

**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

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Trazimera 150 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektioampulli sisältää 150 mg trastutsumabia, joka on humanisoitu monoklonaalinen IgG1-vasta-aine. Vasta-aine tuotetaan nisäkkäistä (kiinanhamsterin munasarja) peräisin olevassa solujen suspensioviljelmässä ja se puhdistetaan kromatografisesti sekä erityisillä viruksia inaktivoivilla ja poistavilla menettelyillä.

Trazimera 420 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektioampulli sisältää 420 mg trastutsumabia, joka on humanisoitu monoklonaalinen IgG1-vasta-aine. Vasta-aine tuotetaan nisäkkäistä (kiinanhamsterin munasarja) peräisin olevassa solujen suspensioviljelmässä ja se puhdistetaan kromatografisesti sekä erityisillä viruksia inaktivoivilla ja poistavilla menettelyillä.

Käyttökuntoon saatettu Trazimera-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 kylmäkuivattu jauhe tai kakku.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Rintasyöpä

Metastasoitunut rintasyöpä

Trazimera on tarkoitettu HER2-positiivisen metastasoituneen rintasyövän hoitoon aikuisille seuraavasti:

- monoterapiana sellaisille potilaille, jotka ovat saaneet ainakin kaksi solunsalpaajahoitoa metastasoituneeseen tautiinsa. Aikaisempiin solunsalpaajahoitoihin on pitänyt kuulua ainakin antrasykliini ja taksaani, elleivät nämä jostain syystä potilaalle sovi. Hormonireseptoripositivisille potilaille on lisäksi pitänyt antaa hormonihoitoa, joka on osoittautunut tehottomaksi ennen Trazimera-hoidon aloittamista, elleivät hormonihoito heille jostain syystä sovi.

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

### Varhaisen vaiheen rintasyöpä

Trazimera on tarkoitettu HER2-positiivisen varhaisen vaiheen rintasyövän hoitoon aikuisille seuraavasti:

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

Trazimera-valmistetta saa 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

Trazimera 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.

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

## **4.2 Annostus ja antotapa**

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

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

Lääkitysvirheiden välttämiseksi on tärkeää varmistaa injektiopullon etiketistä, että valmistettava ja annettava lääkevalmiste on Trazimera (trastutsumabi) eikä Kadcyli (trastutsumabiemtansiini).

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

#### *Yhdistelmähoito paklitakselin tai dosetakselin kanssa*

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

#### *Yhdistelmähoito aromataasi-inhibiittorin kanssa*

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

### Varhaisen vaiheen rintasyöpä

#### *Annostelu 3 viikon välein ja kerran viikossa*

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

Annosteltaessa Trazimera-valmistetta yhdessä paklitakselin kanssa kerran viikossa doksorubisiinia ja syklofosfamidia sisältävän solunsalpaajahoidon jälkeen trastutsumabin aloitusannos on 4 mg/kg, minkä jälkeen sitä annetaan 2 mg/kg joka viikko.

Ks. kohta 5.1 solunsalpaajien yhdistelmähoidoista.

### Metastasoitunut mahasyöpä

#### *Annostelu 3 viikon välein*

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

### Rintasyöpä ja mahasyöpä

#### *Hoidon kesto*

Metastasoitunutta rintasyöpää tai metastasoitunutta mahasyöpää sairastavia potilaita on hoidettava Trazimera-valmisteella taudin etenemiseen saakka. Varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastavia potilaita on hoidettava Trazimera-valmisteella 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. Hoitoa voidaan jatkaa solunsalpaajahoidon aiheuttaman, korjaantuvan myelosuppression aikana, 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  $\geq 10$  prosenttiyksikköä lähtötasosta JA alle 50 %:iin, hoito on keskeytettävä ja ejektiofraktion mittausta toistettava noin 3 viikon kuluttua. Jos vasemman kammion ejektiofraktio ei ole noussut tai se on laskenut edelleen tai jos potilaalle on kehittynyt oireinen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, Trazimera-hoidon lopettamista tulee harkita vakavasti, ellei yksittäisen potilaan kohdalla hoidosta saatavaa hyötyä arvioida suuremmaksi kuin mahdollisia riskejä. Kardiologin on tutkittava kaikki tällaiset potilaat ja heitä tulee seurata.

#### *Annostelun viivästyminen*

Jos potilaalle annettavan Trazimera-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) on annettava mahdollisimman pian (älä odota seuraavaan suunniteltuun sykliin). Seuraavat ylläpitoannokset on annettava 7 päivän kuluttua, jos potilas saa hoitoa kerran viikossa, tai 21 päivän kuluttua, jos potilas saa hoitoa kolmen viikon välein.

Jos potilaalle annettavan Trazimera-annoksen antaminen on viivästynyt yli viikolla, tulee uusi Trazimera-aloitusannos (4 mg/kg annosteltaessa kerran viikossa tai 8 mg/kg annosteltaessa 3 viikon välein) antaa mahdollisimman pian noin 90 minuutin kestoisena infuusiona. Seuraavat Trazimera-ylläpitoannokset (2 mg/kg annosteltaessa kerran viikossa tai 6 mg/kg annosteltaessa 3 viikon välein) on annettava 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 erikseen iäkkäillä potilailla eikä potilailla, joiden munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt. Populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä iän ja munuaisten vajaatoiminnan ei ole havaittu vaikuttavan trastutsumabin jakautumiseen elimistössä.

#### Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Trazimera-valmistetta pediatrialle.

#### Antotapa

Trazimera annetaan laskimoon. Aloitusannos annetaan 90 minuuttia kestäväenä laskimonsisäisenä infuusiona. Sitä ei saa antaa nopeana injektiona (boluksena) laskimoon. Trazimera-valmisteen laskimonsisäisen infuusion saa antaa vain terveydenhuollon ammattilainen, jolla on sekä valmiudet anafylaksian hoitoon että hätätilanteen hoitovälineet saatavilla. Potilaita on tarkkailtava vähintään kuuden tunnin ajan ensimmäisen infuusion aloittamisesta ja kahden tunnin ajan seuraavien infuusioiden aloittamisesta kuumeen ja 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 seuraavat annokset antaa 30 minuuttia kestävinä infuusiona.

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys trastutsumabilille, hiiren proteiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea lepoahdistus, joka johtuu pahanlaatuisen, levinneen taudin komplikaatioista tai joka vaatii lisähappea tukihoidona.

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

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

Tällä hetkellä ei ole saatavana kliinistä tutkimustietoa uusintahoidoista potilailla, jotka ovat aikaisemmin saaneet trastutsumabia liitännäishoitona.

### Sydämen toimintahäiriöt

#### *Yleistä huomioitavaa*

Trazimera-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, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, vasemman sydänkammion ejektiofraktio [LVEF] < 55 %, korkea ikä.

Ennen Trazimera-hoidon aloittamista jokaisen potilaan sydämen toiminta lähtötilanteessa on arvioitava, etenkin jos potilasta on aiemmin hoidettu antrasykliinillä ja syklofosamidilla (AC). Anamneesin ja kliinisen tutkimuksen lisäksi arvioinnin tulee perustua elektrokardiografiaan (EKG), 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 Trazimera-annoksesta on kulunut 24 kuukautta. Huolellinen hyöty/haitta-arviointi on tehtävä, ennen kuin Trazimera-hoito päätetään aloittaa.

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

Tavanomaisia kardiologisia tutkimuksia on harkittava potilaille, joilla ilmenee kardiovaskulaarisia ongelmia lähtötilanteen tutkimuksissa. Kaikkien potilaiden sydämen toimintaa on seurattava hoidon aikana (esim. 12 viikon välein). Seurannasta saattaa olla apua niiden potilaiden löytämiseksi, joille kehittyy sydämen toimintahäiriö. Potilaat, joille ilmaantuu oireeton sydämen toimintahäiriö, voivat hyötyä tiheimmästä seurannasta (esim. 6–8 viikon välein). Jos potilaan vasemman kammion toiminta jatkuvasti huononee potilaan kuitenkin edelleen pysyessä oireettomana, lääkärin on harkittava hoidon lopettamista, jos kliinistä hyötyä trastutsumabi-hoidosta ei ole havaittu.

Trastutsumabi-hoidon jatkamisen tai sen uudelleenaloittamisen turvallisuutta ei ole prospektiivisesti tutkittu potilailla, joilla ilmenee sydämen toimintahäiriöitä. Jos vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) laskee  $\geq 10$  prosenttiyksikköä lähtötasosta JA alle 50 %:iin, hoito on keskeytettävä ja ejektiofraktion mittausta toistettava noin 3 viikon kuluttua. Jos vasemman kammion ejektiofraktio ei ole noussut tai se on laskenut edelleen tai potilaalle on kehittynyt oireinen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, tulee trastutsumabi-hoidon lopettamista harkita vakavasti, ellei yksittäisen potilaan

kohdalla hoidosta saatavaa hyötyä arvioida suuremmaksi kuin mahdollisia riskejä. Kardiologin on tutkittava kaikki tällaiset potilaat, ja heitä tulee seurata.

Jos potilaalla ilmenee Trazimera-hoidon aikana oireinen sydämen vajaatoiminta, sitä on hoidettava kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon tarkoitetuilla tavanomaisilla lääkevalmisteilla. Useimpien niiden potilaiden, jotka osallistuivat keskeisimpiin tutkimuksiin ja joille ilmaantui kongestiivista sydämen vajaatoimintaa tai oireeton sydämen toimintahäiriö, tilanne kuitenkin koheni tavanomaisella kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan lääkehoidolla, johon kuului angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjä tai angiotensiinireseptorin salpaaja ja beetasalpaaja. Enemmistö niistä potilaista, joilla sydänoireita esiintyi ja jotka kliinisesti hyötyivät trastutsumabi-hoidosta, jatkoi hoitoaan kokematta lisää kliinisiä sydäntapahtumia.

### Metastasoitunut rintasyöpä

Trazimera-valmistetta ja antrasykliiniä ei tule käyttää samanaikaisesti metastasoituneen rintasyövän hoitoon.

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

### Varhaisen vaiheen rintasyöpä

Varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastaville potilaille hoidon alussa tehty kardiologinen tutkimus tulee toistaa 3 kuukauden välein hoidon aikana ja 6 kuukauden välein 24 kuukauden ajan viimeisestä Trazimera-antokerrasta. Antrasykliiniä sisältävää solunsalpaajahoidoa saaneille potilaille suositellaan vuosittaista seurantaa 5 vuoden ajan viimeisestä Trazimera-antokerrasta. Jos LVEF:ssä ilmenee jatkuvaa alenemaa, suositellaan yli 5 vuoden seurantaa.

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

### Adjuvanttihoito

Trazimera-valmistetta ja antrasykliiniä ei tule käyttää samanaikaisesti adjuvanttihoitossa.

Oireisten ja oireettomien sydäntapahtumien ilmaantuvuuden havaittiin lisääntyvän niillä varhaisen vaiheen rintasyöpäpotilailla, joille annettiin trastutsumabia antrasykliiniä sisältävän solunsalpaajahoidon jälkeen, verrattuna ei-antrasykliiniä sisältävään hoitoon dosetakselilla ja karboplatiinilla. Ilmaantuvuus lisääntyi enemmän, jos trastutsumabia ja taksaaneja annosteltiin samanaikaisesti, verrattuna peräkkäiseen annosteluun. Käytetystä hoidosta riippumatta suurin osa oireisista sydäntapahtumista ilmeni ensimmäisten 18 kuukauden aikana. Keskeisistä kolmesta tutkimuksesta yhdessä (BCIRG-006), jossa saatavilla oleva mediaaniseuranta-aika oli 5,5 vuotta, oireisten sydäntapahtumien ja ejektiofraktioon liittyvien tapahtumien kumulatiivisen määrän havaittiin lisääntyvän jatkuvasti potilailla, joille oli annettu samanaikaisesti trastutsumabia ja taksaania antrasykliiniä sisältävän solunsalpaajahoidon jälkeen. Näiden tapahtumien ilmaantuvuus oli korkeintaan 2,37 % verrattuna kahteen kontrollihaaraan (antrasykliini ja syklofosfamidi, joita seurasi joko taksaani tai taksaani, karboplatiini ja trastutsumabi), joissa esiintyvyyttä oli noin 1 %.

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

saaneiden potilaiden sydämen toimintahäiriöiden riskiin liittyi suurempi kumulatiivinen antrasykliiniannos ennen trastutsumabi-hoidon aloittamista ja korkea painoindeksi (BMI) > 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Neoadjuvantti-adjuvanttihoito*

Varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastaville potilaille, jotka soveltuvat neoadjuvantti-adjuvanttihoitoon, Trazimera-valmistetta saa antaa samanaikaisesti antrasykliinin kanssa vain, jos potilas ei ole aiemmin saanut solunsalpaajaa. Antrasykliiniä on annettava ainoastaan matalalla annoksella, ts. maksimaalinen kumulatiivinen annos on doksorubisiinin osalta 180 mg/m<sup>2</sup> tai epirubisiinin osalta 360 mg/m<sup>2</sup>.

Jos potilaalle on annettu neoadjuvanttihoitona samanaikaisesti kokonainen hoitajakso Trazimera-valmistetta ja matalalla annoksella antrasykliiniä, leikkauksen jälkeen potilaalle ei saa 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 keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa MO16432 samanaikaisesti kolme doksorubisiinihoidosykliä käsittävän neoadjuvanttisolunsalpaajahoidon kanssa (kumulatiivinen annos 180 mg/m<sup>2</sup>).

Oireisen sydämen toimintahäiriön ilmaantuvuus trastutsumabi-haarassa oli 1,7 %.

Trastutsumabia annettiin keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa BO22227 samanaikaisesti neljä epirubisiinisykliä käsittävän neoadjuvanttisolunsalpaajahoidon kanssa (kumulatiivinen annos 300 mg/m<sup>2</sup>). Kun seuranta-ajan mediaani oli yli 70 kuukautta, sydämen vajaatoiminnan/kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys 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, bronkospasmi, 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 aikana tai kuluessa ensimmäisen infuusion aloittamisesta. Jos infuusioon liittyvä reaktio ilmaantuu, infuusio on keskeytettävä tai infuusionopeutta hidastettava. Lisäksi potilaan tilaa on seurattava, kunnes kaikki havaitut oireet ovat hävinneet (ks. kohta 4.2). Nämä oireet voidaan hoitaa kipu-/kuumelääkkeillä, kuten meperidiinillä tai parasetamolilla, tai antihistamiinilla, kuten difenhydramiinilla. Enemmistöllä potilaista oireet lievittyivät ja heille annettiin trastutsumabi-infuusioita jatkossakin. Vakavia reaktioita on hoidettu onnistuneesti tukihoidolla, kuten lisähapella, beeta-agonisteilla ja kortikosteroideilla. Harvoissa tapauksissa nämä reaktiot aiheuttavat kliinisen tapahtumasarjan, joka johtaa potilaan kuolemaan. Kuolemaan johtavan infuusioreaktion vaara saattaa olla suurentunut niillä potilailla, joilla on lepoahdistusta, joka johtuu edenneen taudin komplikaatioista tai muusta samanaikaisesta sairaudesta. Siksi näitä potilaita ei pitäisi hoitaa trastutsumabilla (ks. kohta 4.3).

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



## Keuhkotapahtumat

Vaikeita, keuhkotapahtumia 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 sellaisilla antineoplastisilla lääkeaineilla, joihin tunnetusti liittyy interstitiaalinen keuhkosairaus, kuten taksaaneilla, gemsitabiinilla, vinorelbiinilla, ja sädehoito. Nämä tapahtumat voivat esiintyä osana infuusioon liittyvää reaktiota tai ilmaantua viiveellä. Keuhkotapahtumien vaara saattaa olla suurentunut niillä potilailla, joilla on lepohegengahdistusta edenneen taudin komplikaatioiden tai muun samanaikaisen sairauden takia. Siksi näitä potilaita ei saa hoitaa trastutsumabilla (ks. kohta 4.3). Varovaisuutta on noudatettava keuhkotulehduksen suhteen, erityisesti potilailla, 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- $\alpha$ -hydroksyylipaklitakselille, POH, ja doksorubisiinolille, DOL) ei muuttunut trastutsumabin läsnä ollessa (aloitusannos 8 mg/kg laskimoon, jonka jälkeen 6 mg/kg laskimoon joka kolmas viikko, tai 4 mg/kg laskimoon, jonka jälkeen 2 mg/kg laskimoon joka viikko). Trastutsumabi saattaa kuitenkin suurentaa kokonaisaltistusta yhdelle doksorubisiinin metaboliitille (7-deoksi-13-dihydrodoksorubisiinoni, D7D). D7D:n biologinen aktiivisuus ja tämän metaboliitin suurentuneen altistuksen kliininen vaikutus oli epäselvä.

Tiedot tutkimuksesta JP16003, joka oli yksihaarainen trastutsumabilla (4 mg/kg aloitusannos laskimoon ja 2 mg/kg laskimoon viikoittain) ja dosetakselilla (60 mg/m<sup>2</sup> laskimoon) toteutettu tutkimus HER2-positiivista metastasoitunutta rintasyöpää sairastaneilla japanilaisilla naisilla, viittasivat siihen, että trastutsumabin samanaikainen anto ei vaikuttanut dosetakselikerta-annoksen farmakokinetiikkaan. Tutkimus JP19959 oli tutkimuksen BO18255 (ToGA) osatutkimus pitkälle edennyttä mahasyöpää sairastaneilla japanilaisilla mies- ja naispotilailla, ja siinä selvitettiin kapesitabiinin ja sisplatiinin farmakokinetiikkaa, kun niitä käytettiin yhdessä trastutsumabin kanssa tai ilman sitä. 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 sairastaneilla potilailla, viittasivat siihen, ettei trastutsumabi vaikuttanut karboplatiinin farmakokinetiikkaan.

#### Antineoplastisten lääkeaineiden vaikutus trastutsumabin farmakokinetiikkaan

Kun trastutsumabi-monoterapian (4 mg/kg aloitusannos / 2 mg/kg kerran viikossa laskimoon) jälkeen simuloituja seerumin trastutsumabipitoisuuksia verrattiin HER2-positiivista metastasoitunutta rintasyöpää sairastaneiden 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 sairastaneille naisille, saatujen farmakokineettisten tulosten vertailu osoitti, että seerumissa todettujen pienimpien trastutsumabipitoisuuksien yksilökohtaiset arvot ja keskiarvot vaihtelivat tutkimusten sisällä ja tutkimusten välillä, mutta paklitakselin samanaikaisesta annosta ei todettu selvää vaikutusta trastutsumabin farmakokinetiikkaan. Tutkimuksesta M77004, jossa HER2-positiivista metastasoitunutta rintasyöpää sairastavat naiset saivat samanaikaisesti trastutsumabia, paklitakselia ja doksorubisiinia, sekä tutkimuksista, joissa trastutsumabi annettiin monoterapiana (H0649g) tai yhdistelmänä antrasykliinien sekä syklofosamidin 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 Trazimera-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/kg trastutsumabia laskimoon), ei havaittu lääkkeen vaikuttavan haitallisesti apinoiden fertiliteettiin eikä aiheuttavan haittaa niiden sikiöille. Trastutsumabin todettiin siirtyvän istukan läpi sikiönkehityksen alku- (tiineyspäivinä 20–50) ja loppuvaiheessa (tiineyspäivinä 120–150). Ei tiedetä, voiko trastutsumabi vaikuttaa haitallisesti ihmisen lisääntymiskykyyn. Koska eläimillä suoritetuista lisääntymistutkimuksista saatavat tulokset eivät aina ennusta vastetta ihmisessä, trastutsumabin käyttöä on vältettävä raskauden aikana, ellei katsota äidin mahdollisesti saamaa hyötyä sikiölle mahdollisesti koituvaa riskiä suuremmaksi.

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

##### Imetys

Cynomolgus-apinoilla suoritetussa tutkimuksessa, jossa käytetty annos oli 25-kertainen verrattuna ihmisille annettavaan viikoittaiseen ylläpitoannokseen (2 mg/kg trastutsumabia laskimoon), havaittiin trastutsumabin erittyvän imettävien apinoiden maitoon. Apinanpoikasten seerumissa havaittu trastutsumabi ei vaikuttanut haitallisesti näiden eläinten kasvuun tai kehitykseen syntymästä yhden kuukauden ikään saakka. Ei tiedetä, erittyykö trastutsumabi ihmisen rintamaitoon. Imetys on kielletty Trazimera-hoidon aikana ja seitsemän kuukauden ajan viimeisestä annoksesta, sillä ihmisen IgG1 erittyy ihmisen rintamaitoon eikä tiedetä, onko valmisteesta mahdollisesti haittaa vauvalle.

## Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole saatavissa.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Trazimeralla saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn (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 (laskimoon ja ihon alle annettavat lääke muodot) vakavimpia ja/tai yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat tähän mennessä olleet sydämen toimintahäiriöt, infuusioon liittyvät reaktiot, hematologinen toksisuus (erityisesti neutropenia), infektiot ja keuhkoihin liittyvät haittavaikutukset.

#### Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Tässä osiossa käytetään seuraavia yleisyysluokkia: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Frekvenssiluokkien alla luetellut haitat on esitetty vakavuuden mukaisessa järjestyksessä, vakavin ensin.

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

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

Taulukko 1 Haittavaikutukset, joita on raportoitu laskimoon annettavan trastutsumabi-monoterapian yhteydessä tai yhdessä solunsalpaajan kanssa keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa (N = 8386) ja markkinoille tulon jälkeen

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Esiintyvyys</b>
Infektiot	Infektio	Hyvin yleinen
	Nenänielun tulehdus	Hyvin yleinen
	Neutropeeninen sepsis	Yleinen
	Virtsarakkotulehdus	Yleinen
	Herpes zoster	Yleinen
	Influenssa	Yleinen
	Sinuiitti	Yleinen
	Ihotulehdus	Yleinen
	Riniitti	Yleinen
	Ylempien hengitysteiden infektio	Yleinen
	Virtsatieinfektio	Yleinen
	Ruusutauti	Yleinen
	Selluliitti	Yleinen
	Nielutulehdus	Yleinen
	Sepsis	Melko harvinainen
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)	Malignin kasvaimen progressio	Tuntematon
	Kasvaimen progressio	Tuntematon

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Esiintyvyys</b>
Veri- ja imukudos	Kuumeinen neutropenia	Hyvin yleinen
	Anemia	Hyvin yleinen
	Neutropenia	Hyvin yleinen
	Valkosolujen määrän aleneminen / leukopenia	Hyvin yleinen
	Trombosytopenia	Hyvin yleinen
	Hypoprotrombinemia	Tuntematon
	Immuuni trombosytopenia	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Yleinen
	* Anafylaktinen reaktio	Tuntematon
	* Anafylaktinen sokki	Tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Painon aleneminen / laihtuminen	Hyvin yleinen
	Anoreksia	Hyvin yleinen
	Tuumorilyysioireyhtymä	Tuntematon
	Hyperkalemia	Tuntematon
Psykkiset häiriöt	Unettomuus	Hyvin yleinen
	Ahdistuneisuus	Yleinen
	Depressio	Yleinen
	Epänormaalit ajatukset	Yleinen
Hermosto	<sup>1</sup> Vapina	Hyvin yleinen
	Heitehuimaus	Hyvin yleinen
	Päänsärky	Hyvin yleinen
	Tuntoharhat	Hyvin yleinen
	Makuhäiriö	Hyvin yleinen
	Perifeerinen neuropatia	Yleinen
	Hypertonia	Yleinen
	Uneliaisuus	Yleinen
	Ataksia	Yleinen
	Pareesi	Harvinainen
	Aivoödeema	Tuntematon
Silmät	Sidekalvotulehdus	Hyvin yleinen
	Lisääntynyt kyynelnesteen erityys	Hyvin yleinen
	Kuivasilmäisyys	Yleinen
	Papilledema	Tuntematon
	Verkkokalvoverenvuoto	Tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin	Kuurous	Melko harvinainen
Sydän	<sup>1</sup> Verenpaineen lasku	Hyvin yleinen
	<sup>1</sup> Verenpaineen nousu	Hyvin yleinen
	<sup>1</sup> Sydämenlyönnin epäsäännöllisyys	Hyvin yleinen
	<sup>1</sup> Sydämentykytys	Hyvin yleinen
	<sup>1</sup> Sydämen lepatus	Hyvin yleinen
	Ejektiofraktion aleneminen*	Hyvin yleinen
	* Sydämen vajaatoiminta (kongesttiivinen)	Yleinen
	* <sup>1</sup> Supraventrikulaarinen takyarytmia	Yleinen
	Kardiomyopatia	Yleinen
	Perikardiaalinen effuusio	Melko harvinainen
	Sydänperäinen sokki	Tuntematon
	Sydänpussitulehdus	Tuntematon
	Bradykardia	Tuntematon
	Galoppirytmii	Tuntematon
	Verisuonisto	Kuumat aallot
* <sup>1</sup> Hypotensio		Yleinen
Vasodilataatio		Yleinen

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Esiintyvyys</b>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<sup>1</sup> Vinkuva hengitys	Hyvin yleinen
	* Hengenahdistus	Hyvin yleinen
	Yskä	Hyvin yleinen
	Nenäverenvuoto	Hyvin yleinen
	Nuha	Hyvin yleinen
	* Keuhkokuume	Yleinen
	Astma	Yleinen
	Keuhkojen toimintahäiriö	Yleinen
	* Pleuraeffuusio	Yleinen
	Keuhkokuume	Harvinainen
	* Keuhkofibroosi	Tuntematon
	* Hengitysvaikeudet	Tuntematon
	* Hengitysvajaus	Tuntematon
	* Keuhkoinfiltraatio	Tuntematon
	* Akuutti keuhkopöhö	Tuntematon
	* Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä	Tuntematon
	* Bronkospasmi	Tuntematon
	* Hypoksia	Tuntematon
	* Happsaturaation aleneminen	Tuntematon
	Nielun turvotus	Tuntematon
	Ortopnea	Tuntematon
	Keuhkopöhö	Tuntematon
	Interstitiaalinen keuhkosairaus	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Hyvin yleinen
	Oksentelu	Hyvin yleinen
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen
	<sup>1</sup> 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 arkuus	Yleinen
	Keltaisuus	Harvinainen
	Maksan vajaatoiminta	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudus	Eryteema	Hyvin yleinen
	Ihottuma	Hyvin yleinen
	<sup>1</sup> Kasvojen turvotus	Hyvin yleinen
	Alopesia	Hyvin yleinen
	Kynsiöngelmat	Hyvin yleinen
	Käsi-jalkaoireyhtymä	Hyvin yleinen
	Akne	Yleinen
	Kuiva iho	Yleinen
	Ekkymoosi	Yleinen
	Liiallinen hikoilu	Yleinen
	Makulopapulaarinen ihottuma	Yleinen
	Kutina	Yleinen
	Kynsien katkeilu	Yleinen
	Ihotulehdus	Yleinen
	Nokkosrokko	Melko harvinainen
Angioedeema	Tuntematon	

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Esiintyvyys</b>
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	Hyvin yleinen
	<sup>1</sup> Lihaskireys	Hyvin yleinen
	Myalgia	Hyvin yleinen
	Niveltulehdus	Yleinen
	Selkäkipu	Yleinen
	Luukipu	Yleinen
	Lihaspasmit	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
	Sikiön munuaisten vajaakehitys	Tuntematon
	Sikiön keuhkojen kehittymättömyys	Tuntematon
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintatulehdus/maitorauhastulehdus	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus	Hyvin yleinen
	Rintakehän kipu	Hyvin yleinen
	Vilunväristykset	Hyvin yleinen
	Väsytys	Hyvin yleinen
	Influenssan kaltaiset oireet	Hyvin yleinen
	Infuusioon liittyvät reaktio	Hyvin yleinen
	Kipu	Hyvin yleinen
	Kuume	Hyvin yleinen
	Limakalvotulehdus	Hyvin yleinen
	Perifeerinen turvotus	Hyvin yleinen
	Huonovointisuus	Yleinen
	Turvotus	Yleinen
Vammat ja myrkytykset	Ruhjevammat	Yleinen

<sup>+</sup> tarkoittaa haittavaikutuksia, joita on raportoitu kuolemien yhteydessä.

<sup>1</sup> tarkoittaa haittavaikutuksia, joita on raportoitu pääasiassa infuusioon liittyvien reaktioiden yhteydessä.

Tarkkoja prosenttiosuuksia ei ole saatavilla.

\* havaittu yhdistelmähoidossa taksaanien kanssa antrasykliini-hoidon jälkeen.

## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

### Sydämen toimintahäiriöt

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

Kolmessa keskeisessä kliinisessä trastutsumabin käyttöä liitännäishoitona selvittäneessä tutkimuksessa sydämen luokan 3–4 toimintahäiriöiden (erityisesti oireinen sydämen vajaatoiminta) ilmaantuvuus oli samaa luokkaa potilailla, jotka saivat pelkkää solunsalpaajahoitoa (eli eivät saaneet trastutsumabia), ja potilailla, jotka saivat trastutsumabia taksaanien jälkeen (0,3–0,4 %). Ilmaantuvuus oli korkein potilailla, joille annosteltiin samanaikaisesti trastutsumabia ja taksaania (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 trastutsumabi-hoitoa saaneessa ryhmässä oli 0,8 % ja lievän oireisen ja oireettoman vasemman kammion toimintahäiriön ilmaantuvuus oli 4,6 %.

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

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

#### *Infuusioreaktiot, allergiatyyppiset reaktiot ja yliherkyys*

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

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

Yksittäisissä tapauksissa on havaittu anafylaktoidisia reaktioita.

#### *Hematologinen toksisuus*

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

#### *Keuhkotapahtumat*

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

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

## Immunogeenisuus

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 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 ilmaantuvuuden perusteella vasta-aineet trastutsumabille eivät vaikuttaneet laskimoon annettavan trastutsumabin farmakokineettisiin ominaisuuksiin, tehoon (määriteltiin patologisena kokonaisvasteena, pathological Complete Response, [pCR] ja tapahtumavapaana elinaikana) ja turvallisuuteen.

Trastutsumabin käytöstä mahasyövän hoitoon ei ole immunogeenisuustietoja saatavissa.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

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

Trastutsumabi on humanisoitu, rekombinantti, monoklonaalinen IgG1-vasta-aine ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptoria 2 (HER2) vastaan. Havaintojen mukaan noin 20–30 % primaarisista rintasyöivistä 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 osoitettu 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) ekstrasellulaarista domeenia voi vapautua verenkiertoon ja olla mitattavissa seeruminäytteistä.

### Vaikutusmekanismi



Trastutsumabi sitoutuu suurella affiniteetilla ja spesifisyydellä HER2:n ekstrasellulaarisen domeenin aladomeeniin IV (julkstamembraanialue). Trastutsumabin HER2:een sitoutuminen inhiboi ligandista riippumatonta HER2-viestinvälitystä ja estää sen ekstrasellulaarisen domeenin proteolyttisen pilkkoutumisen (HER2:n aktivoitumismekanismi). Sekä *in vitro* -tutkimuksissa että eläinkokeissa trastutsumabin onkin osoitettu estävän ihmisen HER2-proteiinia yli-ilmentävien kasvainsolujen lisääntymistä. Lisäksi trastutsumabi välittää voimakkaasti vasta-aineriippuvaista soluvälitteistä sytotoksisuutta (ADCC). Trastutsumabi-välitteisen ADCC:n on *in vitro* osoitettu kohdistuvan ensisijaisesti niitä syöpäsoluja vastaan, jotka yli-ilmentävät HER2:ta, verrattuna niihin syöpäsoluihin, jotka eivät yli-ilmennä HER2:ta.

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

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

Trastutsumabia saa antaa ainoastaan potilaille, joiden kasvaimet yli-ilmentävät HER2:ta tai joiden kasvaimissa todetaan HER2-geenin monistuma määritettynä tarkalla ja validoidulla määritysmenetelmällä. HER2-proteiinin yli-ilmentymän toteamiseen on käytettävä fiksoitujen kasvainsolublokkien immunohistokemiallista (IHC) määrittystä (ks. kohta 4.4). HER2-geenin monistuma on määritettävä fiksoitujen kasvainsolublokkien fluoresenssi *in situ* -hybridisaatiolla (FISH) tai kromogeenisella *in situ* -hybridisaatiolla (CISH). Trazimera-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 toistettavissa, edellä mainitut testit on suoritettava siihen erikoistuneessa laboratoriossa, jossa käytettyjen testimenetelmien 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 kasvainsoluista.	Negatiivinen
1+	Haalea/tuskin havaittavissa oleva solukalvojen värjäytyminen > 10 %:ssa kasvainsoluista. Värjäytyneiden solujen kalvot vain osittain värjäytyneet.	Negatiivinen
2+	Heikosta kohtalaiseksi luokiteltava solukalvojen täydellinen värjäytyminen > 10 %:ssa kasvainsoluista.	Moniselitteinen
3+	Voimakkaaksi luokiteltava solukalvojen täydellinen värjäytyminen > 10 %:ssa kasvainsoluista.	Positiivinen

FISH-tekniikalla saatua tulosta pidetään yleisesti positiivisena, jos HER2-geenin kopioiden määrä per kasvainsolu suhteessa kromosomi 17:n kopioiden lukumäärään on 2 tai enemmän, tai jos HER2-geenin kopioiden määrä kasvainsolua kohti on yli 4, jos kromosomi 17 -kontrollia ei käytetä.

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

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

Käytettäessä muita mahdollisia menetelmiä HER2-proteiinin tai HER2-geenin ilmentymän

määrityksessä analyysit on tehtävä ainoastaan laboratorioissa, jotka käyttävät riittäviä, parhaita saatavilla olevia validoituja menetelmiä. Tällaisten menetelmien täytyy olla riittävän virheettömiä ja tarkkoja, jotta ne osoittavat HER2:n yli-ilmentymän, ja niiden tulee pystyä erottamaan HER2:n kohtalainen (yhdenmukainen värjäytymisasteen 2+ kanssa) ja vahva (yhdenmukainen värjäytymisasteen 3+ kanssa) yli-ilmentymä.

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

HER2-proteiinin yli-ilmentymän tai HER2-geenin monistuman toteamiseen pitäisi käyttää vain tarkkaa ja validoitua määritysmenetelmää. Ensisijaisena testausmenetelmänä suositellaan immunohistokemiallista määritystä (IHC). Jos lisäksi vaaditaan HER2-geenin monistumamääritys, on käytettävä joko hopea *in situ* -hybridisaatio SISH-menetelmää tai FISH-teknologiaa. SISH-tekniikkaa suositellaan kuitenkin tuumorin histologian ja morfologian arvioimiseksi samanaikaisesti. Sen varmistamiseksi, että testausmenetelmä on validoitu ja saatu tulos on sekä oikea että toistettavissa, edellä mainitut testit on suoritettava laboratorioissa, jossa on asianmukaisesti koulutettu henkilökunta. Määrityksen suorittamisessa 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 vahvin HER2:n yli-ilmentymä (IHC3+ tai IHC2+ ja positiivinen FISH-tulos).

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

HER2-proteiinin yli-ilmentymän toteamiseksi pitäisi käyttää fiksoitujen kasvainkudosblokkien immunohistokemiallista määritystä (IHC). HER2-geenin monistuma pitäisi määrittää fiksoitujen kasvainkudosblokkien *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	Kirurgisen näytteen värjäytymiskuvio	Biopsianäytteen värjäytymiskuvio	HER2-yli-ilmentymän arviointi
-----------	--------------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

0	Ei havaittavaa värjäytymistä tai solukalvojen värjäytymistä havaittavissa < 10 %:ssa kasvainsoluista	Kasvainsoluissa ei havaittavaa värjäytymistä tai mitään solukalvojen värjäytymistä	Negatiivinen
1+	Haalea/tuskin havaittavissa oleva solukalvojen värjäytyminen $\geq 10$ %:ssa kasvainsoluista. Värjäytyneiden solujen kalvot vain osittain värjäytyneet	Kasvainsolurykelmien haalea/tuskin havaittavissa oleva solukalvojen värjäytyminen riippumatta värjäytyneiden kasvainsolujen osuudesta.	Negatiivinen
2+	Heikosta kohtalaiseksi luokiteltava solukalvojen täydellinen, basolateraalin tai lateraalinen värjäytyminen $\geq 10$ %:ssa kasvainsoluista	Kasvainsolurykelmien heikosta kohtalaiseksi luokiteltava solukalvojen värjäytyminen riippumatta värjäytyneiden kasvainsolujen osuudesta.	Moniselitteinen
3+	Voimakkaaksi luokiteltava solukalvojen täydellinen, basolateraalin tai lateraalinen värjäytyminen $\geq 10$ %:ssa kasvainsoluista	Kasvainsolurykelmien voimakkaaksi luokiteltava solukalvojen täydellinen, basolateraalin tai lateraalinen värjäytyminen riippumatta värjäytyneiden kasvainsolujen osuudesta.	Positiivinen

Yleisesti ottaen SISH- tai FISH-tulosta pidetään positiivisena, jos HER2-geenin kopioiden määrä per kasvainsolu suhteessa kromosomi 17:n kopioiden lukumäärään on 2 tai enemmän.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### Metastasoitunut rintasyöpä

Kliinisissä tutkimuksissa trastutsumabia on käytetty monoterapiana (trastutsumabi 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 solunsalpaajahoitoa metastasoituneeseen tautiinsa. Aikaisemmin antrasykliiniin perustuvaa adjuvanttisolunsalpaajahoitoa saaneita potilaita hoidettiin paklitakselilla (175 mg/m<sup>2</sup> kolme tuntia kestäväenä infuusiona) joko yksinään tai yhdistettynä trastutsumabiin. Keskeisessä tutkimuksessa, jossa annettiin pelkkää dosetakselia (100 mg/m<sup>2</sup> yhden tunnin infuusiona) tai dosetakselia yhdistettynä trastutsumabiin, 60 % potilaista oli saanut aikaisempaa antrasykliineihin pohjautuvaa adjuvanttisolunsalpaajahoitoa. Potilaita hoidettiin trastutsumabilla taudin etenemiseen saakka.

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

Valittaessa potilaita keskeisiin kliinisiin tutkimuksiin, joissa potilaille annettiin joko trastutsumabi-monoterapiaa tai trastutsumabia yhdistettynä paklitakseliin, HER2-proteiinin yli-ilmentymä määritettiin rintasyöpäkasvaimen fiksoidun kudoksenäytteen immunohistokemiallisella HER2-värjäyksellä. Määrittäessä käytettiin hiirten monoklonaalisia vasta-aineita CB11 ja 4D5 ja kudoksenäytteet fiksoitiin formaliinilla tai Bouinin kiinnitysliuoksella. Tässä kartoitettavassa kliinisen tutkimuksen määrittämisessä, joka tehtiin keskuslaboratoriossa, 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 mukaan otetuista potilaista yli 70 %:lla testin

tulos oli 3+:n yli-ilmentymä. Tulosten perusteella suotuisat vaikutukset oli suurempia niillä potilailla, joilla HER2-proteiinin yli-ilmentymä oli vahva (3+).

Immunohistokemia (IHC) oli pääasiallinen HER2-positiivisuuden testausmenetelmä keskeisessä tutkimuksessa, 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 yhdistelmähoitotutkimuksista saadut tulokset valmisteen tehosta on esitetty taulukossa 4:

Taulukko 4 Monoterapia- ja yhdistelmähoitotutkimuksista saadut tulokset valmisteen tehosta

Parametri	Monoterapia	Yhdistelmähoito			
	Trastutsumabi <sup>1</sup> N = 172	Trastutsumabi + paklitakseli <sup>2</sup> N = 68	Paklitakseli <sup>2</sup> N = 77	Trastutsumabi + dosetakseli <sup>3</sup> N = 92	Dosetakseli <sup>3</sup> N = 94
Vasteosuus (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. estrogeenireseptori [ER] ja/tai progesteronireseptori [PR]) postmenopausaalisilla potilailla. Taudin etenemismatkaa elinaika kaksinkertaistui trastutsumabia ja anastrotsolia saaneilla potilailla verrattuna pelkkää anastrotsolia saaneisiin potilaisiin (4,8 kk vs. 2,4 kk). Myös seuraavissa tekijöissä havaittiin parantumista yhdistelmähoidossa: kokonaisvaste (16,5 % vs. 6,7 %), kliinistä hyötyä saavuttaneiden osuus (42,7 % vs. 27,9 %), aika taudin etenemiseen (4,8 kk vs. 2,4 kk). Kahden hoitohaaran välillä ei voitu kirjata 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 <sup>1</sup> N = 105	Trastutsumabi <sup>2</sup> N = 72	Trastutsumabi + paklitakseli <sup>3</sup> N = 32	Trastutsumabi + dosetakseli <sup>4</sup> N = 110
Vasteosuus (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 väheni merkittävästi niillä potilailla, joita hoidettiin trastutsumabin ja paklitakselin yhdistelmähoidolla, verrattuna paklitakselilla yksinään hoidettuihin potilaisiin (21,8 % ja 45,7 %,  $p = 0,004$ ). Eteneminen keskushermostoon oli taas yleisempää trastutsumabilla ja paklitakselilla hoidetuilla potilailla verrattuna potilaisiin, joita hoidettiin paklitakselilla yksinään (12,6 % ja 6,5 %,  $p = 0,377$ ).

#### Varhaisen vaiheen rintasyöpä (adjuvanttihoito)

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

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

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

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

BCIRG-006-tutkimuksessa HER2-positiivinen varhaisen vaiheen rintasyöpä rajattiin määritelmällisesti joko imusolmukestatukseltaan positiivisiin potilaisiin tai imusolmukestatukseltaan negatiivisiin korkean riskin potilaisiin (ei tautia (pN0) imusolmukkeessa ja vähintään yksi seuraavista tekijöistä: kasvaimen koko vähintään 2 cm, estrogeeni- ja progesteronireseptorin negatiivinen, histologinen ja/tai tuman erilaistumisaste 2–3, tai ikä alle 35 vuotta).

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

Taulukko 6 Tehoa koskevat tulokset tutkimuksesta BO16348

Parametri	Mediaaniseuranta-aika 12 kuukautta*		Mediaaniseuranta-aika 8 vuotta**	
	Seuranta N = 1693	Trastutsumabi- hoito yhden vuoden ajan N = 1693	Seuranta N = 1697***	Trastutsumabi- hoito yhden vuoden ajan N = 1702***
Tautivapaa elinaika				
- potilaat, joilla oli tapahtuma	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- potilaat, joilla ei ollut tapahtumaa	1474 (87,1 %)	1 566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
P-arvo vs. seurantaryhmä	< 0,0001		< 0,0001	
Riskitiheyksien suhde vs. seurantaryhmä	0,54		0,76	
Taudin uusiutumismetastasoitumista				
- potilaat, joilla oli tapahtuma	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- potilaat, joilla ei ollut tapahtumaa	1485 (87,7 %)	1 580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
P-arvo vs. seurantaryhmä	< 0,0001		< 0,0001	
Riskitiheyksien suhde vs. seurantaryhmä	0,51		0,73	
Elinaika ilman taudin metastasoitumista				
- potilaat, joilla oli tapahtuma	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- potilaat, joilla ei ollut tapahtumaa	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
P-arvo vs. seurantaryhmä	< 0,0001		< 0,0001	
Riskitiheyksien suhde vs. seurantaryhmä	0,50		0,76	
Kokonaiselinaika (kuolema)				
- potilaat, joilla oli tapahtuma	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- potilaat, joilla ei ollut tapahtumaa	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
P-arvo vs. seurantaryhmä	0,24		0,0005	
Riskitiheyksien suhde vs. seurantaryhmä	0,75		0,76	

\* Toinen ensisijainen päätetapahtuma (tautivapaa elinaika) yhden vuoden hoidossa verrattuna seurantaryhmään vastasi ennalta määritettyä tilastollista raja-arvoa.

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

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

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

Loppuanalyysi tehtiin kahdeksan vuoden mediaaniseuranta-ajan jälkeen. Analyysin mukaan yhden vuoden kestävä trastutsumabi-hoitoon liittyy 24 %:n riskin pienenemä seurantaryhmään verrattuna (riskiteheyksien suhde = 0,76, 95 %:n luottamusväli 0,67–0,86). Tämä tarkoittaa 6,4 prosenttiyksikön absoluuttista hyötyä yhden vuoden ajan trastutsumabi-hoitoa saaneen ryhmän hyväksi kahdeksan vuoden tautivapaan elinajan suhteen.

Loppuanalyysissa trastutsumabi-hoidon pidentäminen kahteen vuoteen ei tuonut lisähyötyä yhden vuoden kestäneeseen hoitoon verrattuna [tautivapaata elinaikaa koskeva riskiteheyksien suhde hoitoaikeen mukaisessa (intent to treat, ITT) populaatioissa kahden vuoden ja yhden vuoden tutkimushaaroissa = 0,99 (95 %:n luottamusväli: 0,87–1,13), p-arvo = 0,90 ja riskiteheyksien suhde 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.

Dokсорubisiinia ja syklofosfamidia annosteltiin samanaikaisesti seuraavasti:

- laskimonsisäinen dokсорubisiini – bolusannos 60 mg/m<sup>2</sup> 3 viikon välein 4 sykliä.
- laskimonsisäinen syklofosfamidi – 600 mg/m<sup>2</sup> 30 minuuttia kestäväenä infuusiona 3 viikon välein 4 sykliä.

Paklitakselia annosteltiin yhdessä trastutsumabin kanssa seuraavasti:

- laskimonsisäinen paklitakseli – 80 mg/m<sup>2</sup> jatkuvana infuusiona laskimoon kerran viikossa 12 viikon ajan
- tai
- laskimonsisäinen paklitakseli – 175 mg/m<sup>2</sup> jatkuvana infuusiona laskimoon 3 viikon välein 4 sykliä (annostelu syklin 1. päivänä).

Yhteenveto tutkimuksien NSABP B-31 ja NCCTG N9831 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)	Riskitiheyksien suhde vs. AC→P (95 % CI) p-arvo
Tautivapaa elinaika Potilaita, joilla oli tapahtuma (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39–0,59) p < 0,0001
Etäpesäkkeinen uusiutuminen Potilaita, joilla oli tapahtuma	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37–0,60) p < 0,0001
Kuolema (OS-tapahtuma) Potilaita, joilla oli tapahtuma	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 uusiutumisriski aleni 52 %, kun trastutsumabi annosteltiin yhdessä paklitakseli-solunsalpaajahoidon kanssa. Riskitiheyksien suhde (HR) tarkoittaa 11,8 prosenttiyksikön (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 uudelleen lopullisen tautivapaan elinaikahyödyn suuruuden. Huolimatta potilaiden siirtymisestä kontrollihaarasta trastutsumabi-haaraan trastutsumabin lisääminen paklitakseli-solunsalpaajahoitoon alensi taudin uusiutumisriskiä 52 %. Trastutsumabin lisääminen paklitakseli-solunsalpaajahoitoon alensi myös kuolemanriskiä 37 %:lla.

Kokonaiselinajan ennalta suunniteltu loppuanalyysi tutkimuksien NSABP B-31 ja NCCTG N9831 yhteisanalyysistä tehtiin, kun 707 potilasta oli kuollut (AC→PH-haaran mediaaniseuranta-aika 8,3 vuotta). AC→PH-hoito pidensi kokonaiselinaikaa tilastollisesti merkitsevästi verrattuna AC→P-hoitoon (ositettu riskitiheyksien suhde [HR] = 0,64; 95 %:n luottamusväli [0,55–0,74]; log-rank-testin p-arvo < 0,0001). Eloissaololuukuksi 8 vuoden kohdalla 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	Riskitiheyksien suhde vs. AC→P (95 % CI)
Kuolema (OS-tapahtuma): Potilaita, joilla oli tapahtuma (%)	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 yhteisanalyysissa todetun kokonaiselinajan loppuanalyysin ajankohtana. Tautivapaan elinajan analyysin päivitetyissä tuloksissa (ositettu riskitiheyksien suhde [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 trastutsumabi-hoitoon. AC→PH-haaran tautivapaaksi elossaololuukuksi arvioitiin 8 vuoden kohdalla 77,2 % (95 %:n luottamusväli: 75,4–79,1), jolloin absoluuttinen hyöty AC→P-haaraan verrattuna oli

11,8 %.

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

Dosetakselia annosteltiin seuraavasti:

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

joita seurasi

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

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

Tutkimuksen BCIRG-006 tehoa mittaavat tulokset ovat taulukoissa 9 ja 10. Mediaaniseuranta-aika oli 2,9 vuotta AC→D-haarassa ja 3,0 vuotta AC→DH-haarassa ja DcarbH-haarassa.

Taulukko 9 Yhteenveto BCIR-G006-tutkimuksen tehoa mittaavista tuloksista AC→D- ja AC→DH-haarojen välillä

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

AC→D = doksorubisiini + syklofosfamidi, jonka jälkeen dosetakseli;

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

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

<b>Parametri</b>	<b>AC→D (n = 1073)</b>	<b>DcarbH (n = 1074)</b>	<b>Riskitiheyksien suhde vs. AC→D (95 % CI)</b>
Tautivapaa elinaika Potilaita, joilla oli tapahtuma	195	145	0,67 (0,54–0,83) p = 0,0003
Etäpesäkkeinen uusiutuminen Potilaita, joilla oli tapahtuma	144	103	0,65 (0,50–0,84) p = 0,0008
Kuolema (OS-tapahtuma) Potilaita, 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 riskiteheyksien suhde tarkoittaa 5,8 prosenttiyksikön (86,7 % versus 80,9 %) absoluuttista hyötyä AC→DH (trastutsumabi) -haarassa ja 4,6 prosenttiyksikön (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  $\leq 90$  (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 kliinisten tutkimusten NSABP B-31 / NCCTG N9831\* ja BCIRG-006 yhteisanalyysin tietosarjoista tehtiin eksploratiivinen *post-hoc*-analyysi, jossa yhdistettiin tautivapaan elinajan (DFS) tapahtumat ja oireiset sydäntapahtumat. Yhteenvedo tuloksista on taulukossa 11:

Taulukko 11 Eksploratiivinen *post-hoc*-analyysi kliinisten tutkimusten NSABP B-31 / NCCTG N9831\* ja BCIRG-006 yhteisanalyysistä, jossa yhdistettiin tautivapaa elinajan (DFS) tapahtumat ja oireiset sydäntapahtumat

	<b>AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 ja NCCTG N9831)*</b>	<b>AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG-006)</b>	<b>DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG-006)</b>
Ensisijainen tehoanalyysi DFS:n riskiteheyksien suhde (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 riskiteheyksien suhde (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
Eksploratiivinen <i>post-hoc</i> - analyysi DFS:stä ja oireisista sydäntapahtumista Pitkäaikaisseuranta** Riskiteheyksien suhde (95 %:n luottamusväli, CI)	0,67 (0,60–0,75)	0,77 (0,66–0,90)	0,77 (0,66–0,90)

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

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

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

### Varhaisen vaiheen rintasyöpä (neoadjuvantti-adjuvanttihoito)

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

Satunnaistetun monikeskustutkimuksen MO16432 neoadjuvantti-adjuvanttihoitoasetelmassa tutkittiin trastutsumabin kliinistä tehoa samanaikaisesti annosteltavan neoadjuvanttihoiton kanssa

(antrasykliinin ja taksaanin), mitä seurasi trastutsumabi-adjuvanttihoito jopa 1 vuoden ajan. Tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli vastadiagnosoitu paikallisesti levinnyt (asteen III) tai tulehduksellinen varhaisen vaiheen rintasyöpä. Potilaat, joilla oli HER2+ -kasvain, satunnaistettiin saamaan joko neoadjuvanttisolunsalpaajahoitoa yhdessä neoadjuvantti-adjuvanttina annetun trastutsumabin kanssa tai pelkästään neoadjuvanttisolunsalpaajahoitoa.

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

- doksorubisiinia 60 mg/m<sup>2</sup> ja paklitakselia 150 mg/m<sup>2</sup> 3 viikon välein 3 sykliä,

mitä seurasi

- paklitakselia 175 mg/m<sup>2</sup> 3 viikon välein 4 sykliä,

mitä seurasi

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

mitä seurasi leikkauksen jälkeen

- trastutsumabi-adjuvanttihoitoon lisäjaksoja (niin että hoidon kokonaiskestoksi tuli 1 vuotta).

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

Taulukko 12 Tutkimuksen MO16432 tehoa mittaavat tulokset

Parametri	Solunsalpaaja + trastutsumabi (n = 115)	Pelkkä solunsalpaaja (n = 116)	
Tapahtumavapaa elinaika Potilaita, joilla oli tapahtuma	46	59	Riskiteheyksien suhde (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	Riskiteheyksien suhde (95 %:n luottamusväli) 0,59 (0,35–1,02) p = 0,0555

\*määritelmä: invasiivista syöpää ei esiintynyt rinnan eikä kainalon imusolmukkeissa

Kolmen vuoden tapahtumavapaan elinajan suhteen absoluuttinen hyöty oli 13 prosenttiyksikköä (65 % versus 52 %) suurempi trastutsumabi-haarassa.

### Metastasoitunut mahasyöpä

Yhdistettynä solunsalpaajahoitoon trastutsumabia on tutkittu yhdessä satunnaistetussa, avoimessa faasi III:n tutkimuksessa (ToGA, BO18255) ja verrattu pelkkään solunsalpaajahoitoon.

Solunsalpaaja annosteltiin seuraavasti:

- kapesitabiinia 1000 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>/pv jatkuvana infuusiona laskimoon 5 päivää 3 viikon sykleinä 6 syklin ajan (1. päivästä 5. päivään jokaisessa syklissä).

Kumpikin annosteltiin sisplatiinin kanssa seuraavasti:

- sisplatiinia 80 mg/m<sup>2</sup> 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
Etenemisvapaa 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 <sup>a</sup> (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

<sup>a</sup> Kerroinsuhde

Tutkimukseen valittiin potilaita, joilla oli aiemmin hoitamaton ei-leikattavissa oleva HER2-positiivinen paikallisesti levinnyt tai uusiutunut ja/tai metastasoitunut adenokarsinooma mahalaukussa tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma ja jotka eivät olleet soveltuvia kuratiiviseen hoitoon. Ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselinaika, joka määriteltiin aikana satunnaistamispäivästä kuolinpäivään sisältäen minkä tahansa syyn. Analyysihetkeen mennessä oli kuollut yhteensä 349 satunnaistettua potilasta, joista 182 potilasta (62,8 %) oli kontrollihaarassa ja 167 potilasta (56,8 %) oli hoitohaarassa. Pääosa kuolemista johtui perussairautena olevaan syöpään liittyvistä tapahtumista.

*Post-hoc*-alaryhmäanalyysi osoittaa, että positiiviset hoitohyödyt rajoittuvat HER2-proteiinia (IHC2+/FISH+ tai IHC3+) voimakkaasti yli-ilmentäviin kohdekasvaimiin. FP- ja FP+H-hoitoryhmien vertailussa kokonaiselinaika (mediaani) voimakkaasti yli-ilmentävässä HER2-haarassa 11,8 kk vs. 16 kk, riskitiheyksien suhde 0,65 (95 %:n luottamusväli 0,51–0,83) ja etenemisvapaa elinaika (mediaani) 5,5 kk vs. 7,6 kk, riskitiheyksien suhde 0,64 (95 %:n luottamusväli 0,51–0,79). Kokonaiselinaikan osalta riskitiheyksien suhde 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 eksploratiivinen alaryhmäanalyysi. Trastutsumabin antama kokonaiselinaikahyöty ei ollut ilmeinen potilailla, joilla oli lähtötilanteessa ECOG PS 2 [riskitiheyksien suhde 0,96 (95 %:n luottamusväli 0,51–1,79)], ei-mitattavissa oleva tauti [riskitiheyksien suhde 1,78 (95 %:n luottamusväli 0,87–3,66)] ja paikallisesti levinnyt tauti [riskitiheyksien suhde 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 pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Trastutsumabin farmakokinetiikkaa tutkittiin populaatiofarmakokineettisen mallin analyysin avulla 18:n faasin I, II ja III tutkimuksessa trastutsumabia laskimoon saaneen 1582 tutkittavan yhdistetyistä tiedoista, joissa oli mukana HER2-positiivista metastasoitunutta rintasyöpää, varhaisen vaiheen rintasyöpää tai pitkälle edennyttä mahasyöpää sairastaneita potilaita ja potilaita, joilla oli muuntotyypisiä kasvaimia, sekä terveitä vapaaehtoisia. Trastutsumabin pitoisuus-aikaprofiilia kuvasi kaksitilamalli, jossa eliminaatio tapahtui keskustilasta rinnakkain lineaarisesti ja epälineaarisesti. Epälineaarisen eliminaation vuoksi kokonaispuhdistuma lisääntyi pitoisuuden pienentyessä.

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 sairastaneiden potilaiden farmakokineettiset parametrit (esim. puhdistuma [CL], keskustilan tilavuus [ $V_c$ ]) ja populaation perusteella ennustettu vakaan tilan altistus ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$  ja AUC) olivat samankaltaiset. Lineaarinen puhdistuma oli metastasoitunutta rintasyöpää sairastaneilla potilailla 0,136 l/vrk, varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastaneilla potilailla 0,112 l/vrk ja pitkälle edennyttä mahasyöpää sairastaneilla potilailla 0,176 l/vrk. Metastasoitunutta rintasyöpää, varhaisen vaiheen rintasyöpää ja pitkälle edennyttä mahasyöpää sairastaneiden potilaiden epälineaarisen 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 sairastaneiden potilaiden keskustilan tilavuus oli 2,62 l ja pitkälle edennyttä mahasyöpää sairastaneiden potilaiden keskustilan tilavuus oli 3,63 l.

Trastutsumabi-altistukseen vaikuttaviksi tilastollisesti merkitseviksi kovariaateiksi tunnistettiin lopullisessa populaatiotfarmakokineettisessä mallissa primaarikasvaintyyppin lisäksi paino sekä seerumin aspartaattiaminotransferaasi- ja albumiinipitoisuus. Näiden kovariaattien vaikutuksen suuruus trastutsumabi-altistukseen viittaa siihen, että näillä kovariaateilla ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta trastutsumabi-pitoisuuksiin.

Metastasoitunutta rintasyöpää, varhaisen vaiheen rintasyöpää ja pitkälle edennyttä mahasyöpää sairastaneiden potilaiden populaation perusteella ennustetun farmakokineettisen altistuksen arvot (mediaani ja 5.–95. persentiilit) ja farmakokineettiset arvot kliinisesti merkityksellisten 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 sairastaneiden potilaiden populaation perusteella ennustetut hoitosyklin 1 farmakokineettiset altistusarvot (mediaani ja 5.–95. persentiilit)

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

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

<b>Hoito</b>	<b>Primaari-kasvaintyyppi</b>	<b>N</b>	<b>C<sub>min,ss</sub>*</b> <b>(mikrog/ml)</b>	<b>C<sub>max,ss</sub>**</b> <b>(mikrog/ml)</b>	<b>AUC<sub>ss, 0-21vrk</sub></b> <b>(mikrog.vrk/ml)</b>	<b>Aika vakaaseen tilaan***</b> <b>(viikkoa)</b>
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<sub>min,ss</sub> = vakaan tilan C<sub>min</sub>

\*\* C<sub>max,ss</sub> = vakaan tilan C<sub>max</sub>

\*\*\* aika 90 %:iin vakaasta tilasta

Taulukko 16 Trastutsumabia laskimoon saaneiden metastasoitunutta rintasyöpää, varhaisen vaiheen rintasyöpää ja pitkälle edennyttä mahasyöpää sairastaneiden potilaiden populaation perusteella ennustetut vakaan tilan farmakokineettisten parametrien arvot

<b>Hoito</b>	<b>Primaari-kasvaintyyppi</b>	<b>N</b>	<b>Kokonaispuhdistuman vaihteluväli</b> <b>C<sub>max,ss</sub> – C<sub>min,ss</sub> (l/vrk)</b>	<b>t<sub>1/2</sub>-arvon vaihteluväli</b> <b>C<sub>max,ss</sub> – C<sub>min,ss</sub> (vrk)</b>
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 % populaation ennustetusta  $C_{\min,ss}$ -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, epälineaarinen puhdistuma oli nopeampi (pienempi  $K_m$ ) ( $P < 0,001$ ). Irronnut pinta-antigeeni ja ASAT-pitoisuus korreloivat keskenään, joten ASAT-pitoisuus saattaa osittain selittää irronneen pinta-antigeenin vaikutuksen puhdistumaan.

Irronneen HER2-pinta-antigeenin lähtöpitoisuus metastasoitunutta mahasyöpää sairastaneilla potilailla oli verrannollinen metastasoitunutta rintasyöpää ja varhaisen vaiheen rintasyöpää sairastaneiden potilaiden lähtöpitoisuuksiin eikä ilmeistä vaikutusta trastutsumabin puhdistumaan ollut nähtävissä.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Pisimmillään kuusi kuukautta kestäneissä toksisuustutkimuksissa ei saatu näyttöä akuutista tai toistuvaan antoon liittyvästä toksisuudesta. Lisääntymiseen liittyvää toksisuutta ei myöskään todettu tutkimuksissa, joissa selvitettiin teratogeenisuutta, vaikutuksia naaraan fertiliteettiin ja toksisuutta tiineyden loppuvaiheessa / aineen siirtymistä istukan läpi. Trastutsumabi ei ole genotoksinen.

Trastutsumabin karsinogeenisen potentiaalin selvittämiseksi ei ole tehty pitkäaikaistutkimuksia eläimillä. Aineen mahdollisia vaikutuksia miesten fertiliteettiin ei myöskään ole tutkittu.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

L-histidiinihydrokloridimonohydraatti  
L-histidiini  
sakkaroosi  
polysorbaatti 20 (E432)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

Ei saa laimentaa glukoosiliuoksilla.

### **6.3 Kesto aika**

#### Avaamaton injektio pullo

4 vuotta.

#### Aseptinen liuottaminen ja laimentaminen

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



9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella aseptisesti laimennetut Trazimera-liuokset laskimoinfuusioon säilyvät fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiileina enintään 30 vuorokautta 2 °C–8 °C:ssa ja 24 tuntia alle 30 °C:ssa polyvinylikloridi-, polyeteeni-, polypropeeni- tai etyleenivinyliasetaatipusseissa tai lasisissa infuusiopulloissa.

Mikrobiologiselta kannalta katsottuna liuotettu infuusiokuiva-aine ja valmis Trazimera-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).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Avaamattomia Trazimera-injektiopulloja voi säilyttää alle 30 °C:ssa yhden 3 kuukauden ajanjakson ajan. Jääkaappisäilytyksestä poiston jälkeen Trazimera-valmistetta ei saa laittaa takaisin jääkaappisäilytykseen. Hävitä Trazimera tämän 3 kuukauden jakson päätyttyä tai injektiopulloon merkittyyn viimeiseen käyttöpäivämäärään mennessä sen mukaan, kumpi näistä on ensin. Merkitse ”Hävitä viimeistään” -päivämäärä kotelossa sille varattuun kohtaan.

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

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Trazimera 150 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi 15 ml:n kirkas, lasinen (tyyppi I) injektiopullo, jossa on fluororesiinikalvolla laminoitu butyylikumitulppa, sisältää 150 mg trastutsumabia.

Yksi kotelo sisältää yhden injektiopullon.

Trazimera 420 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi 30 ml:n kirkas, lasinen (tyyppi I) injektiopullo, jossa on fluororesiinikalvolla laminoitu butyylikumitulppa, sisältää 420 mg trastutsumabia.

Yksi kotelo sisältää yhden injektiopullon.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

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

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

Aseptinen käyttökuntoon saattaminen, käsittely ja säilytys

Infuusion käyttökuntoon saattamisessa on noudatettava aseptista toimintatapaa.

- Käyttökuntoon saattaminen on tehtävä aseptisissä olosuhteissa. Koulutettu henkilökunta saattaa infuusion käyttökuntoon hyvien toimintatapojen mukaisesti, etenkin parenteraalisesti annettavien valmisteiden aseptista käsittelyä koskevien ohjeiden mukaisesti.

- Käyttökuntoon saattaminen on tehtävä laminaarivirtauskaapissa tai biologisessa suojakaapissa laskimoon annettavien lääkeaineiden turvallista käsittelyä koskevien tavanomaisten varotoimien mukaisesti.
- Käyttökuntoon saatettua laskimoon annettavaa infuusioliuosta säilytetään asianmukaisesti, jotta varmistetaan aseptisten olosuhteiden säilyminen.

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

Käyttökuntoon saatettua liuosta ei saa pakastaa.

#### Trazimera 150 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Asianmukaista aseptista tekniikkaa on käytettävä. Jokaisen Trazimera 150 mg -injektiopullon sisältö saatetaan käyttökuntoon 7,2 ml:lla steriiliä injektioneiteisiin käytettävää vettä (ei sisälly pakkaukseen). Muiden liuottimien käyttöä käyttökuntoon saattamisessa on vältettävä.

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

#### Trazimera 420 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Asianmukaista aseptista tekniikkaa on käytettävä. Jokaisen Trazimera 420 mg -injektiopullon sisältö saatetaan käyttökuntoon 20 ml:lla steriiliä injektioneiteisiin käytettävää vettä (ei sisälly pakkaukseen). Muiden liuottimien käyttöä käyttökuntoon saattamisessa on vältettävä.

Näin saadaan 20,6 ml kerta-annokseen soveltuvaa liuosta, joka sisältää trastutsumabia noin 21 mg/ml ja jonka pH on noin 6,0. Viiden prosentin ylitäyttö varmistaa, että ilmoitettu 420 mg:n annos saadaan vedettyä jokaisesta injektiopullosta.

Trazimera-injektiopullo		Steriilin injektioneiteisiin 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 käyttökuntoon saattamiseen

- 1) Käytä steriiliä ruiskua ja injisoi hitaasti asianmukainen tilavuus (ks. edellä) steriiliä injektioneiteisiin käytettävää vettä kylmäkuivattua Trazimera-valmistetta sisältävään injektiopulloon. Suuntaa vesisuihku kylmäkuivattuun jauhekakkuun.
- 2) Pyöritä injektiopulloa varovaisesti käyttökuntoon saattamisen edistämiseksi. **ÄLÄ RAVISTELE!**

Pieni vaahtoaminen käyttökuntoon saattamisen yhteydessä ei ole poikkeuksellista. Anna injektiopullon seistä rauhassa noin 5 minuuttia. Käyttökuntoon saatettu Trazimera on väritön tai vaaleanrusehtavan keltainen, läpinäkyvä liuos, jossa ei saa olla näkyviä hiukkasia.

Tarvittava liuostilavuus lasketaan seuraavasti:

- Aloitusannos 4 mg/kg trastutsumabia ja tämän jälkeinen viikoittainen ylläpitoannos 2 mg/kg trastutsumabia:

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

- Aloitusannos 8 mg/kg trastutsumabia ja tämän jälkeinen 3 viikon välein annettava ylläpitoannos 6 mg/kg trastutsumabia:

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

Tarvittava määrä liuosta vedetään injektiopullosta ja lisätään infuusiopussiin tai -pulloon, jossa on 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta. Älä käytä glukoosia sisältäviä liuoksia (ks. kohta 6.2). Liuosta sekoitetaan kääntelemällä pussia tai pulloa varovaisesti ylösalaisin, jotta vältetään liuoksen vaahtoamiselta.

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

Yhteensopimattomuutta Trazimera-valmisteen ja polyvinyylidikloridi-, polyeteeni-, polypropeeni- tai etyleenivinyylisetaattipussien tai lasisten infuusiopullojen välillä ei ole havaittu.

Trazimera on tarkoitettu vain kertakäyttöön, koska se ei sisällä säilytysainetta. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/18/1295/001  
EU/1/18/1295/002

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 26. heinäkuuta 2018

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.2.2020

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