (OS-tapahtuma) Potilaiden määrä	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p=0,014**

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

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

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

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

Lääketurvapäivityksen yhteydessä (mediaani seuranta-aika 3,5–3,8 vuotta) tehty tautivapaan elinajan analyysi vahvisti lopullisen tautivapaan elinaikahyödyn suuruuden. Huolimatta potilaiden siirtymisestä kontrollihaarasta trastutsumabihaaraan trastutsumabin lisääminen paklitakselisolunsalpaajaan alensi taudin uusiutumiseriskiä 52 %. Trastutsumabin lisääminen paklitakselisolunsalpaajaan alensi myös kuolemanriskiä 37 %:lla.

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

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

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

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

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

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

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

Dosetakselia annosteltiin seuraavasti:

- laskimonsisäinen dosetakseli – 100 mg/m² tunnin kestävä infuusiona laskimoon 3 viikon välein 4 sykliä (annostelu ensimmäisen syklin 2. päivänä ja seuraavissa sykleissä 1. päivänä)
- tai
- laskimonsisäinen dosetakseli – 75 mg/m² tunnin kestävä infuusiona laskimoon 3 viikon välein 6 sykliä (annostelu ensimmäisen syklin 2. päivänä ja seuraavissa sykleissä 1. päivänä)

joita seurasi:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Parametri	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 ja NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) BCIRG006	DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Ensisijainen tehoanalyysi DFS:n riskisuhde (95 %:n luottamusväli, CI) p-arvo	0,48 (0,39; 0,59) p<0,0001	0,61 (0,49; 0,77) p<0,0001	0,67 (0,54; 0,83) p=0,0003
Pitkäaikaisseurannan tehoanalyysi** DFS:n riskisuhde (95 %:n luottamusväli, CI) p-arvo	0,61 (0,54; 0,69) p<0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p<0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p=0,0011
Tutkiva monivertailu DFS:stä ja oireisista sydäntapahtumista Pitkäaikaisseuranta** Riskisuhde (95 %:n luottamusväli, CI)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

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

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

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

Varhaisen vaiheen rintasyöpä (neoadjuvantti-adjuvanttihoito)

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

Satunnaistetun monikeskustutkimuksen MO16432 neoadjuvantti-adjuvanttihoitoasetelmassa tutkittiin trastutsumabin kliinistä tehoa samanaikaisesti annosteltavan neoadjuvanttisolunsalpaajahoidon kanssa (antrasykliinin ja taksaanin), mitä seurasi trastutsumabiadjuvanttihoito jopa 1 vuoden ajan. Tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli vastadiagnosoitu paikallisesti levinnyt (asteen III) tai

tulehduksellinen varhaisen vaiheen rintasyöpä. Potilaat, joilla oli HER2+ kasvain, satunnaistettiin samaan joko neoadjuvanttisolusalkaajahoitoa yhdessä neoadjuvantti-adjuvanttina annetun trastutsumabin kanssa tai pelkästään neoadjuvanttisolusalkaajahoitoa.

Tutkimuksessa MO16432 trastutsumabia annettiin samanaikaisesti neoadjuvanttisolusalkaajahoidon kanssa 10 syklin ajan. Trastutsumabin aloitusannos oli 8 mg/kg, minkä jälkeen ylläpitoannoksena 6 mg/kg 3 viikon välein

Hoito annettiin seuraavasti:

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

mitä seurasi

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

mitä seurasi

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

mitä seurasi leikkauksen jälkeen

- lisäsyklit trastutsumabiadjuvanttihoitoa 1 vuoden ajan trastutsumabihoitoa aloituksesta

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

Taulukko 12 Tutkimuksen MO16432 tehoa mittaavat tulokset

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

*määritelmä: invasiivista syöpää ei esiintynyt rinnan eikä kainalon imusolmukkeista

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

Metastasoitunut mahasyöpä

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

Solusalkaaja annosteltiin seuraavasti:

- kapesitabiinia 1000 mg/m² suun kautta kaksi kertaa päivässä 14 päivää 3 viikon sykleinä 6 syklin ajan (1. päivän illasta 15. päivän aamuun jokaisessa syklissä).

tai

- laskimonsisäisesti 5-fluorourasiilia 800 mg/m²/pv jatkuvana infuusiona laskimoon 5 päivää 3 viikon sykleinä 6 syklin ajan (1. päivästä 5. päivään)

Kumpikin annosteltiin sisplatiinin kanssa seuraavasti:

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

Yhteenveto tutkimuksen BO18255 tehon tuloksista on taulukossa 13:

Taulukko 13 Tutkimuksen BO18255 tehoa mittaavat tulokset

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

FP+H: Fluoropyrimidiini/sisplatiini + trastutsumabi

FP: Fluoropyrimidiini/sisplatiini

a: Kerroinsuhde

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

jossa eliminaatio tapahtui keskustilasta rinnakkain lineaarisesti ja non-lineaarisesti. Kokonaispuhdistuma lisääntyi non-lineaarisen eliminaation vuoksi, kun pitoisuus pieneni. Trastutsumabin puoliintumisajalle ei siten voida päätellä vakioarvoa. Pitoisuuksien pienentyessä annosten välisenä aikana myös $t_{1/2}$ lyhenee (ks. taulukko 16). Metastasoitunutta rintasyöpää ja varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastavien potilaiden farmakokineettiset parametrit (esim. puhdistuma [CL], keskustilan tilavuus [V_c]) ja potilasjoukon perusteella ennakoitu vakaan tilan altistus (C_{min} , C_{max} ja AUC) olivat samankaltaiset. Lineaarinen puhdistuma oli metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla potilailla 0,136 l/vrk, varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastavilla potilailla 0,112 l/vrk ja pitkälle edennyttä mahasyöpää sairastavilla potilailla 0,176 l/vrk. Metastasoitunutta rintasyöpää, varhaisen vaiheen rintasyöpää ja pitkälle edennyttä mahasyöpää sairastavien potilaiden non-lineaarisen eliminaation parametrien arvot olivat: eliminaation maksiminopeus (V_{max}) 8,81 mg/vrk ja Michaelis-Mentenin vakio (K_m) 8,92 mikrog/ml. Metastasoitunutta rintasyöpää ja varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastavien potilaiden keskustilan tilavuus oli 2,62 l ja pitkälle edennyttä mahasyöpää sairastavien potilaiden keskustilan tilavuus oli 3,63 l. Trastutsumabialtistukseen vaikuttaviksi tilastollisesti merkitseviksi kovariaateiksi tunnistettiin lopullisessa farmakokineettisessä mallissa primaarikasvaintyyppin lisäksi paino sekä seerumin aspartaattiaminotransferaasi- ja albumiinipitoisuus. Näiden kovariaattien vaikutuksen suuruus trastutsumabialtistukseen viittaa siihen, että näillä kovariaateilla ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta trastutsumabipitoisuuksiin.

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

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

Hoito	Primaarikasvaintyyppi	N	C_{min} (mikrog/ml)	C_{max} (mikrog/ml)	AUC _{0-21 vrk} (mikrog.vrk/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg kerran kolmessa viikossa	Metastasoitunut rintasyöpä	805	28,7 (2,9 – 46,3)	182 (134 - 280)	1376 (728 - 1998)
	Varhaisen vaiheen rintasyöpä	390	30,9 (18,7 – 45,5)	176 (127 - 277)	1390 (1039 - 1895)
	Pitkälle edennyt mahasyöpä	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 - 225)	1109 (588 - 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg kerran viikossa	Metastasoitunut rintasyöpä	805	37,4 (8,7 – 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1073 (597 - 1584)
	Varhaisen vaiheen rintasyöpä	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1074 (783 - 1502)

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

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

*C_{min,ss} – vakaan tilan C_{min}

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

*** aika 90 %:iin vakaasta tilasta

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

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

Trastutsumabin poistumisnopeus elimistöstä

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

Verenkierrossa kiertävät HER2 pinta-antigeenit

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

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

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullon

4 vuotta.

Liuttamisen ja laimentamisen jälkeen:

Injektionesteisiin käytettävällä steriilillä vedellä aseptisesti käyttökuntoon saatettu liuos säilyy fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina 48 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa. Mahdollisesti yli jäävä käyttökuntoon saatettu liuos on hävitettävä.

9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta sisältäviin polypropeenipusseihin aseptisesti laimennetun Tuznue-infuusioliuoksen on osoitettu säilyvän fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina 24 tuntia enintään 30 °C:ssa.

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

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Välikonsentraatti ei saa jäättyä.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Tuznue 150 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi 20 ml:n kirkas, tyyppi I -laatuinen lasi-injektiopullo, jossa on butyylikumitulppa, sisältää 150 mg trastutsumabia.

Yksi kotelo sisältää yhden injektiopullon.

Tuznue 420 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi 50 ml:n kirkas, tyyppi I -laatuinen lasi-injektiopullo, jossa on butyylikumitulppa, sisältää 420 mg trastutsumabia.

Yksi kotelo sisältää yhden injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

Liuttamisessa 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:

- 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.

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

Käyttökuntoon saatettua liuosta ei saa pakastaa.

Tuznue 150 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Jokaisen Tuznue-injektiopullon sisältö liuotetaan 7,2 ml:aan steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä (ei sisälly pakkaukseen). Kuiva-aineen liuttamiseen ei pidä käyttää muita liuoksia. Näin saadaan 7,4 ml kerta-annokseen soveltuvaa konsentraattia, joka sisältää trastutsumabia noin 21 mg/ml ja jonka

pH on noin 6,0. 4 %:n tilavuusylimäärä varmistaa sen, että ilmoitettu 150 mg:n annos saadaan vedettyä jokaisesta injektiopullosta.

Tuznue 420 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Jokaisen Tuznue-injektiopullon sisältö liuotetaan 20 ml:aan steriiliä injektioneesteisiin käytettävää vettä (ei sisälly pakkaukseen). Kuiva-aineen liuottamiseen ei pidä käyttää muita liuoksia. Näin saadaan 21 ml kerta-annokseen soveltuvaa konsentraattia, joka sisältää trastutsumabia noin 21 mg/ml ja jonka pH on noin 6,0. 4,8 %:n tilavuusylimäärä varmistaa sen, että ilmoitettu 420 mg:n annos saadaan vedettyä jokaisesta injektiopullosta.

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

Ohjeet aseptiseen liuottamiseen:

- 1) Käytä steriiliä ruiskua ja injisoi hitaasti oikea määrä (kuten yllä esitetty) steriiliä injektioneesteisiin käytettävää vettä (ei sisälly pakkaukseen) kylmäkuivattua Tuznue-jauhetta sisältävään injektiopulloon. Suuntaa vesisuihku kylmäkuivattuun jauhekakkuun.
- 2) Pyöritä injektiopulloa varovasti liukenemisen edistämiseksi. **ÄLÄ RAVISTELE!**

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

Ohjeet välikonsentraatin aseptiseen laimentamiseen

Tarvittava konsentraattitilavuus lasketaan seuraavasti:

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

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

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

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

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

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

Yhteensopimattomuutta Tuznue-valmisteiden ja polypropeenipussien välillä ei ole havaittu.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Prestige Biopharma Belgium BVBA
Terhulpansesteenweg 449
3090 Overijse, Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Tuznue 150 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

EU/1/24/1864/001

Tuznue 420 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

EU/1/24/1864/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Prestige Biologics Co., Ltd.
197 Osongsaengmyeong 1-ro, Osong-eup,
Heungdeok-gu, Cheongju-si, Chungcheongbuk-do,
28161 Korean tasavalta

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Kymos Pharma Services, S.L.
Parc Tecnològic del Vallès, Ronda Can Fatjó,
7B, Cerdanyola del Vallès,
08290 Barcelona, Espanja

Laboratorio Reig Jofre, S.A.
Gran Capitán, 10, Sant Joan Despí,
08970 Barcelona, Espanja

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 määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan 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**

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen injektiopullo sisältää 150 mg trastutsumabia. Liuottamisen jälkeen 1 ml konsentraattia sisältää 21 mg trastutsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

L-histidiinihydrokloridimonohydraattia, L-histidiiniä, α,α -trehaloosidihydraattia, polysorbaatti 20:tä

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

Prestige Biopharma Belgium BVBA
Terhulpensesteenweg 449
3090 Overijse, Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1864/001

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

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

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen injektiopullo sisältää 420 mg trastutsumabia. Liuottamisen jälkeen 1 ml konsentraattia sisältää 21 mg trastutsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

L-histidiinihydrokloridimonohydraattia, L-histidiiniä, α,α -trehaloosidihydraattia, polysorbaatti 20:tä

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

Prestige Biopharma Belgium BVBA
Terhulpensesteenweg 449
3090 Overijse, Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1864/002

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Tuznue 420 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten
Trastutsumabi
Vain laskimonsisäiseen käyttöön

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Tuznue 150 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Tuznue 420 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
trastutsumabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

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

1. Mitä Tuznue on ja mihin sitä käytetään

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

Lääkäri saattaa määrätä Tuznue-valmistetta hoidoksi rintasyöpään tai mahasyöpään, jos:

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

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

Älä käytä Tuznue-valmistetta

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

Varoitukset ja varotoimet

Lääkäri tulee seuraamaan hoitoasi tarkoin.

Sydämen toiminnan seuranta

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

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

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle ennen kuin sinulle annetaan Tuznue-valmistetta:

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

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

Lapset ja nuoret

Tuznue-valmistetta ei suositella alle 18-vuotiaille.

Muut lääkevalmisteet ja Tuznue

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

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

Raskaus

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

Imetys

Älä imetä lasta Tuznue-hoidon aikana äläkä 7 kuukauteen hoidon lopettamisesta, koska lapsi saattaa saada Tuznue-valmistetta rintamaidon välityksellä.

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

3. Miten Tuznue-valmistetta annetaan

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

Tuznue 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. Terveystieteiden ammattilainen seuraa voitiasi infuusion aikana mahdollisten haittavaikutusten varalta (ks. kohta 2, Varoitukset ja varotoimet). Jos siedät ensimmäisen annoksen hyvin, seuraavat infuusiot saatetaan antaa 30 minuuttia kestävinä infuusiona. 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 Tuznue (trastutsumabi) eikä toinen trastutsumabia sisältävä valmiste (esim. trastutsumabimantansiini tai trastutsumabi-derukstekaani).

Varhaisen vaiheen rintasyövässä, etäpesäkkeisessä rintasyövässä ja etäpesäkkeisessä mahasyövässä Tuznue-valmistetta annetaan 3 viikon välein. Etäpesäkkeisessä rintasyövässä tämän lääkkeen voidaan antaa myös kerran viikossa.

Jos lopetat Tuznue-valmisteen käytön

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

Tämä lääke poistuminen elimistöstä saattaa kestää 7 kuukautta. Lääkäri saattaa siksi jatkaa sydämesi toiminnan seurantaan vielä hoidon päättymisen jälkeen.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

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

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

Vakavat haittavaikutukset

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

- Sydänongelmia saattaa esiintyä hoidon aikana tai satunnaisesti hoidon loppumisen jälkeen, ja ne voivat olla vakavia. Näihin kuuluvat sydänlihaksen toiminnan heikkeneminen, joka saattaa johtaa sydämen vajaatoimintaan, sydäntä ympäröivän pussin tulehdus ja sydämen rytmihäiriöt. Nämä saattavat ilmetä mm. seuraavina oireina: hengitysvaikeudet (myös yöllisiä), yskä, nesteen kertyminen jalkoihin tai käsivarsiin (turvotus), 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 Tuznue-hoidon päättymisen jälkeen, käänny lääkärin puoleen ja kerro, että olet saanut Tuznue-hoitoa.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä yli 1 potilaalla kymmenestä):

- infektiot

- ripuli
- ummetus
- närästys
- uupumus
- ihottumat
- rintakipu
- vatsakipu
- nivelkipu
- punasolujen ja valkosolujen määrän vähentyminen (valkosolut ovat soluja, jotka auttavat elimistöä puolustautumaan tulehdusta vastaan), johon voi joskus liittyä kuumetta
- lihaskipu
- sidekalvotulehdus
- liiallinen kyynelnesteen erityys
- nenäverenvuodot
- vuotava nenä
- hiustenlähtö
- vapina
- kuumat aallot
- huimaus
- kynsimuutokset
- painon lasku
- ruokahaluttomuus
- unettomuus (insomnia)
- makuhäiriö
- alhainen verihiutalemäärä
- mustelmat
- sormien ja varpaiden puutuminen tai pistely, mikä toisinaan saattaa ulottua koko raajaan
- suun ja/tai nielun punoitus, turpoaminen tai haavaumat
- käsien ja/tai jalkaterien kipu, turpoaminen, punoitus tai pistely
- hengästyneisyys
- päänsärky
- yskä
- oksentelu
- pahoinvointi

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä):

- allergiset reaktiot
- kurkkuinfektiot
- rakon ja ihon tulehdukset
- rintatulehdus
- maksatulehdus
- munuaisten toimintahäiriö
- lisääntynyt lihasjännitys (hypertonia)
- käsivarsien ja jalkojen kipu
- ihottuma (kutiseva)
- uneliaisuus (somnia)
- peräpukamat
- kutina
- suun ja ihon kuivuminen
- silmien kuivuus
- hikoilu
- heikkouden tunne ja huonovointisuus
- ahdistuneisuus

- masentuneisuus
- astma
- keuhkoinfektio
- keuhkojen toimintahäiriöt
- selkäkipu
- niskakipu
- luukipu
- akne
- jalkakrampit

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta):

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

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 potilaalla tuhannesta):

- keltaisuus
- anafylaktinen reaktio

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

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

Osa kokemistasi haittavaikutuksista saattaa liittyä sairauteesi eli syöpään. Jos saat Tuznue-valmistetta yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa, osa oireista saattaa liittyä myös solunsalpaajahoittoon.

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Tuznue-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tuznue sisältää

- Vaikuttava aine on trastutsumabi. Jokainen injektiopullo sisältää joko:
 - 150 mg trastutsumabia, joka liuotetaan 7,2 ml:aan steriiliä injektioneesteisiin käytettävää vettä, tai
 - 420 mg trastutsumabia, joka liuotetaan 20,0 ml:aan steriiliä injektioneesteisiin 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

Tuznue kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, on pakattu kumitulipalliseen lasiseen injektiopulloon, joka sisältää joko 150 mg tai 420 mg trastutsumabia. Aine on valkoista tai vaaleankeltaista kylmäkuivattua jauhetta.

Yksi kotelo sisältää yhden kuiva-ainetta sisältävän injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

Prestige Biopharma Belgium BVBA
Terhulpensesteenweg 449
3090 Overijse, Belgia

Valmistaja

Kymos Pharma Services, S.L.
Parc Tecnològic del Vallès, Ronda Can Fatjó,
7B, Cerdanyola del Vallès,
08290 Barcelona, Espanja

Laboratorio Reig Jofre, S.A.
Gran Capitán, 10, Sant Joan Despí,
08970 Barcelona, Espanja

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

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

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

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

Injektionesteisiin käytettävällä vedellä (ei sisälly pakkaukseen) käyttökuntoon saatettu Tuznue-injektiopullo pysyy stabiilina 48 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa käyttökuntoon saattamisen jälkeen, eikä sitä saa pakastaa.

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

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

Aseptinen käyttökuntoon saattaminen, käsittely ja säilytys:

Infusion käyttökuntoon saattamisessa on noudatettava aseptista toimintatapaa:

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

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

Tuznue 150 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

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

Tuznue 420 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Asianmukaista aseptista tekniikkaa on noudatettava. Jokaisen Tuznue 420 mg -injektiopullon sisältö liuotetaan 20 ml:aan steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä (ei sisälly pakkaukseen). Käyttökuntoon saattamiseen ei pidä käyttää muita liuottimia. Näin saadaan 21 ml kerta-annokseen soveltuvaa liuosta, joka sisältää trastutsumabia noin 21 mg/ml. 4,8 % tilavuusylimäärä varmistaa sen,

että ilmoitettu 420 mg:n annos saadaan vedettyä jokaisesta injektiopullosta.

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

Ohjeet aseptiseen liuottamiseen:

- 1) Käytä steriiliä ruiskua ja injisoi hitaasti asianmukainen tilavuus (ks. edellä) injektionesteisiin käytettävää vettä (ei sisälly pakkaukseen) kylmäkuivattua Tuznue-jauhetta sisältävään injektiopulloon. Suuntaa vesisuihku kylmäkuivattuun jauhekakkuun.
- 2) Pyöritä injektiopulloa varovasti liukenemisen edistämiseksi. **ÄLÄ RAVISTA!**

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

Ohjeet välikonsentraatin aseptiseen laimentamiseen:

Tarvittava konsentraattitilavuus lasketaan seuraavasti:

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

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

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

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

Tarvittava määrä konsentraattia vedetään injektiopullosta käyttäen steriiliä neulaa ja ruiskua ja lisätään polypropeeni-infuusiopussiin, jossa on 250 ml 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta. Älä käytä glukoosia sisältävien liuosten kanssa. Liuosta sekoitetaan kääntelemällä pussia varovasti, jotta välttyään liuoksen vaahtoamiselta. Parenteraaliset liuokset tulee ennen antamista tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja poikkeavan värin varalta. Käyttövalmis liuos on annettava välittömästi. Jos laimennus tehdään aseptisesti, liuosta voidaan säilyttää 24 tuntia enintään 30 °C lämpötilassa.