

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ogivri 150 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Ogivri 420 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Ogivri 150 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Et hætteglas indeholder 150 mg trastuzumab, et humaniseret IgG1 monoklonalt antistof, produceret af cellekultursuspension fra pattedyr (ovarier fra kinesisk hamster) og oprenset ved affinitets- og ionbytningsskromatografi herunder specifikke virale inaktiverings- og oprensningsprocedurer.

Ogivri 420 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Et hætteglas indeholder 420 mg trastuzumab, et humaniseret IgG1 monoklonalt antistof, produceret af cellekultursuspension fra pattedyr (ovarier fra kinesisk hamster) og oprenset ved affinitets- og ionbytningsskromatografi herunder specifikke virale inaktiverings- og oprensningsprocedurer.

Den rekonstituerede Ogivri-opløsning indeholder 21 mg/ml trastuzumab.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert 150 mg hætteglas indeholder 115,2 mg sorbitol (E420).
Hvert 420 mg hætteglas indeholder 322,6 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).

Hvidt til svagt gult frysetørret pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Brystkræft

Metastatisk brystkræft

Ogivri er indiceret til behandling af voksne patienter med HER2-positiv metastatisk brystkræft:

- som enkeltstofbehandling til behandling af de patienter, som har fået mindst to kemoterapieregimer for deres metastatiske sygdom. Tidligere kemoterapi skal have omfattet mindst et antracyclin og et taxan, medmindre patienterne er uegnede til disse behandlinger. Hormon-receptor-positiv patienter må heller ikke have responderet på hormonbehandling, medmindre patienterne er uegnede til behandlingen.
- i kombination med paclitaxel til behandling af de patienter, som ikke har fået kemoterapi for deres metastatiske sygdom og som ikke er egnede til behandling med et antracyclin.

- i kombination med docetaxel til behandling af de patienter, som ikke har fået kemoterapi for deres metastatiske sygdom.
- i kombination med en aromatasehæmmer til behandling af postmenopausale patienter med hormon-receptor-positiv metastatisk brystkræft, der ikke tidligere er blevet behandlet med trastuzumab.

Tidlig brystkræft

Ogivri er indiceret til behandling af voksne patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft:

- efter operation, kemoterapi (neoadjuverende eller adjuverende) og strålebehandling (hvis indiceret) (se pkt. 5.1).
- i kombination med paclitaxel eller docetaxel efter adjuverende kemoterapi med doxorubicin og cyclophosphamid.
- i kombination med adjuverende kemoterapi bestående af docetaxel og carboplatin.
- i kombination med neoadjuverende kemoterapi efterfulgt af adjuverende Ogivri-behandling for lokalt avanceret (herunder inflammatorisk) sygdom eller tumorer > 2 cm i diameter (se pkt. 4.4 og 5.1).

Ogivri bør kun bruges til patienter med metastatisk eller tidlig brystkræft, som enten har tumorer med overekspression af HER2 eller amplifikation af HER2-genet, bestemt ved en præcis og valideret analyse (se pkt. 4.4 og 5.1).

Metastatisk ventrikelkræft

Ogivri er, i kombination med capecitabin eller 5-fluoruracil og cisplatin, indiceret til behandling af voksne patienter med HER2-positivt metastatisk adenokarcinom i ventriklen eller den gastro-øsofageale overgang, som ikke tidligere har fået anticancer-behandling for deres metastatiske sygdom.

Ogivri bør kun bruges til patienter med metastatisk ventrikelkræft, som har tumorer med overekspression af HER2 defineret ved IHC2+ og et bekræftende SISH- eller FISH-resultat, alternativt ved et IHC3+ resultat. Præcise og validerede analysemetoder bør anvendes (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Det er obligatorisk at teste for HER2, før behandling påbegyndes (se pkt. 4.4 og 5.1). Behandling med trastuzumab må kun påbegyndes af en læge med erfaring i administration af cytotoxisk kemoterapi (se pkt. 4.4) og må kun administreres af sundhedspersonale.

Ogivri intravenøs formulering er ikke beregnet til subkutan administration og må kun administreres ved intravenøs infusion.

Hvis en anden administrationsvej er nødvendig, skal der anvendes andre trastuzumab-produkter, der tilbyder en sådan mulighed.

For at forebygge fejlmedicinering er det vigtigt at kontrollere hætteglassets etiket for at sikre, at det lægemiddel, der klargøres og administreres, er Ogivri (trastuzumab) og ikke et andet lægemiddel, der indeholder trastuzumab (eksempelvis trastuzumabemtansin eller trastuzumab deruxtecán)..

Dosering

Metastatisk brystkræft

3-ugers doseringsregime

Den anbefalede initiale støddosis er 8 mg/kg legemsvægt. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis ved 3-ugers intervaller er 6 mg/kg legemsvægt og påbegyndes 3 uger efter støddosis.

Ugentligt doseringsregime

Den anbefalede initiale støddosis af trastuzumab er 4 mg/kg legemsvægt. Den anbefalede ugentlige vedligeholdelsesdosis af trastuzumab er 2 mg/kg legemsvægt og påbegyndes én uge efter støddosis.

Administration i kombination med paclitaxel eller docetaxel

I de pivotale studier (H0648g, M77001) blev paclitaxel eller docetaxel administreret dagen efter den første dosis trastuzumab (se dosis i produktresuméet for paclitaxel eller docetaxel) og umiddelbart efter administrationen af de efterfølgende doser af trastuzumab, hvis den forudgående dosis trastuzumab var veltolereret.

Administration i kombination med en aromatasehæmmer

I det pivotale studie (BO16216) blev trastuzumab og anastrozol administreret fra dag 1. Der var ingen tidsmæssige restriktioner for administrationen af trastuzumab og anastrozol (se dosis i produktresuméet for anastrozol eller andre aromatasehæmmere).

Tidlig brystkræft

3-ugers og ugentligt doseringsregime

I et 3 ugers doseringsregime er den anbefalede initiale støddosis af trastuzumab 8 mg/kg legemsvægt. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis af trastuzumab ved 3-ugers intervaller er 6 mg/kg legemsvægt og den påbegyndes 3 uger efter støddosis.

I et ugentligt doseringsregime er den initiale støddosis 4 mg/kg efterfulgt af 2 mg/kg hver uge samtidig med paclitaxel efter kemoterapi med doxorubicin og cyclophosphamid.

Se pkt. 5.1 for dosering ved kombinationskemoterapi.

Metastatisk ventrikelkræft

3-ugers doseringsregime

Den anbefalede initiale støddosis er 8 mg/kg legemsvægt. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis ved 3-ugers intervaller er 6 mg/kg legemsvægt og påbegyndes 3 uger efter støddosis.

Brystkræft og ventrikelkræft

Behandlingsvarighed

Patienter med metastatisk brystkræft eller metastatisk ventrikelkræft bør behandles med trastuzumab, indtil sygdommen progredierer.

Patienter med tidlig brystkræft bør behandles med trastuzumab i 1 år, eller indtil sygdommen recidiverer afhængigt af, hvad der forekommer først; forlængelse af behandling af tidlig brystkræft udover et år anbefales ikke (se pkt. 5.1).

Dosisreduktion

Trastuzumab-dosis blev ikke reduceret i de kliniske studier. Patienterne kan fortsætte behandlingen i perioder med reversibel, kemoterapi-induceret myelosuppression, men de skal monitoreres omhyggeligt for komplikationer relateret til neutropeni i denne periode. Se produktresuméet for paclitaxel, docetaxel eller aromatasehæmmer for information om reduktion af dosis eller udsættelse af behandlingen.

Hvis venstre ventrikel ejektionsfraktions (LVEF)-procent falder ≥ 10 point fra baseline OG til under 50 %, skal behandlingen afbrydes, og LVEF-vurdering gentages inden for ca. 3 uger. Hvis LVEF ikke er forbedret eller er faldet yderligere, eller hvis der er udviklet symptomatisk kongestiv hjerteinsufficiens, bør seponering af trastuzumab kraftigt overvejes, medmindre behandlingsfordelene for den enkelte patient vurderes at opveje risici. Sådanne patienter bør henvises til en kardiolog med henblik på vurdering og opfølgning.

Manglende doser

Hvis patienten undlader en dosis af trastuzumab i en uge eller mindre, bør den sædvanlige vedligeholdelsesdosis (ugentligt doseringsregime: 2 mg/kg; 3-ugers doseringsregime: 6 mg/kg) administreres så hurtigt som muligt. Vent ikke indtil den næste planlagte serie. Efterfølgende vedligeholdelsesdoser bør administreres 7 eller 21 dage senere i henhold til henholdsvis ugentlige eller 3-ugers doseringsregimer.

Hvis patienten undlader en dosis af trastuzumab i mere end en uge, bør der administreres en ny støddosis af trastuzumab over ca. 90 minutter (ugentligt doseringsregime: 4 mg/kg; 3-ugers doseringsregime: 8 mg/kg) så hurtigt som muligt. Efterfølgende vedligeholdelsesdoser af trastuzumab (henholdsvis ugentligt doseringsregime: 2 mg/kg; 3-ugers doseringsregime: 6 mg/kg) bør administreres 7 eller 21 dage senere i henhold til henholdsvis ugentlige eller 3-ugers doseringsregimer.

Særlige populationer

Egentlige farmakokinetiske studier hos ældre og hos personer med nedsat nyre- eller leverfunktion er ikke udført. I en populationsfarmakokinetisk analyse er det vist, at alder og nedsat nyrefunktion ikke påvirker den systemiske clearance af trastuzumab.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende trastuzumab hos den pædiatriske population.

Administration

En støddosis af trastuzumab bør administreres som en 90 minutters intravenøs infusion. Den må ikke administreres som en intravenøs bolusdosis. Intravenøs infusion af trastuzumab bør administreres af sundhedspersonale, som er forberedt på at håndtere anafylaksi, og nødudstyr skal være tilgængeligt. Patienterne bør observeres for symptomer som feber og kulderystelser eller andre infusionsrelaterede symptomer i mindst 6 timer efter påbegyndelse af den første infusion og i 2 timer efter påbegyndelse af efterfølgende infusioner (se pkt. 4.4 og 4.8). Disse symptomer kan muligvis kontrolleres ved afbrydelse af infusionen eller ved at nedsætte infusionshastigheden. Infusionen kan genoptages, når symptomerne aftager.

Hvis den initiale støddosis er veltolereret, kan de efterfølgende doser administreres som en 30 minutters infusion.

Se pkt. 6.6 for instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof, murine proteiner, eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Svær hviledyspnø på grund af komplikationer fra avanceret malignitet eller med behov for supplerende ilt.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal navnet og batchnummeret på det administrerede præparat tydeligt registreres.

Testning for HER2 skal udføres på et speciallaboratorium, som kan sikre tilfredsstillende validering af testprocedurerne (se pkt. 5.1).

Der foreligger ingen tilgængelige data fra kliniske studier for genbehandling hos patienter, der tidligere har fået adjuverende behandling med trastuzumab.

Kardiel dysfunktion

Generelle overvejelser

Patienter, som behandles med trastuzumab, har en øget risiko for at udvikle kongestiv hjerteinsufficiens (New York Heart Association [NYHA] klasse II-IV) eller asymptomatisk kardiel dysfunktion. Disse bivirkninger er set hos patienter, som behandles med trastuzumab alene eller i kombination med paclitaxel eller docetaxel, specielt efter kemoterapi indeholdende antracyclin (doxorubicin eller epirubicin). Disse bivirkninger kan være moderate til alvorlige og har været dødelige i visse tilfælde (se pkt. 4.8). Herudover skal der udvises forsigtighed ved behandling af patienter med risikofaktorer for hjertesygdom f.eks. hypertension, dokumenteret koronararteriesygdom, kongestiv hjerteinsufficiens, LVEF < 55 %, ældre patienter.

Alle kandidater til behandling med trastuzumab, men specielt de som tidligere har fået antracycliner og cyclophosphamid (AC), skal have foretaget en kardiel vurdering ved baseline, inklusive anamnese og objektiv undersøgelse, elektrokardiogram (ekg), ekkokardiografi, og/eller MUGA-scanning eller magnetisk resonansscanning. Monitorering kan være en hjælp til at identificere patienter, som udvikler kardiel dysfunktion. I løbet af behandlingen skal den kardielle vurdering, som udføres ved baseline, gentages hver tredje måned, og efter seponering af behandlingen skal den kardielle vurdering gentages hver sjette måned indtil 24 måneder efter sidste administration af trastuzumab. Der skal foretages en grundig risk-benefit vurdering før det beslutes, om der skal behandles med trastuzumab.

Trastuzumab kan fortsat være i cirkulationen i op til 7 måneder efter ophør af Ogivri-behandlingen, baseret på populationsfarmakokinetiske analyser af alle tilgængelige data (se pkt. 5.2). Patienter, som får antracycliner efter ophør af trastuzumab-behandling, kan muligvis have øget risiko for kardiel dysfunktion. Antracyclin-baseret behandling bør så vidt muligt undgås i op til 7 måneder efter ophør af trastuzumab-behandlingen. Hvis antracycliner bruges, skal patientens kardielle funktion monitoreres omhyggeligt.

Formel kardiologisk vurdering bør overvejes hos patienter, hos hvem der er mistanke om kardiologisk sygdom efter baselinescreening. Hjertefunktionen bør monitoreres under behandlingen (f.eks. hver 12. uge) hos alle patienter. Monitorering kan være en hjælp til at identificere patienter, som udvikler kardiel dysfunktion. Patienter, som udvikler asymptomatisk kardiel dysfunktion, kan have gavn af hyppigere monitorering (f.eks. hver 6.-8. uge). Hvis patienten har vedvarende nedsat venstre ventrikelfunktion, men forbliver asymptomatisk, bør lægen overveje at seponere trastuzumab-behandlingen, hvis der ikke ses nogen klinisk fordel.

Sikkerheden ved fortsættelse eller genoptagelse af trastuzumab-behandling hos patienter, som oplever kardiel dysfunktion, er ikke undersøgt prospektivt. Ved et fald i LVEF-procenten på ≥ 10 point fra baseline OG til under 50 % bør behandlingen afbrydes, og en ny LVEF-måling udføres inden for ca. 3 uger. Hvis LVEF ikke er forbedret eller er faldet yderligere, eller hvis der er udviklet symptomatisk kongestiv hjerteinsufficiens, bør seponering af trastuzumab kraftigt overvejes, medmindre fordelene for den enkelte patient anses at opveje risiciene. Sådanne patienter bør henvises til en kardiolog med henblik på vurdering og opfølgning.

Symptomatisk hjertheinsufficiens opstået under behandling med trastuzumab bør behandles med standardbehandling af kongestiv hjertheinsufficiens. De fleste patienter, som udviklede kongestiv hjertheinsufficiens eller asymptomatisk kardiell dysfunktion i de pivotale studier, opnåede en bedring med standardbehandling af kongestiv hjertheinsufficiens bestående af en ACE-hæmmer eller angiotensin II receptor-antagonist og en betablokker. Størstedelen af patienterne med kardielle symptomer og evidens på en klinisk fordel af trastuzumab-behandling fortsatte behandlingen uden yderligere kliniske kardielle hændelser.

Metastatisk brystkræft

Trastuzumab og antracykliner bør ikke anvendes i kombination hos patienter med metastatisk brystkræft.

Patienter med metastatisk brystkræft, som tidligere har fået antracykliner, har også risiko for at udvikle kardiell dysfunktion ved trastuzumab-behandling, selvom risikoen er lavere end ved samtidig brug af trastuzumab og antracykliner.

Tidlig brystkræft

Hos patienter med tidlig brystkræft bør de kardiologiske vurderinger, som blev udført ved baseline, gentages hver 3. måned under behandlingen og hver 6. måned efter behandlingens ophør indtil 24 måneder efter sidste administration af trastuzumab. Yderligere monitorering anbefales hos patienter, som får antracyklin-baseret kemoterapi, og monitoreringen bør foregå årligt i op til 5 år efter sidste administration af trastuzumab eller længere, hvis kontinuerligt fald i LVEF observeres.

Patienter blev ekskluderet fra de pivotale studier med trastuzumab til adjuverende og neoadjuverende tidlig brystkræft, hvis de havde en anamnese med myokardieinfarkt, angina pectoris, der krævede medicinsk behandling, tidligere eller eksisterende kongestiv hjertheinsufficiens (NYHA-klasse II-IV), LVEF < 55 %, anden kardiomyopati, hjerterytmie, der kræver medicinsk behandling, klinisk signifikant hjerterklapsygdom, dårligt kontrolleret hypertension (hvis hypertensionen var kontrolleret på almindelig medicinsk behandling, kunne patienten få præparatet) og hæmodynamisk effektiv perikardie-effusion. Behandling kan derfor ikke anbefales hos disse patienter.

Adjuverende behandling

Trastuzumab og antracykliner bør ikke anvendes i kombination hos patienter, som får adjuverende behandling.

Hos patienter med tidlig brystkræft er der blevet observeret øget hyppighed af symptomatiske og asymptomatiske kardielle hændelser, når trastuzumab blev administreret efter antracyklin-baseret kemoterapi sammenlignet med administration af et ikke-antracyklin-baseret regime med docetaxel og carboplatin. Stigningen var mere markant, når trastuzumab blev administreret samtidig med taxaner, end når trastuzumab blev administreret sekventielt til taxaner. De fleste symptomatiske kardielle hændelser optrådte inden for de første 18 måneder, uanset hvilket regime der var blevet anvendt. I et af de 3 pivotale studier, hvor en median opfølgningstid på 5,5 år var tilgængelig (BCIRG 006), blev der observeret en kontinuerlig stigning i det samlede antal af symptomatiske kardielle hændelser eller LVEF-hændelser hos patienter, som fik trastuzumab administreret samtidig med et taxan efter antracyklinbehandling, på op til 2,37 %, sammenlignet med ca. 1 % i de to komparatorarme (antracyklin plus cyclophosphamid efterfulgt af taxan og taxan, carboplatin og trastuzumab).

Risikofaktorer for en kardiell hændelse blev identificeret i fire store adjuverende studier og inkluderede alder (> 50 år), lav LVEF (< 55 %) ved baseline før eller efter initiering af paclitaxel-behandling, fald i LVEF på 10-15 point samt tidligere eller samtidig brug af antihypertensiva. Risikoen for kardiell dysfunktion hos patienter, der fik trastuzumab efter afsluttet adjuverende kemoterapi, var associeret med en højere kumulativ antracyklin-dosis, givet før initiering af trastuzumab, og et body mass index (BMI) > 25 kg/m².

Neoadjuverende-adjuverende behandling

Hos patienter med tidlig brystkræft, som er egnede til neoadjuverende-adjuverende behandling, bør trastuzumab kun bruges samtidig med antracykliner hos kemoterapi-naive patienter og kun i regimer med lave antracyklindoser dvs. maksimale kumulative doser af doxorubicin 180 mg/m² eller epirubicin 360 mg/m².

Hvis patienterne er blevet behandlet samtidigt med et fuldt forløb af lavdosis-antracykliner og trastuzumab i et neoadjuverende behandlingsregime, bør yderligere cytotoksisk kemoterapi ikke gives efter operation. I andre situationer baseres beslutningen om behov for yderligere cytotoksisk kemoterapi på individuelle faktorer.

Erfaring med samtidig administration af trastuzumab og regimer med lavdosis-antracyklin er på nuværende tidspunkt begrænset til studiet MO16432.

I det pivotale studie MO16432 blev trastuzumab administreret samtidig med neoadjuverende kemoterapi, som indeholdt 3 serier med doxorubicin (kumulativ dosis 180 mg/m²).

Hyppigheden af symptomatisk kardiell dysfunktion var 1,7 % i trastuzumab-armen.

Den kliniske erfaring er begrænset hos patienter over 65 år.

Infusionsrelaterede reaktioner og overfølsomhed

Alvorlige infusionsrelaterede reaktioner, som er rapporteret efter infusion med trastuzumab, omfatter dyspnø, hypotension, hvæsende vejrtrækning, hypertension, bronkospasmer, supraventrikulær takyarytmi, nedsat iltmætning, anafylaksi, åndedrætsbesvær, urticaria og angioødem (se pkt. 4.8). Præmedicinering kan anvendes for at reducere risikoen for, at disse bivirkninger opstår. Størstedelen af disse hændelser forekommer under eller inden for 2,5 timer efter påbegyndelse af den første infusion. Hvis en infusionsreaktion indtræffer, skal infusionen af trastuzumab afbrydes, eller infusionshastigheden nedsættes, og patienten skal monitoreres, indtil alle observerede symptomer er forsvundet (se pkt. 4.2). Disse symptomer kan behandles med et analgetikum/antipyretikum såsom meperidin eller paracetamol eller et antihistamin såsom diphenhydramin. Størstedelen af patienterne oplevede, at symptomerne forsvandt, og fik efterfølgende flere infusioner med trastuzumab. Alvorlige reaktioner er blevet behandlet succesfuldt med understøttende behandling såsom ilt, beta-agonister og kortikosteroider. I sjældne tilfælde er disse reaktioner forbundet med et klinisk forløb, der kulminerer med letal udgang. Patienter, som oplever hviledyspnø på grund af komplikationer fra avanceret malignitet og co-morbiditet, har muligvis forhøjet risiko for letale infusionsreaktioner. Disse patienter bør derfor ikke behandles med trastuzumab (se pkt. 4.3).

En initial forbedring efterfulgt af klinisk forværring og forsinkede reaktioner med hurtig klinisk forværring er også blevet rapporteret. Dødsfald er forekommet inden for timer og op til en uge efter infusionen. I meget sjældne tilfælde har patienter oplevet frembrud af infusionssymptomer og pulmonale symptomer mere end 6 timer efter påbegyndelse af trastuzumab-infusionen. Patienter skal advares om muligheden for dette sene frembrud og instrueres i at kontakte deres læge, hvis disse symptomer forekommer.

Pulmonale hændelser

Efter markedsføringen er der rapporteret om alvorlige pulmonale bivirkninger ved anvendelse af trastuzumab (se pkt. 4.8). Disse bivirkninger har nogle gange haft letal udgang. Desuden er der rapporteret om tilfælde af interstitiel lungesygdom inklusive lungeinfiltrater, akut respiratorisk distress-syndrom, pneumoni, pneumonitis, pleuraeffusion, åndedrætsbesvær, akut lungeødem og respirationsinsufficiens. Risikofaktorer for interstitiel lungesygdom omfatter tidligere eller samtidig behandling med andre anti-neoplastiske stoffer, som er kendt for at være forbundet med interstitiel lungesygdom, såsom taxaner, gemcitabin og vinorelbin, og strålebehandling. Disse bivirkninger kan

optræde som en del af en infusionsrelateret reaktion eller med forsinket frembrud. Patienter, som oplever hviledyspnø på grund af komplikationer fra avanceret malignitet og co-morbiditet, har muligvis forhøjet risiko for pulmonale hændelser. Disse patienter bør derfor ikke behandles med trastuzumab (se pkt. 4.3). Der skal udvises forsigtighed ved pneumonitis specielt hos patienter, der samtidig bliver behandlet med taxaner.

Hjælpstoffer

Sorbitolindhold

Ogivri 150 mg indeholder 115,2 mg sorbitol i hvert hætteglas.

Ogivri 420 mg indeholder 322,6 mg sorbitol i hvert hætteglas.

Patienter med hereditær fructoseintolerans (HFI) bør ikke få dette lægemiddel, medmindre det er strengt nødvendigt.

Der skal optages en detaljeret anamnese for den enkelte patient med hensyn til HFI-symptomer, inden patienten får dette lægemiddel.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. Der er ikke observeret klinisk signifikante interaktioner mellem trastuzumab og de andre lægemidler, der blev anvendt samtidigt i de kliniske studier.

Trastuzumabs påvirkning af andre antineoplastiske stoffers farmakokinetik

Farmakokinetiske data fra studierne BO15935 og M77004 udført med kvinder med HER2-positiv metastatisk brystkræft tydede på, at eksponeringen for paclitaxel og doxorubicin (og deres hovedmetabolitter 6- α hydroxylpaclitaxel, POH og doxorubicinol, DOL) ikke blev ændret ved tilstedeværelse af trastuzumab (henholdsvis 8 mg/kg eller 4 mg/kg intravenøs støddosis efterfulgt af 6 mg/kg hver 3. uge eller 2 mg/kg intravenøst hver uge).

Trastuzumab kan dog øge den samlede eksponering for en af doxorubicins metabolitter (7-deoxy-13-dihydro-doxorubicinon, D7D). Den biologiske aktivitet af D7D og den kliniske betydning af øget eksponering for denne metabolit var uklar.

Data fra studie JP16003, et enkelt-arm-studie med trastuzumab (4 mg/kg intravenøs støddosis og 2 mg/kg intravenøst ugentligt) og docetaxel (60 mg/m² intravenøst) hos japanske kvinder med HER2-positiv metastatisk brystkræft, tydede på, at samtidig administration af trastuzumab ikke påvirkede docetaxels enkeltdosis-farmakokinetik. Studie JP19959, et substudie i BO18255 (ToGA), blev udført hos japanske mænd og kvinder med fremskreden ventrikelkræft for at undersøge capecitabins og cisplatin's farmakokinetik, når de blev anvendt med eller uden trastuzumab. Resultaterne af dette substudie tydede på, at eksponeringen for capecitabins biologisk aktive metabolitter (f.eks. 5-FU) ikke blev påvirket af samtidig anvendelse af cisplatin eller cisplatin plus trastuzumab. Capecitabin viste dog højere koncentrationer og længere halveringstid, når det blev kombineret med trastuzumab. Data tydede også på, at cisplatin's farmakokinetik ikke blev påvirket af samtidig anvendelse af capecitabin eller capecitabin plus trastuzumab.

Farmakokinetiske data fra studie H4613g/GO01305 hos patienter med metastatisk eller lokalt avanceret inoperabel HER2-positiv cancer tydede på, at trastuzumab ikke påvirkede carboplatin's farmakokinetik.

Antineoplastiske stoffers påvirkning af trastuzumabs farmakokinetik

Ved sammenligning af simulerede trastuzumab-serumkoncentrationer efter trastuzumab-monoterapi (4 mg/kg støddosis/2 mg/kg ugentligt intravenøst) og observerede serumkoncentrationer hos japanske

kvinder med HER2-positiv metastatisk brystkræft (studie JP16003) blev der ikke fundet evidens for, at samtidig administration af docetaxel påvirkede trastuzumabs farmakokinetik.

Sammenligning af farmakokinetiske resultater fra to fase II-studier (BO15935 og M77004) og et fase III-studie (H0648g), hvor patienter blev behandlet med trastuzumab og paclitaxel samtidigt, og 2 fase II-studier, hvor trastuzumab blev administreret som monoterapi (W016229 og MO16982) til kvinder med HER2-positiv metastatisk brystkræft, indikerer, at individuel og gennemsnitlig dalværdi af trastuzumab-serumkoncentration varierede inden for og imellem studier. Der var imidlertid ingen klar påvirkning af trastuzumabs farmakokinetik ved samtidig administration af paclitaxel. Sammenligning af trastuzumabs farmakokinetiske data fra studie M77004, hvor kvinder med HER2-positiv metastatisk brystkræft blev behandlet samtidigt med trastuzumab, paclitaxel og doxorubicin, med trastuzumabs farmakokinetiske data i studier, hvor trastuzumab blev administreret som monoterapi (H0649g) eller i kombination med antracykliner plus cyclophosphamid eller paclitaxel (studie H0648g), tydede på, at doxorubicin og paclitaxel ikke påvirker trastuzumabs farmakokinetik.

Farmakokinetiske data fra studie H4613g/GO01305 tydede på, at carboplatin ikke påvirkede trastuzumabs farmakokinetik.

Samtidig administration af anastrozol synes ikke at påvirke trastuzumabs farmakokinetik.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal rådes til at anvende sikker kontraception under behandlingen med trastuzumab og i 7 måneder efter afslutning af behandlingen (se pkt. 5.2).

Graviditet

Reproduktionsstudier er blevet udført på cynomolgusaber med doser, der er op til 25 gange højere end den humane ugentlige vedligeholdelsesdosis på 2 mg/kg intravenøst formuleret trastuzumab, og har ikke vist tegn på nedsat fertilitet eller skader på fostret. Det blev observeret, at trastuzumab trængte igennem placentabarrieren i den tidlige (dag 20-50 af drægtighedsperioden) og sene (dag 120-150 af drægtighedsperioden) føtale udviklingsperiode. Det vides ikke, om trastuzumab kan påvirke reproduktionskapaciteten. Da reproduktionsstudier på dyr ikke altid er prædiktive for mennesker, bør trastuzumab undgås under graviditet, med mindre den potentielle fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for fostret.

Efter markedsføringen er der blevet rapporteret tilfælde af føtal nyrevæksts nedsættelse og/eller nyrefunktionsnedsættelse i forbindelse med oligohydramnion hos gravide kvinder, der får trastuzumab. Nogle af tilfældene var forbundet med letal pulmonal hypoplasia hos fosteret. Kvinder, som bliver gravide, skal informeres om muligheden for, at fosteret kan tage skade. Hvis en gravid kvinde behandles med trastuzumab, eller hvis en patient bliver gravid under behandlingen med trastuzumab eller indenfor 7 måneder efter den sidste dosis trastuzumab, anbefales tæt monitorering af et tværfagligt hold.

Amning

Et studie udført på cynomolgusaber med doser, der er op til 25 gange højere end den humane ugentlige vedligeholdelsesdosis på 2 mg/kg intravenøst formuleret trastuzumab fra dag 120 til 150 af graviditeten, har vist, at trastuzumab udskilles i mælken efter fødslen. Eksponeringen med trastuzumab in utero og tilstedeværelsen af trastuzumab i serum hos spæde aber var ikke ledsaget af uønskede virkninger på vækst eller udvikling fra fødslen til 1-månedsalderen. Det er ukendt, om trastuzumab udskilles i human mælk. Da humant IgG udskilles i human mælk, og da den potentielle skade på spædbørn er ukendt, må kvinder ikke amme under behandling med trastuzumab og i de første 7 måneder efter sidste dosis.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ogivri påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8). Svimmelhed og døsighed kan forekomme ved behandling med Ogivir (se pkt. 4.8). Patienter, som oplever infusionsrelaterede symptomer (se pkt. 4.4), skal rådes til ikke at køre bil og betjene maskiner, før symptomerne er aftaget.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Kardiel dysfunktion, infusionsrelaterede reaktioner, hæmatotoksicitet (specielt neutropeni), infektioner og pulmonale bivirkninger er til dato blandt de mest alvorlige og/eller almindelige bivirkninger rapporteret ved anvendelse af trastuzumab (intravenøs og subkutan formulering).

Tabel over bivirkninger

I dette punkt er følgende kategorier for hyppighed blevet anvendt: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkningerne præsenteres efter faldende alvorlighed inden for hver hyppighedsgruppering.

Bivirkninger, som er blevet rapporteret i forbindelse med anvendelse af intravenøst trastuzumab alene eller i kombination med kemoterapi i pivotale kliniske studier og efter markedsføringen, er præsenteret i tabel 1.

Alle inkluderede termer er baseret på den højeste procent set i de pivotale kliniske studier. Termer rapporteret efter markedsføringen er ligeledes inkluderet i tabel 1.

Tabel 1. Bivirkninger rapporteret med intravenøs trastuzumab-monoterapi eller i kombination med kemoterapi i pivotale kliniske studier (N = 8386) samt efter markedsføring.

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion	Meget almindelig
	Nasopharyngitis	Meget almindelig
	Neutropenisk sepsis	Almindelig
	Cystitis	Almindelig
	Influenza	Almindelig
	Sinusitis	Almindelig
	Hudinfektion	Almindelig
	Rhinitis	Almindelig
	Infektion i øvre luftveje	Almindelig
	Urinvejsinfektion	Almindelig
	Pharyngitis	Almindelig
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Progression af malign neoplasma	Ikke kendt
	Neoplasma-progression	Ikke kendt
Blod og lymfesystem	Febril neutropeni	Meget almindelig
	Anæmi	Meget almindelig
	Neutropeni	Meget almindelig

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
	Nedsat antal hvide blodlegemer/ leukopeni	Meget almindelig
	Trombocytopeni	Meget almindelig
	Hypoprotrombinæmi	Ikke kendt
	Immun trombocytopeni	Ikke kendt
Immunsystemet	Overfølsomhed	Almindelig
	⁺ Anafylaktisk reaktion	Sjælden
	⁺ Anafylaktisk shock	Sjælden
Metabolisme og ernæring	Vægttab	Meget almindelig
	Anoreksi	Meget almindelig
	Tumorlyse syndrom	Ikke kendt
	Hyperkaliæmi	Ikke kendt
Psykiske forstyrrelser	Søvnløshed	Meget almindelig
	Angst	Almindelig
	Depression	Almindelig
Nervesystemet	¹ Tremor	Meget almindelig
	Svimmelhed	Meget almindelig
	Hovedpine	Meget almindelig
	Paræstesi	Meget almindelig
	Smagsforstyrrelser	Meget almindelig
	Perifer neuropati	Almindelig
	Hypertoni	Almindelig
	Døsighed	Almindelig
Øjne	Konjunktivitis	Meget almindelig
	Øget tåresekretion	Meget almindelig
	Tørre øjne	Almindelig
	Papilødem	Ikke kendt
	Retinal blødning	Ikke kendt
Øre og labyrint	Døvhed	Ikke almindelig
Hjerte	¹ Formindsket blodtryk	Meget almindelig
	¹ Forhøjet blodtryk	Meget almindelig
	¹ Uregelmæssigt hjerteslag	Meget almindelig
	¹ Hjerteflagren	Meget almindelig
	Nedsat ejektionsfraktion*	Meget almindelig
	⁺ Hjerteinsufficiens (kongestiv)	Almindelig
	⁺ Supraventrikulær takyarytmi	Almindelig
	Kardiomyopati	Almindelig
	¹ Hjertebanken	Almindelig
	Perikardial effusion	Ikke almindelig
	Kardiogent shock	Ikke kendt
	Galloperende rytme til stede	Ikke kendt
Vaskulære sygdomme	Hedeture	Meget almindelig
	⁺ ¹ Hypotension	Almindelig
	Vasodilatation	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	⁺ ¹ Dyspnø	Meget almindelig
	Hoste	Meget almindelig
	Epistaxis	Meget almindelig
	Rhinorrhoea	Meget almindelig
	⁺ Pneumoni	Almindelig
	Astma	Almindelig
	Lungesygdom	Almindelig
	⁺ Pleuraeffusion	Almindelig

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
	⁺ Hvæsende vejrtrækning	Ikke almindelig
	Pneumonitis	Ikke almindelig
	+Pulmonal fibrose	Ikke kendt
	⁺ Åndedrætsbesvær	Ikke kendt
	⁺ Respirationsinsufficiens	Ikke kendt
	⁺ Lungeinfiltrater	Ikke kendt
	⁺ Akut lungeødem	Ikke kendt
	⁺ Akut respiratorisk distress-syndrom	Ikke kendt
	⁺ Bronkospasmer	Ikke kendt
	⁺ Hypoksi	Ikke kendt
	⁺ Nedsat iltmætning	Ikke kendt
	Laryngeal ødem	Ikke kendt
	Ortopnø	Ikke kendt
	Lungeødem	Ikke kendt
	Interstitiel lungesygdom	Ikke kendt
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Meget almindelig
	Opkastning	Meget almindelig
	Kvalme	Meget almindelig
	¹ Opsvulmede læber	Meget almindelig
	Abdominale smerter	Meget almindelig
	Dyspepsi	Meget almindelig
	Obstipation	Meget almindelig
	Stomatitis	Meget almindelig
	Hæmorider	Almindelig
	Mundtørhed	Almindelig
Lever og galdeveje	Hepatocellulær skade	Almindelig
	Hepatitis	Almindelig
	Ømhed i leveren	Almindelig
	Gulsot	Sjælden
Hud og subkutane væv	Erytem	Meget almindelig
	Udslæt	Meget almindelig
	¹ Opsvulmet ansigt	Meget almindelig
	Alopeci	Meget almindelig
	Neglesygdomme	Meget almindelig
	Palmoplantart erythrodysæstesisyndrom	Meget almindelig
	Akne	Almindelig
	Tør hud	Almindelig
	Ekkymose	Almindelig
	Hyperhydrose	Almindelig
	Makulopapuløst udslæt	Almindelig
	Kløe	Almindelig
	Skøre negle	Almindelig
	Dermatitis	Almindelig
	Urticaria	Ikke almindelig
	Angioødem	Ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	Meget almindelig
	¹ Muskelstivhed	Meget almindelig
	Myalgi	Meget almindelig
	Artrit	Almindelig
	Rygsmarter	Almindelig
	Knoglesmerter	Almindelig

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
	Muskeltrækninger	Almindelig
	Nakkesmerter	Almindelig
	Ekstremitetssmerter	Almindelig
Nyrer og urinveje	Nyresygdomme	Almindelig
	Membranøs glomerulonefritis	Ikke kendt
	Glomerulonefropati	Ikke kendt
	Nyreinsufficiens	Ikke kendt
Graviditet, puerperium og den perinatale periode	Oligohydramnios	Ikke kendt
	Renal hypoplasia	Ikke kendt
	Pulmonal hypoplasia	Ikke kendt
Det reproduktive system og mammae	Brystinflammation/mastitis	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni	Meget almindelig
	Brystsmerter	Meget almindelig
	Kulderystelser	Meget almindelig
	Træthed	Meget almindelig
	Influenzalignende symptomer	Meget almindelig
	Infusionsrelateret reaktion	Meget almindelig
	Smerter	Meget almindelig
	Pyreksi	Meget almindelig
	Slimhindeinflammation	Meget almindelig
	Perifere ødemer	Meget almindelig
	Utilpashed	Almindelig
	Ødemer	Almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Kontusion	Almindelig

⁺ Angiver bivirkninger, som er blevet rapporteret i forbindelse med en letal udgang.

¹ Angiver bivirkninger, som er rapporteret i stor udstrækning i forbindelse med infusionsrelaterede reaktioner. Specifikke procenter for disse er ikke tilgængelige.

* Observeret ved kombinationsbehandling efter antracyklin og kombineret med taxaner.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Kardiel dysfunktion

Kongestiv hjerteinsufficiens (NYHA-klasse II-IV) er en almindelig bivirkning forbundet med anvendelse af trastuzumab og er blevet forbundet med letal udgang (se pkt. 4.4). Der er observeret tegn og symptomer på kardiel dysfunktion såsom dyspnø, ortopnø, tiltagende hoste, lungeødem, S3-galoprytme eller nedsat ventrikulær ejektionsfraktion hos patienter behandlet med trastuzumab (se pkt. 4.4).

I 3 pivotale kliniske studier, hvor adjuverende trastuzumab blev administreret i kombination med kemoterapi, var hyppigheden af kardiel dysfunktion af grad 3/4 (især symptomatisk kongestiv hjerteinsufficiens) tilsvarende hos patienter, der fik administreret kemoterapi alene (dvs. som ikke fik trastuzumab), som hos patienter, der fik trastuzumab sekventielt efter et taxan (0,3-0,4 %). Hyppigheden var højest hos patienter, der fik administreret trastuzumab samtidig med et taxan (2,0 %). Ved neoadjuverende behandling er erfaringen med samtidig administration af trastuzumab og et lav-dosis antracyklin-regime begrænset (se pkt. 4.4).

Når trastuzumab blev administreret efter afslutning af adjuverende kemoterapi, blev NYHA-klasse III-IV hjerteinsufficiens observeret hos 0,6 % af patienterne i 1-års armen efter en median opfølgning på 12 måneder. I studie BO16348 var incidensen af svær kongestiv hjerteinsufficiens (NYHA-klasse III og IV) efter 1 års trastuzumab-behandling 0,8 % efter en median opfølgning på 8 år, og hyppigheden af let symptomatisk og asymptomatisk dysfunktion af venstre ventrikel var 4,6 %.

Reversibiliteten af svær kongestiv hjersteinsufficiens (defineret som en sekvens på mindst to på hinanden følgende LVEF-værdier ≥ 50 % efter hændelsen) var evident hos 71,4 % af de trastuzumab-behandlede patienter. Reversibilitet af let symptomatisk og asymptomatisk dysfunktion af venstre ventrikel blev påvist hos 79,5 % af patienterne.

Ca. 17 % af de bivirkninger, der var relateret til kardiell dysfunktion, indtraf efter afslutning af trastuzumab-behandlingen.

I de pivotale metastatiske studier med intravenøst trastuzumab varierede incidensen af kardiell dysfunktion mellem 9 % og 12 %, når trastuzumab blev givet i kombination med paclitaxel sammenlignet med 1-4 %, når paclitaxel blev givet alene. Ved monoterapi var frekvensen 6-9 %. Den største hyppighed af kardiell dysfunktion blev set hos patienter, der fik trastuzumab samtidigt med antracyklin/cyclophosphamid (27 %), og var signifikant højere end ved antracyklin/cyclophosphamid alene (7-10 %). I et efterfølgende studie med prospektiv monitorering af hjertefunktionen var incidensen af symptomatisk kongestiv hjersteinsufficiens 2,2 % hos patienter, der fik trastuzumab og docetaxel, sammenlignet med 0 % hos patienter, der fik doxetaxel alene. Størstedelen af de patienter (79 %), der udviklede kardiell dysfunktion i disse studier, oplevede en forbedring på standardbehandling af kongestiv hjersteinsufficiens.

Infusionsreaktioner, allergilignende reaktioner og overfølsomhed

Det estimeres, at ca. 40 % af patienterne, som bliver behandlet med trastuzumab, vil opleve infusionsrelaterede reaktioner i en eller anden form. Størstedelen af infusionsrelaterede reaktioner er dog milde til moderate i styrke (NCI-CTC klassificeringssystem) og plejer at opstå tidligt i behandlingen, det vil sige under infusion nummer et, to og tre og formindskes i hyppighed ved efterfølgende infusioner. Reaktionerne omfatter kulderystelser, feber, dyspnø, hypotension, hvæsende vejrtrækning, bronkospasmer, takykardi, nedsat iltmætning, åndedrætsbesvær, udslæt, kvalme, opkastning og hovedpine (se pkt. 4.4). Hyppigheden af infusionsrelaterede reaktioner af alle grader varierede mellem studierne afhængigt af indikation og metode til dataindsamling og afhængigt af, om trastuzumab blev givet samtidig med kemoterapi eller som monoterapi.

Alvorlige anafylaktiske reaktioner, som kræver øjeblikkelig yderligere intervention, kan forekomme normalt under enten den første eller anden infusion af trastuzumab (se pkt 4.4) og er blevet forbundet med letal udgang.

Der er observeret anafylaktoide reaktioner i enkeltstående tilfælde.

Hæmatotoksicitet

Febril neutropeni, leukopeni, anæmi, trombocytopeni og neutropeni forekom med hyppigheden ”meget almindelig”. Hyppigheden af hypoprotrombinæmi er ikke kendt. Risikoen for neutropeni kan være let forhøjet, når trastuzumab administreres med docetaxel efter antracyklinbehandling.

Pulmonale bivirkninger

Alvorlige pulmonale bivirkninger forekommer i forbindelse med anvendelse af trastuzumab og er blevet forbundet med letal udgang. Disse inkluderer, men er ikke begrænset til, lungeinfiltrater, akut respiratorisk distress-syndrom, pneumoni, pneumonitis, pleuraeffusion, åndedrætsbesvær, akut lungeødem og respirationsinsufficiens (se pkt. 4.4).

Detaljer omkring risikominimeringsaktiviteter, som er i overensstemmelse med EU's risikostyringsprogram, er præsenteret i (pkt. 4.4) Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen.

Immunogenicitet

I det neoadjuverende-adjuverende studie af tidlig brystkræft (BO22227) udviklede 10,1 % (30/296) af patienterne behandlet med intravenøst trastuzumab antistoffer mod trastuzumab ved en median opfølgningstid på mere end 70 måneder.

Neutraliserende anti-trastuzumab-antistoffer blev fundet i prøver efter baseline hos 2 ud af 30 patienter i armen behandlet med intravenøst trastuzumab.

Den kliniske relevans af disse antistoffer kendes ikke. Tilstedeværelsen af anti-trastuzumab-antistoffer havde ingen indvirkning på farmakokinetikken, effekten (bestemt ved patologisk fuldstændigt respons og hændelsesfri overlevelse) og sikkerheden, bestemt ved forekomst af administrationsrelaterede reaktioner, af intravenøst trastuzumab.

Der er ikke tilgængelige immunogenicitetsdata for trastuzumab ved ventrikelkræft.

Skift mellem trastuzumab intravenøs og trastuzumab subkutan formulering og omvendt

Studie MO22982 undersøgte skift mellem trastuzumab intravenøs og trastuzumab subkutan formulering med det primære formål at evaluere patientpræferencen for enten intravenøs eller subkutan administration af trastuzumab. 2 kohorter (én anvendte subkutan formulering i hætteglas og én anvendte subkutan formulering i injektionssystem) blev i dette studie undersøgt ved et 2-arms overkrydsningsdesign, hvor 488 patienter blev randomiseret til ét af to forskellige 3-ugers behandlingsforløb med trastuzumab (intravenøs [serie 1-4] → subkutan [serie 5-8] eller subkutan [serie 1-4] → intravenøs [serie 5-8]). Patienterne var enten naïve for trastuzumab intravenøs behandling (20,3 %) eller havde tidligere fået trastuzumab intravenøst (79,7 %). For behandlingsskiftet intravenøs → subkutan (subkutan hætteglas og subkutan formulering i injektionssystem, kohorter kombineret) var bivirkningsraterne (alle grader) før skiftet (serie 1-4) og efter skiftet (serie 5-8) henholdsvis 53,8 % versus 56,4 %. For behandlingsskiftet subkutan → intravenøs (subkutan hætteglas og subkutan formulering i injektionssystem, kohorter kombineret) var bivirkningsraterne (alle grader) før skiftet og efter skiftet henholdsvis 65,4 % og 48,7 %. Hyppigheden af alvorlige bivirkninger, grad 3 bivirkninger og seponering på grund af bivirkninger før skiftet (serie 1-4) var lav (<5 %) og sammenlignelig med hyppigheden efter skiftet (serie 5-8). Der blev ikke rapporteret nogen grad 4 og grad 5 bivirkninger.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen erfaring med overdosering i humane kliniske studier. I de kliniske studier er der ikke givet enkelt doser over 10 mg/kg af trastuzumab alene. I et klinisk studie med patienter, der havde metastatisk ventrikelkræft, blev en vedligeholdelsesdosis på 10 mg/kg i 3-ugers intervaller efter en støddosis på 8 mg/kg undersøgt. Doser op til dette niveau var veltolereret.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01FD01

Ogivri er et biosimilært lægemiddel. Du kan finde yderligere oplysninger på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Trastuzumab er et rekombinant humant IgG1 monoklonalt antistof mod den humane epidermale vækstfaktorreceptor 2 (HER2). Der er observeret overekspression af HER2 i 20-30 % af primær brystkræft. Studier af HER2-positivitetsrater ved ventrikelkræft ved brug af immunhistokemi (IHC) og fluorescens *in situ* hybridisering (FISH) eller kromogen *in situ* hybridisering (CISH) har vist, at der er udstrakt variation af HER2-positivitet, som rækker fra 6,8 % til 34,0 % for IHC og 7,1 % til 42,6 % for FISH. Studier tyder på, at brystkræftpatienter, hvis tumorer har overekspression af HER2, har en kortere sygdomsfri overlevelse end patienter, hvis tumorer ikke har overekspression af HER2. Det ekstracellulære domæne af receptoren (ECD, p105) kan spredes til blodet og måles i serumprøver.

Virkningsmekanisme

Trastuzumab binder med høj affinitet og specificitet til subdomæne IV, en juxtamembranregion i HER2's ekstracellulære domæne. Bindningen af trastuzumab til HER2 hæmmer ligand-afhængig HER2-signaler og forhindrer den proteolytiske spaltning af dennes ekstracellulære domæne, en aktiveringsmekanisme for HER2. Som følge heraf har trastuzumab, både i *in vitro*-analyser og på dyr, vist sig at hæmme proliferationen af humane tumorceller med overekspression af HER2. Trastuzumab er desuden en potent mediator af antistofafhængig cellemedieret cytotoxicitet (ADCC). Det er vist *in vitro*, at trastuzumab-medieret ADCC fortrinsvis virker på cancerceller med overekspression af HER2 sammenlignet med celler, som ikke har overekspression af HER2.

Detektion af overekspression af HER2 eller genamplifikation af HER2

Detektion af HER2-overekspression eller amplifikation af HER2-genet i brystkræft

Trastuzumab bør kun anvendes til patienter med tumorer, som har overekspression af HER2 eller amplifikation af HER2-genet, som bestemt ved en præcis og valideret analyse. HER2-overekspression bør detekteres ved brug af en immunhistokemisk (IHC)-baseret vurdering af fikserede tumorblokke (se pkt. 4.4). Amplifikation af HER2-genet bør detekteres ved brug af fluorescens *in situ* hybridisering (FISH) eller kromogen *in situ* hybridisering (CISH) af fikserede tumorblokke. Patienterne er egnede til behandling med Ogivri, hvis de udviser stærk overekspression af HER2, som beskrevet med en 3+ score ved IHC eller et positivt FISH- eller CISH-resultat.

For at sikre nøjagtige og reproducerbare resultater skal testningen udføres af et speciallaboratorium, som kan sikre validering af testprocedurerne.

Det anbefalede scoringssystem til evaluering af de IHC-farvede mønstre er som angivet i tabel 2:

Tabel 2. Anbefalet scoringssystem til evaluering af de IHC-farvede mønstre ved brystkræft

Score	Farvningsmønster	Vurdering af HER2-overekspression
0	Der ses ingen farvning, eller membranfarvning ses i < 10 % af tumorcellerne.	Negativ
1+	Svag/lige akkurat synlig membranfarvning detekteres i > 10 % af tumorcellerne. Cellerne farves kun i dele af membranen.	Negativ
2+	En svag til moderat fuldstændig membranfarvning detekteres i > 10 % af tumorcellerne.	Tvetydig
3+	Stærk, fuldstændig membranfarvning detekteres i > 10 % af tumorcellerne.	Positiv

Generelt anses FISH for at være positiv, hvis forholdet mellem antallet af kopier af HER2-genet per tumorcelle relativt til antallet af kromosom 17-kopier er større end eller lig med 2, eller hvis der er flere end 4 kopier af HER2-genet per tumorcelle, såfremt der ikke anvendes kromosom 17-kontrol.

Generelt anses CISH for at være positiv, hvis der er mere end 5 kopier af HER2-genet per cellekerne i mere end 50 % af tumorcellerne.

For komplet instruktion om udførelse af analyser og fortolkning af resultater henvises til de vedlagte produktinformationer i validerede FISH- og CISH-analyser. Officielle anbefalinger for HER2-testning kan også anvendes.

For enhver anden metode, der anvendes til bestemmelse af HER2-protein- eller genekspression, bør analyserne kun foretages af laboratorier, der tilbyder tilstrækkelig avanceret udførelse af validerede metoder. Sådanne metoder skal være præcise og nøjagtige nok til at vise overekspression af HER2 og

skal være i stand til at skelne mellem moderat (kongruent med 2+) og stærk (kongruent med 3+) overekspression af HER2.

Detektion af HER2-overekspression eller amplifikation af HER2-genet i ventrikelkræft

Kun en præcist og valideret analysemetode bør bruges til at bestemme HER2-overekspression eller HER2-genamplifikation. IHC anbefales som den første testmetode, og i tilfælde hvor HER2-genamplifikationsstatus også er påkrævet, skal enten sølvforstærket *in situ*-hybridisering (SISH) eller en FISH-teknik anvendes. SISH-teknologi anbefales dog for at tillade den parallelle vurdering af tumorhistologien og -morfologien. For at sikre validering af testmetoderne og generering af præcise og reproducerbare resultater skal HER2-testning udføres i et laboratorium med uddannet personale. Komplet instruktion i udførelse af analyserne og fortolkning af resultaterne bør hentes fra produktinformationen leveret med de anvendte HER2-forsøgsanalyser.

I studiet ToGA (BO18255) blev patienter med tumorer, som enten var IHC3+ eller FISH-positive, defineret som HER2-positive og dermed inkluderet i studiet. De gavnlige effekter, baseret på det kliniske studies resultater, var begrænset til patienter med de højeste niveauer af overekspression af HER2-proteinet, defineret ved en 3+ score ved IHC eller en 2+ score ved IHC og et positivt FISH-resultat.

I et studie (studie D008548), der sammenlignede metoder, blev der observeret en høj grad af overensstemmelse (> 95 %) mellem SISH- og FISH-teknikker til detektion af HER2-genamplifikation hos patienter med ventrikelkræft. HER2-overekspression bør detekteres ved brug af en immunhistokemisk (IHC)-baseret vurdering af fikserede tumorblokke. HER2-genamplifikation bør detekteres ved brug af *in situ*-hybridisering ved brug af enten SISH eller FISH på fikserede tumorblokke.

Det anbefalede scoringssystem til evaluering af de IHC-farvede mønstre er som angivet i tabel 3:

Tabel 3. Anbefalet scoringssystem til evaluering af de IHC-farvede mønstre ved ventrikelkræft

Score	Kirurgisk prøve – farvningsmønstre	Biopsiprøve – farvningsmønstre	Vurdering af HER2-overekspression
0	Ingen reaktivitet eller membranøsreaktivitet i < 10 % af tumorcellerne	Ingen reaktivitet eller membranøs reaktivitet i nogen tumorcelle	Negativ
1+	En svag/lige akkurat synligmembranøs reaktivitet i ≥ 10 % af tumorcellerne; cellerne er kun reaktive i dele af deres membran	Tumorcellegruppe med en svag/lige akkurat synlig membranøs reaktivitet uden hensyntagen til procentdelen af farvede tumorceller	Negativ
2+	En svag til moderat komplet, basolateral eller lateral membranøs reaktivitet i ≥ 10 % af tumorcellerne	Tumorcellegruppe med en svag til moderat komplet, basolateral eller lateral membranøs reaktivitet uden hensyntagen til procentdelen af farvede tumorceller	Tvetydig
3+	Stærk komplet, basolateral eller lateral membranøs reaktivitet i ≥ 10 % af tumorcellerne	Tumorcellegruppe med en stærk komplet, basolateral eller lateral membranøs reaktivitet uden hensyntagen til procentdelen af farvede tumorceller	Positiv

Generelt anses SISH eller FISH for at være positive, hvis forholdet mellem antallet af HER2-genkopier per tumorcelle og antallet af kromosom 17-kopier er større end eller lig med 2.

Klinisk virkning og sikkerhed

Metastatisk brystkræft

Trastuzumab er blevet anvendt i kliniske studier som monoterapi til patienter med metastatisk brystkræft, som har tumorer, som viser overekspression af HER2, og hvis metastatiske sygdom ikke har responderet på et eller flere kemoterapiregimer (trastuzumab alene).

Trastuzumab er også blevet anvendt i kombination med paclitaxel eller docetaxel til behandling af patienter, som endnu ikke har fået kemoterapi for deres metastatiske sygdom. Patienter, som tidligere har fået antracyklinbaseret adjuverende kemoterapi, blev behandlet med paclitaxel (175 mg/m² infunderet over 3 timer) med eller uden trastuzumab. I det pivotale studie med docetaxel (100 mg/m² infunderet over 1 time) med eller uden trastuzumab, havde 60 % af patienterne tidligere fået antracyklinbaseret adjuverende kemoterapi. Patienterne blev behandlet med trastuzumab, indtil progression af sygdommen.

Effekten af trastuzumab i kombination med paclitaxel hos patienter, som ikke tidligere havde fået adjuverende antracyklin, er ikke blevet undersøgt. Trastuzumab plus docetaxel havde dog effekt hos patienterne, uanset om de tidligere havde fået adjuverende antracycliner eller ej.

Den testmetode for overekspression af HER2, som blev brugt til at bestemme patienternes egnethed i det pivotale studie med trastuzumab-monoterapi og i de kliniske studier med trastuzumab plus paclitaxel, anvendte immunhistokemisk farvning for HER2 af fikseret materiale fra brysttumorer ved hjælp af de murine monoklonale antistoffer CB11 og 4D5. Disse væv blev fikseret i formalin eller Bouin's fiksativ. Denne testanalyse, som blev udført af et centrallaboratorium, fra de kliniske studier benyttede en skala fra 0 til 3+. Patienter, som blev klassificeret som farvning 2+ eller 3+, blev inkluderet, mens patienter, som scorede 0 eller 1+, blev ekskluderet. Mere end 70 % af de inkluderede patienter udviste en 3+ overekspression. Data tyder på, at den gavnlige effekt var højere hos patienter med højere HER2-overekspression (3+).

Den testmetode, der hovedsageligt blev anvendt til bestemmelse af HER2-positivitet i det pivotale studie med docetaxel med eller uden trastuzumab, var immunhistokemi. En mindre del af patienterne blev testet ved hjælp af fluorescens *in situ*-hybridisering (FISH). I dette studie havde 87 % af de inkluderede patienter sygdom, som var IHC3+, og 95 % af de inkluderede patienter havde sygdom, der var IHC3+ og/eller FISH-positiv.

Ugentligt doseringsregime ved metastatisk brystkræft

Effektresultaterne fra studierne med monoterapi og kombinationsterapi er sammenfattet i tabel 4:

Tabel 4. Effektresultater fra studier med monoterapi og kombinationsterapi

Parameter	Monoterapi	Kombinationsterapi			
	Trastuzumab ¹ N = 172	Trastuzumab plus paclitaxel ² N = 68	Paclitaxel ² N = 77	Trastuzumab plus docetaxel ³ N = 92	Docetaxel ³ N = 94
Responstrate (95 % konfidensinterval)	18 % (13-25)	49 % (36-61)	17 % (9-27)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Median responsvarighed (måned) (95 % konfidensinterval)	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)
Median TTP (måned) (95 % konfidensinterval)	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)
Median overlevelse (måned) (95 % konfidensinterval)	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 = tid til progression, "ne" betyder, at grænsen ikke kunne estimeres, eller at den endnu ikke var nået.

1. Studie H0649g: IHC3+ patientundergruppe
2. Studie H0648g: IHC3+ patientundergruppe
3. Studie M77001: Fuld analysegruppe (intent-to-treat), 24 måneders resultater

Kombinationsbehandling med trastuzumab og anastrozol

Trastuzumab er blevet undersøgt i kombination med anastrozol ved 1. linjebehandling af metastatisk brystkræft hos hormon-receptor-positive (dvs. østrogen-receptor og/eller progesteron-receptor) postmenopausale patienter med overekspression af HER2. Den progressionsfri overlevelse blev fordoblet i armen med trastuzumab plus anastrozol sammenlignet med anastrozol (4,8 måneder versus 2,4 måneder). For de øvrige parametre blev der med kombinationsbehandlingen set følgende forbedringer: samlet respons (16,5 % versus 6,7 %), klinisk benefit ratio (42,7 % versus 27,9 %), tid til progression (4,8 måneder versus 2,4 måneder). Der blev ikke registreret nogen forskel mellem de to behandlingsarme med hensyn til tid til respons og responsvarighed. Den mediane samlede overlevelse blev forlænget med 4,6 måneder for patienter i armen med kombinationsbehandlingen. Forskellen var ikke statistisk signifikant, men mere end halvdelen af patienterne i armen med anastrozol alene skiftede til et regime indeholdende trastuzumab efter sygdomsprogression.

3-ugers doseringsregime ved metastatisk brystkræft

Effektresultaterne fra ikke-komparative studier med monoterapi og kombinationsterapi er sammenfattet i tabel 5:

Tabel 5. Effektresultater fra ikke-komparative studier med monoterapi og kombinationsterapi

Parameter	Monoterapi		Kombinationsterapi	
	Trastuzumab ¹ N = 105	Trastuzumab ² N = 72	Trastuzumab plus paclitaxel ³ N = 32	Trastuzumab plus docetaxel ⁴ N = 110
Responstrate (95 % konfidensinterval)	24 % (15-35)	27 % (14-43)	59 % (41-76)	73 % (63-81)
Median responsvarighed (måneder) (interval)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
Median TTP (måneder) (95 % konfidensinterval)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11-16)
Median overlevelse (måneder) (95 % konfidensinterval)	ne	ne	ne	47,3 (32-ne)

TTP = tid til progression, "ne" betyder, at grænsen ikke kunne estimeres, eller at den endnu ikke var nået.

1. Studie WO16229: støddosis 8 mg/kg efterfulgt af 6 mg/kg med 3-ugers intervaller
2. Studie MO16982: støddosis 6 mg/kg ugentligt x 3 efterfulgt af 6 mg/kg med 3-ugers intervaller
3. Studie BO15935
4. Studie MO16419

Steder for progression

Hyppigheden af progression i leveren var signifikant lavere hos patienter, som blev behandlet med kombinationen af trastuzumab og paclitaxel sammenlignet med paclitaxel alene (21,8 % versus 45,7 %, $p = 0,004$). Flere patienter, som blev behandlet med trastuzumab og paclitaxel, progredierede i centralnervesystemet sammenlignet med dem, som blev behandlet med paclitaxel alene (12,6 % versus 6,5 %, $p = 0,377$).

Tidlig brystkræft (adjuverende behandling)

Tidlig brystkræft er defineret som et ikke-metastatisk, primært, invasivt karcinom i brystet.

Trastuzumab blev undersøgt som adjuverende behandling i 4 store randomiserede multicenterstudier:

- Studie BO16348 var designet til at sammenligne 1 og 2 års trastuzumab-behandling hver 3. uge versus observation hos patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft efter operation, standard-kemoterapi og strålebehandling (hvis indiceret). Derudover blev der foretaget en sammenligning af 2 års trastuzumab-behandling versus 1 års trastuzumab-behandling. Patienterne, der blev tildelt trastuzumab-behandling, fik en initial støddosis på 8 mg/kg efterfulgt af 6 mg/kg hver 3. uge i enten et eller to år.
- Studierne NSABP B-31 og NCCTG N9831, som udgør den samlede analyse, var designet til at undersøge den kliniske anvendelighed af at kombinere trastuzumab-behandling med paclitaxel efter AC-kemoterapi. Endvidere undersøgte NCCTG N9831-studiet også tilføjelse af trastuzumab sekventielt til AC→P-kemoterapi hos patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft efter operation.
- Studiet BCIRG 006 var designet til at undersøge kombinationen af trastuzumab-behandling med docetaxel enten efter AC-kemoterapi eller i kombination med docetaxel og carboplatin hos patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft efter operation.

Tidlig brystkræft i HERA-studiet var begrænset til operabelt, primært, invasivt adenokarcinom i brystet med positive lymfeknuder i aksillen, eller med negative lymfeknuder i aksillen, hvis tumoren var mindst 1 cm i diameter.

I den samlede analyse af NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne var tidlig brystkræft begrænset til kvinder med operabel brystkræft med høj risiko, defineret som HER2-positiv og med positive lymfeknuder i aksillen eller HER2-positiv og med negative lymfeknuder i aksillen med høje risikofaktorer (tumorstørrelse > 1 cm og ER-negativ eller tumorstørrelse > 2 cm, uanset hormonstatus).

I BCIRG 006-studiet var HER2-positiv tidlig brystkræft defineret som brystkræft hos enten patienter med positive lymfeknuder eller hos højrisiko-patienter med negative lymfeknuder, hvor ingen (pN0) lymfeknude var involveret og mindst 1 af følgende faktorer: tumorstørrelse større end 2 cm, østrogenreceptor- og progesteronreceptor-negative, histologisk og/eller kernegrad 2-3 eller alder < 35 år).

Effektresultaterne fra studiet BO16348 efter 12 måneders* og 8 års** median opfølgning er sammenfattet i tabel 6:

Tabel 6. Effektresultater fra studie BO16348

Parameter	Median opfølgning 12 måneder*		Median opfølgning 8 år**	
	Observation N = 1693	Trastuzumab 1 år N = 1693	Observation N = 1697***	Trastuzumab 1 år N = 1702***
Sygdomsfri overlevelse				
- Antal patienter med en hændelse	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Antal patienter uden en hændelse	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
P-værdi versus observation	< 0,0001		< 0,0001	
Risikoforhold versus observation	0,54		0,76	
Tilbagefaldsfri overlevelse				
- Antal patienter med en hændelse	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Antal patienter uden en hændelse	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
P-værdi versus observation	< 0,0001		< 0,0001	
Risikoforhold versus observation	0,51		0,73	
Distant sygdomsfri overlevelse				
- Antal patienter med en hændelse	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Antal patienter uden en hændelse	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
P-værdi versus observation	< 0,0001		< 0,0001	
Risikoforhold versus observation	0,50		0,76	
Samlet overlevelse (død)				
- Antal patienter med en hændelse	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Antal patienter uden en hændelse	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
P-værdi versus observation	0,24		0,0005	
Risikoforhold versus observation	0,75		0,76	

*Co-primært endepunkt for sygdomsfri overlevelse på 1 år versus observation overholdt de prædefinerede statistiske grænser

** Endelig analyse (inkluderende overgang af 52 % af patienterne fra observations-armen til trastuzumab)

***Der er diskrepans i den samlede prøvestørrelse grundet et lille antal patienter, der blev randomiseret efter skæringsdatoen for analysen for 12 måneders median opfølgning.

Effektresultaterne fra den interimse effektanalyse krydsede protokollens præspecificerede statistiske grænse for sammenligningen af 1 år med trastuzumab versus observation. Efter en median opfølgning på 12 måneder var risikoforholdet for sygdomsfri overlevelse 0,54 (95 % konfidensinterval 0,44-0,67), hvilket overføres til en absolut gavnlige effekt udtrykt i en 2 års sygdomsfri overlevelseshastighed på 7,6 procentpoint (85,8 % versus 78,2 %) til fordel for trastuzumab-armen.

En endelig analyse blev udført efter en median opfølgning på 8 år, hvilket viste, at 1 års trastuzumab-behandling er associeret med 24 % risikoreduktion sammenlignet med observation alene (risikoforhold = 0,76; 95 % konfidensinterval 0,67-0,86). Dette overføres til en absolut gavnlige effekt udtrykt i en 8 års sygdomsfri overlevelseshastighed på 6,4 procentpoint til fordel for 1 års trastuzumab-behandling.

I denne endelige analyse viste forlængelse af trastuzumab-behandling til en varighed af 2 år ikke nogen yderligere fordel over behandling i 1 år [sygdomsfri overlevelse risikoforhold i intent-to-treat (ITT)-populationen 2 år versus 1 år = 0,99 (95 % konfidensinterval: 0,87-1,13), p-værdi = 0,90 og samlet overlevelse risikoforhold = 0,98 (0,83-1,15); p-værdi = 0,78]. Hyppigheden af asymptomatisk kardiell dysfunktion var forøget i 2-års behandlingsarmen (8,1 % versus 4,6 % i 1-års behandlingsarmen). Flere patienter oplevede mindst en grad 3 eller 4 bivirkning i 2-års behandlingsarmen (20,4 %) sammenlignet med 1-års behandlingsarmen (16,3 %).

I studierne NSABP B-31 og NCCTG N9831 blev trastuzumab administreret i kombination med paclitaxel efter AC-kemoterapi.

Doxorubicin og cyclophosphamid blev administreret samtidig som følger:

- intravenøs bolus doxorubicin på 60 mg/m², administreret hver 3. uge i 4 serier.
- intravenøs cyclophosphamid på 600 mg/m² over 30 minutter, administreret hver 3. uge i 4 serier.

Paclitaxel i kombination med trastuzumab blev administreret som følger:

- intravenøs paclitaxel – 80 mg/m² som kontinuerlig intravenøs infusion, administreret hver uge i 12 uger
- eller
- intravenøs paclitaxel – 175 mg/m² som kontinuerlig intravenøs infusion, administreret hver 3. uge i 4 serier (dag 1 i hver serie).

Effektresultaterne fra den samlede analyse af NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne efter den endelige analyse af sygdomsfri overlevelse* er sammenfattet i tabel 7. Den mediane opfølgningstid var 1,8 år for patienterne i AC→P-armen og 2,0 år for patienterne i AC→PH-armen.

Tabel 7. Resumé af effektresultater fra den samlede analyse af NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne efter den endelige analyse af sygdomsfri overlevelse*

Parameter	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	Risikoforhold versus AC→P (95 % konfidensinterval) p-værdi
Sygdomsfri overlevelse			
Antal patienter med en hændelse (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) P < 0,0001
Distant tilbagefald			
Antal patienter med en hændelse	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) P < 0,0001
Død (OS-hændelse):			
Antal patienter med en hændelse	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) P = 0,014**

A: doxorubicin; C: cyclophosphamid; P: paclitaxel; H: trastuzumab

* Ved median opfølgningstid, som var 1,8 år for patienterne i AC→P-armen og 2,0 år for patienterne i AC→PH-

armen.

** p-værdi for samlet overlevelse krydsede ikke den præspecificerede statistiske grænse for sammenligning af AC→PH versus AC→P

For det primære endepunkt, sygdomsfri overlevelse, resulterede tilføjelse af trastuzumab til paclitaxel-kemoterapi i en 52 % nedsættelse af risikoen for sygdomstilbagefald. Risikoforholdet kan overføres til en absolut gavnlige effekt udtrykt i en 3 års sygdomsfri estimeret overlevelse på 11,8 procentpoint (87,2 % versus 75,4 %) til fordel for AC→PH (trastuzumab)-armen.

På tidspunktet for en sikkerhedsopdatering efter en median opfølgningstid på 3,5-3,8 år genbekræfter en analyse af sygdomsfri overlevelse størrelsen af den gavnlige effekt vist i den endelige analyse af sygdomsfri overlevelse. På trods af overkrydsning til trastuzumab i kontrolarmen resulterede tilføjelse af trastuzumab til paclitaxel-kemoterapi i en 52 % nedsættelse af risikoen for sygdomstilbagefald. Tilføjelse af trastuzumab til paclitaxel-kemoterapi resulterede også i en 37 % nedsættelse af risikoen for død.

Den på forhånd planlagte endelige analyse af samlet overlevelse fra den samlede analyse af NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne blev udført, da der var forekommet 707 dødsfald (median opfølgningstid var 8,3 år i AC→PH-gruppen). Behandling med AC→PH resulterede i en statistisk signifikant forbedring af samlet overlevelse sammenlignet med AC→P (stratificeret risikoforhold = 0,64; 95 % konfidensinterval = 0,55-0,74; log-rank p-værdi < 0,0001). Efter 8 år blev overlevelseshraten estimeret til 86,9 % i AC→PH-armen og 79,4 % i AC→P-armen, hvilket giver en absolut fordel på 7,4 % (95 % konfidensinterval = 4,9 %-10,0 %).

De endelige resultater for samlet overlevelse fra den samlede analyse af NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne er opsummeret i tabel 8 nedenfor:

Tabel 8. Endelig analyse af samlet overlevelse (OS) fra den samlede analyse af NSABP B-31- og NCCTG N9831-studierne

Parameter	AC→P (N = 2032)	AC→PH (N = 2031)	p-værdi versus AC→P	Risikoforhold versus AC→P (95 % konfidensinte rval)
Død (OS-hændelse): Antal patienter med en hændelse (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

A: doxorubicin; C: cyclophosphamid; P: paclitaxel; H: trastuzumab

Ved den endelige analyse af samlet overlevelse fra den samlede analyse af studierne NSABP B-31 og NCCTG N9831 blev der også udført en analyse af sygdomsfri overlevelse. Resultatet af den opdaterede analyse af sygdomsfri overlevelse (stratificeret risikoforhold = 0,61; 95 % konfidensinterval [0,54-0,69]) viste en lignende gavnlige effekt med hensyn til sygdomsfri overlevelse sammenlignet med den endelige primære analyse af sygdomsfri overlevelse på trods af, at 24,8 % af patienterne i AC→P-armen skiftede til at få trastuzumab. Den sygdomsfrie overlevelseshrate blev efter 8 år estimeret til at være 77,2 % (95 % konfidensinterval: 75,4-79,1) i AC→PH-armen, en absolut gavnlige effekt på 11,8 % sammenlignet med AC→P-armen.

I BCIRG 006-studiet blev trastuzumab administreret enten i kombination med docetaxel efter AC-kemoterapi (AC→DH) eller i kombination med docetaxel og carboplatin (DCarbH).

Docetaxel blev administreret som følger:

- intravenøs docetaxel – 100 mg/m² som intravenøs infusion over 1 time, administreret hver 3. uge i 4 serier (dag 2 i første docetaxel-serie, derefter dag 1 i hver af de efterfølgende serier)
- eller
- intravenøs docetaxel – 75 mg/m² som intravenøs infusion over 1 time, administreret hver 3. uge i 6 serier (dag 2 i serie 1, derefter dag 1 i hver af de efterfølgende serier),

som blev efterfulgt af:

- carboplatin – ved tilsigtet AUC = 6 mg/ml/min administreret som intravenøs infusion over 30-60 minutter gentaget hver 3. uge i samlet 6 serier.

Trastuzumab blev administreret ugentligt med kemoterapi og derefter hver 3. uge i i alt 52 uger.

Effektresultaterne fra BCIRG 006-studiet er sammenfattet i tabel 9 og 10. Den mediane opfølgningstid var 2,9 år i AC→D-armen og 3,0 år i hver af AC→DH- og DCarbH-armene.

Tabel 9. Oversigt over effektanalyserne af AC→D versus AC→DH fra BCIRG 006-studiet

Parameter	AC→D (n = 1073)	AC→DH (n = 1074)	Risikoforhold versus AC→D (95 % konfidensinterval) p-værdi
Sygdomsfri overlevelse Antal patienter med en hændelse	195	134	0,61 (0,49, 0,77) P < 0,0001
Distant tilbagefald Antal patienter med en hændelse	144	95	0,59 (0,46, 0,77) P < 0,0001
Død (OS-hændelse): Antal patienter med en hændelse	80	49	0,58 (0,40, 0,83) P = 0,0024

AC→D = doxorubicin og cyclophosphamid efterfulgt af docetaxel; AC→DH = doxorubicin og cyclophosphamid efterfulgt af docetaxel og trastuzumab

Tabel 10. Oversigt over effektanalyserne af AC→D versus DCarbH fra BCIRG 006-studiet

Parameter	AC→D (n = 1073)	DCarbH (n = 1074)	Risikoforhold versus AC→D (95 % konfidensinterval) p-værdi
Sygdomsfri overlevelse Antal patienter med en hændelse	195	145	0,67 (0,54, 0,83) P = 0,0003
Distant tilbagefald Antal patienter med en hændelse	144	103	0,65 (0,50, 0,84) P = 0,0008
Død (OS-hændelse): Antal patienter med en hændelse	80	56	0,66 (0,47, 0,93) P = 0,0182

AC→D = doxorubicin og cyclophosphamid efterfulgt af docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatin og trastuzumab

I BCIRG 006-studiet kan risikoforholdet for det primære endepunkt, sygdomsfri overlevelse, overføres til en absolut gavnlige effekt udtrykt i en 3 års sygdomsfri estimeret overlevelse på 5,8 procentpoint (86,7 % versus 80,9 %) til fordel for AC→DH (trastuzumab)-armen og 4,6 procentpoint (85,5 % versus 80,9 %) til fordel for DCarbH (trastuzumab)-armen sammenlignet med AC→D.

I BCIRG 006-studiet havde 213/1075 patienter i DCarbH (TCH)-armen, 221/1074 patienter i AC→DH (AC→TH)-armen og 217/1073 patienter i AC→D (AC→T)-armen en Karnofsky

performance status ≤ 90 (enten 80 eller 90). Der blev ikke set nogen gavnlig effekt mht. sygdomsfri overlevelse i denne undergruppe af patienter (risikoforhold = 1,16, 95 % konfidensinterval [0,73-1,83] for DCarbH (TCH) versus AC→D (AC→T); risikoforhold = 0,97, 95 % konfidensinterval [0,60-1,55] for AC→DH (AC→TH) versus AC→D).

Desuden blev der udført en post-hoc eksplorativ analyse på datasættene fra den samlede analyse fra de kliniske studier NSABP B-31/NCCTG N9831* og BCIRG 006, hvor sygdomsfri overlevelse og symptomatiske kardielle hændelser blev kombineret. Resultaterne opsummeres i tabel 11:

Tabel 11. Resultater for post-hoc eksplorativ analyse fra den samlede analyse fra de kliniske studier NSABP B-31/NCCTG N9831 og BCIRG006, hvor sygdomsfri overlevelse og symptomatiske kardielle bivirkninger blev kombineret

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 og CTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Primær effektanalyse Sygdomsfri overlevelse risikoforhold (95 % konfidensinterval) p-værdi	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,001	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Effektanalyse af længerevarende opfølgning** Sygdomsfri overlevelse risikoforhold (95 % konfidensinterval) p-værdi	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
Post-hoc eksplorativ analyse med sygdomsfri overlevelse og symptomatiske kardielle hændelser Længerevarende opfølgning** Risikoforhold (95 % konfidensinterval)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

A: doxorubicin; C: cyclophosphamid; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatin; H: trastuzumab

* På tidspunktet for den endelige analyse af sygdomsfri overlevelse. Median opfølgningstid var 1,8 år i AC→P-armen og 2,0 år i AC→PH-armen.

** Den mediane varighed af længerevarende opfølgning i den samlede analyse af de kliniske studier var 8,3 år (interval: 0,1-12,1) i AC→PH-armen og 7,9 år (interval: 0,0-12,2) i AC→P-armen. Den mediane varighed af længerevarende opfølgning i for BCIRG 006-studiet var 10,3 år i både AC→D-armen (interval: 0,0-12,6) og DCarbH-armen (interval: 0,0-13,1), og 10,4 år (interval: 0,0-12,7) i AC→DH-armen.

Tidlig brystkræft (neoadjuverende-adjuverende behandling)

Der er ingen tilgængelige resultater, der sammenligner virkningen af trastuzumab, administreret med kemoterapi i den adjuverende behandling, med virkningen i den neoadjuverende-adjuverende behandling.

I den neoadjuverende-adjuverende behandling var studie MO16432, et randomiseret multicenterstudie, designet til at undersøge den kliniske virkning af samtidig administration af trastuzumab og neoadjuverende kemoterapi inkluderende både et antracyclin og et taxan, efterfulgt af adjuverende trastuzumab op til en total behandlingsvarighed på 1 år. Studiet rekrutterede patienter med nyligt diagnostiseret lokalt avanceret (stadium III) eller inflammatorisk tidlig brystkræft. Patienter med

HER2+ tumorer blev randomiseret til at få enten neoadjuverende kemoterapi samtidig med neoadjuverende-adjungerende trastuzumab eller neoadjuverende kemoterapi alene.

I studiet MO16432 blev trastuzumab (8 mg/kg støddosis efterfulgt af 6 mg/kg vedligeholdelsesdosis hver 3. uge) administreret samtidig med 10 serier af neoadjuverende kemoterapi på følgende måde:

- Doxorubicin 60 mg/m² og paclitaxel 150 mg/m² administreret hver 3. uge i 3 serier,

som blev efterfulgt af

- Paclitaxel 175 mg/m², administreret hver 3. uge i 4 serier,

som blev efterfulgt af

- CMF på dag 1 og 8 hver 4. uge i 3 serier,

som efter operation blev efterfulgt af

- yderligere serier af adjungerende trastuzumab (indtil 1 års behandling var fuldført).

Effektresultaterne i studiet MO16432 er sammenfattet i tabel 12. Den mediane opfølgningstid i trastuzumab-armen var 3,8 år.

Tabel 12. Effektresultater fra MO16432

Parameter	Kemo + trastuzumab (n = 115)	Kemo alene (n = 116)	
Hændelsesfri overlevelse			Risikoforhold (95 % konfidensinterval)
Antal patienter med en hændelse	46	59	0,65 (0,44, 0,96) p = 0,0275
Komplet patologisk response* (95 % konfidensinterval)	40 % (31,0, 49,6)	20,7 % (13,7, 29,2)	p = 0,0014
Samlet overlevelse			Risikoforhold (95 % CI)
Antal patienter med en hændelse	22	33	0,59 (0,35, 1,02) p = 0,0555

* defineret som fravær af hvilken som helst invasiv kræft både i bryst og aksilknuder

En absolut gavnlig effekt på 13 procentpoint til fordel for trastuzumab-armen blev estimeret, udtrykt i 3 års hændelsesfri overlevelse (65 % versus 52 %).

Metastatisk ventrikelkræft

Trastuzumab er blevet undersøgt i et randomiseret, åbent fase-III-studie ToGA (BO18255) i kombination med kemoterapi versus kemoterapi alene.

Kemoterapien blev administreret som følger:

- capecitabin – 1.000 mg/m² oralt 2 gange dagligt i 14 dage hver 3. uge i 6 serier (aften på dag 1 til morgen på dag 15 i hver serie)

eller

- intravenøs 5-fluoruracil – 800 mg/m²/dag som en kontinuerlig intravenøs infusion over 5 dage, administreret hver 3. uge i 6 serier (dag 1 til 5 af hver serie).

Begge blev administreret med:

- cisplatin – 80 mg/m² hver 3. uge i 6 serier på dag 1 i hver serie.

Effektresultaterne fra studiet BO18225 er sammenfattet i tabel 13:

Tabel 13. Effektresultater fra BO18225

Parameter	FP N = 290	FP +H N = 294	Risikoforhold (95 % konfidensinterval)	p-værdi
Samlet overlevelse, Median måneder	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Progressionsfri overlevelse, Median måneder	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Tid til sygdomsprogression, Median måneder	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
Samlet responsrate, %	34,5 %	47,3 %	1,70 ^a (1,22, 2,38)	0,0017
Responsvarighed, Median måneder	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	< 0,0001

FP + H: Fluoropyrimidin/cisplatin + trastuzumab

FP: Fluoropyrimidin/cisplatin

a Sandsynlighedsratio

Patienterne, som blev inkluderet i studiet, var tidligere ubehandlet for HER2-positivt, inoperabelt, lokalt fremskredent eller tilbagevendende og/eller metastatisk adenokarcinom i ventriklen eller den gastroøsofageale overgang, som ikke kunne underkastes en kurativ behandling. Det primære endepunkt var samlet overlevelse, som blev defineret som tiden fra datoen for randomiseringen til datoen for dødsfald uanset årsag. På det tidspunkt, analysen blev foretaget, var i alt 349 randomiserede patienter døde: 182 patienter (62,8 %) i kontrolarmen og 167 patienter (56,8 %) i behandlingsarmen. Størstedelen af dødsfaldene skyldtes hændelser relateret til den grundliggende cancer.

Post-hoc subgruppeanalyser indikerer, at de positive behandlingseffekter er begrænset til målrettet behandling af tumorer med højere niveauer af HER2-protein (IHC2+/FISH+ eller IHC3+). Den mediane samlede overlevelse for den høje HER2-ekspressionsgruppe var 11,8 måneder versus 16 måneder, risikoforhold 0,65 (95 % konfidensinterval 0,51-0,83), og den mediane progressionsfri overlevelse var 5,5 måneder versus 7,6 måneder, risikoforhold 0,64 (95 % konfidensinterval 0,51-0,79) for henholdsvis FP og FP+H. For den samlede overlevelse var risikoforholdet 0,75 (95 % konfidensinterval 0,51-1,11) i IHC2+/-/FISH+-gruppen og 0,58 (95 % konfidensinterval 0,41-0,81) i IHC3+/-/FISH+-gruppen.

En eksploratorisk subgruppeanalyse udført i studiet ToGA (BO18255) viste, at der ikke var tydelig fordel for den samlede overlevelse ved at tilføje trastuzumab hos patienter med ECOG PS 2 ved baseline [risikoforhold 0,96 (95 % konfidensinterval 0,51-1,79)], med ikke målbar sygdom [risikoforhold 1,78 (95 % konfidensinterval 0,87-3,66)] eller lokalt fremskreden sygdom [risikoforhold 1,20 (95 % konfidensinterval 0,29-4,97)].

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med referencelægemidlet, som indeholder trastuzumab, i alle undergrupper af den pædiatriske population ved bryst- og ventrikelkræft (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Trastuzumabs farmakokinetik blev evalueret i en populationsfarmakokinetisk model-analyse ved brug af puljede data fra 1 582 forsøgspersoner, som fik trastuzumab i.v., inkluderende patienter med HER2-

positiv metastatisk brystkræft, tidlig brystkræft, fremskreden ventrikelkræft eller andre tumortyper, og raske forsøgspersoner, i 18 fase I-, II- og III-studier. En to-kompartiment model med parallel lineær og ikke-lineær elimination fra det centrale kompartment beskrev trastuzumabs koncentrations-tids-profil. Grundet ikke-lineær elimination steg den totale clearance ved faldende koncentration. Der kan derfor ikke udledes en konstant værdi for trastuzumabs halveringstid. $T_{1/2}$ falder med faldende koncentrationer inden for et doseringsinterval (se tabel 16).

Patienter med metastatisk brystkræft og tidlig brystkræft havde sammenlignelige farmakokinetiske parametre (f.eks. clearance, distributionsvolumen for det centrale kompartment (V_c)) og populations-forudsagte steady-state eksponeringer (C_{min} , C_{max} og AUC). Lineær clearance var 0,136 l/dag ved metastatisk brystkræft, 0,112 l/dag ved tidlig brystkræft og 0,176 l/dag ved fremskreden ventrikelkræft. De ikke-lineære eliminations-parametre var 8,81 mg/dag for den maksimale eliminationshastighed (V_{max}) og 8,92 mikrogram/ml for Michaelis-Menten konstanten (K_m) hos patienter med metastatisk brystkræft, tidlig brystkræft eller fremskreden ventrikelkræft. Volumen af det centrale kompartment var 2,62 l hos patienter med metastatisk brystkræft og tidlig brystkræft og 3,63 l hos patienter med fremskreden ventrikelkræft. I den endelige populationsfarmakokinetiske model blev udover primær tumortype, kropsvægt, serum-aspartat-aminotransferase og -albumin identificeret som statistisk signifikante kovarianter med indvirkning på trastuzumabs eksponering. På grund af størrelsen af disse kovariansers effekt på trastuzumabs eksponering er det dog ikke sandsynligt, at disse kovarianter har nogen klinisk relevant effekt på koncentrationen af trastuzumab.

De populations-forudsagte farmakokinetiske eksponeringsværdier (median med 5.-95. percentiler) og farmakokinetiske parameterværdier ved klinisk relevante koncentrationer (C_{max} og C_{min}) hos patienter med metastatisk brystkræft, tidlig brystkræft og fremskreden ventrikelkræft behandlet med de godkendte ugentlige og 3-ugers doseringsregimer er vist nedenfor i tabel 14 (serie 1), tabel 15 (steady-state) og tabel 16 (farmakokinetiske parametre).

Tabel 14. Populations-forudsagte farmakokinetiske eksponeringsværdier (median med 5.-95. percentiler) i serie 1 for trastuzumab intravenøse doseringsregimer hos patienter med metastatisk brystkræft, tidlig brystkræft og fremskreden ventrikelkræft.

Regimen	Primær tumortype	N	C_{min} (µg/ml)	C_{max} (µg/ml)	AUC0-21 dage (µg.dag/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg 3-ugers doseringsregime	Metastatisk brystkræft	805	28,7 (2,9-46,3)	182 (134-280)	1376 (728-1998)
	Tidlig brystkræft	390	30,9 (18,7-45,5)	176 (127-227)	1390 (1039-1895)
	Fremskreden ventrikelkræft	274	23,1 (6,1-0,3)	132 (84,2-225)	1109 (588-1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg ugentligt doseringsregime	Metastatisk brystkræft	805	37,4 (8,7-58,9)	76,5 (49,4-114)	1073 (597-1584)
	Tidlig brystkræft	390	38,9 (25,3-58,8)	76,0 (54,7-104)	1074 (783-1502)

Tabel 15. Populationsforudsagte steady-state farmakokinetiske eksponeringsværdier (med 5.-95. percentiler) for trastuzumab intravenøse doseringsregimer hos patienter med metastatisk brystkræft, tidlig brystkræft og fremskreden ventrikelkræft.

Regimen	Primær tumortype	N	C _{min,ss} * (µg/ml)	C _{max,ss} ** (µg/ml)	AUC _{ss} , 0-21 dage (µg.dag/ml)	Tid til steady- state*** (uge)
8 mg/kg + 6 mg/kg 3- ugers doseringsregi- me	Metastatisk brystkræft	805	44,2 (1,8-85,4)	179 (123-266)	1736 (618-2756)	12
	Tidlig brystkræft	390	53,8 (28,7-85,8)	184 (134-247)	1927 (1332-2771)	15
	Fremskreden ventrikelkræft	274	32,9 (6,1-88,9)	131 (72,5-251)	1338 (557-2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg ugentligt doseringsregi- me	Metastatisk brystkræft	805	63,1 (11,7-107)	107 (54,2-164)	1710 (581-2715)	12
	Tidlig brystkræft	390	72,6 (46-109)	115 (82,6-160)	1893 (1309-2734)	14

*C_{min,ss} – C_{min} ved steady state

**C_{max,ss} = C_{max} ved steady state

*** tid til 90 % af steady-state

Tabel 16. Populationsforudsagte farmakokinetiske parameterværdier ved steady state for trastuzumab intravenøse doseringsregimer hos patienter med metastatisk brystkræft, tidlig brystkræft og fremskreden ventrikelkræft.

Regimen	Primær tumortype	N	Samlet CL-interval fra C _{max,ss} til C _{min,ss} (l/dag)	t _{1/2} -interval fra C _{max,ss} til C _{min,ss} (dag)
8 mg/kg + 6 mg/kg 3-ugers doseringsregime	Metastatisk brystkræft	805	0,183-0,302	15,1-23,3
	Tidlig brystkræft	390	0,158-0,253	17,5-26,6
	Fremskreden ventrikelkræft	274	0,189-0,337	12,6-20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg ugentligt doseringsregime	Metastatisk brystkræft	805	0,213-0,259	17,2-20,4
	Tidlig brystkræft	390	0,184-0,221	19,7-23,2

Trastuzumab-udvaskning

Udvaskningsperioden for trastuzumab blev vurderet efter ugentlige og 3-ugers intravenøse doseringsregimer ved hjælp af den populationsfarmakokinetiske model. Resultaterne af disse

simuleringer indikerer, at mindst 95 % af patienterne vil nå koncentrationer < 1 mikrogram/ml (ca. 3 % af den populationsforudsagte $C_{\min,ss}$, eller omkring 97 % udvaskning) i løbet af 7 måneder.

Cirkulerende shed HER2 ekstracellulære domæne

De eksplorative analyser af kovarianter med oplysninger fra kun én patientundergruppe tydede på, at patienter med forhøjet niveau af shed HER2-ekstracellulære domæne havde en hurtigere ikke-lineær clearance (lavere K_m) ($p < 0,001$). Der var en sammenhæng mellem niveauerne af shed-antigen og serum-aspartat-aminotransferase; en del af shed-antigenets indvirkning på clearance kan muligvis forklares ud fra serum-aspartat-aminotransferase-niveauet.

Der blev observeret sammenlignelige baseline niveauer af shed HER2 ekstracellulære domæne hos patienter med metastatisk ventrikelkræft og patienter med henholdsvis metastatisk brystkræft og tidlig brystkræft. Der blev ikke observeret tydelig indvirkning på trastuzumab clearance.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der var ikke tegn på akut eller multipel dosis-relateret toksicitet i studier på op til 6 måneder og heller ikke tegn på reproduktionstoksicitet i studier vedrørende teratologi, fertilitet hos hunner eller sen gestationstoksicitet hhv. placentaoverførsel. Trastuzumab er ikke genotoksisk.

Der er ikke foretaget langtidsstudier på dyr for at fastslå trastuzumabs karcinogene potentiale eller bestemme dets virkning på fertilitet hos hanner.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

L-histidinhydrochlorid
L-histidin
Sorbitol (E420)
Macrogol 3350
Saltsyre (til justering af pH)
Natriumhydroxid (til justering af pH)

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes eller fortyndes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Må ikke fortyndes med glukoseopløsninger, da disse kan forårsage aggregation af proteinet.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

4 år.

Rekonstitueret og fortyndet opløsning

Efter rekonstituering med vand til injektionsvæsker er fysisk og kemisk stabilitet af den rekonstituerede opløsning blevet påvist i 10 dage ved 2 °C-8 °C. Eventuel resterende rekonstitueret opløsning skal bortskaffes.

Opløsninger af Ogivri til intravenøs infusion er fysisk og kemisk stabile i polyvinylchlorid-, polyethylen- eller polypropylenposer, som indeholder natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, i op til 90 dage ved 2 °C – 8 °C og i 24 timer ved temperaturer, som ikke overstiger 30 °C.

Set fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede opløsning og infusionsvæsken med Ogivri anvendes med det samme. Produktet er ikke beregnet til opbevaring efter rekonstituering og fortynding, med mindre dette har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiderne efter åbning og opbevaringsbetingelserne før anvendelse brugerens ansvar.

Den rekonstituerede opløsning må ikke nedfryses.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3 og 6.6.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ogivri 150 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

15 ml klart type I hætteglas med butylgummiprop lamineret med en fluor-resin-film. Hætteglasset indeholder 150 mg trastuzumab.

Hver karton indeholder ét hætteglas.

Ogivri 420 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

50 ml klart type I hætteglas med butylgummiprop lamineret med en fluor-resin-film. Hætteglasset indeholder 420 mg trastuzumab

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ogivri skal behandles med forsigtighed under rekonstitution. Stærk skumdannelse under rekonstitution eller omrysten af den rekonstituerede opløsning kan medføre problemer med hensyn til den mængde Ogivri, der kan trækkes op af hætteglasset.

Ogivri 150 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Der skal anvendes passende aseptisk teknik. Hvert 150 ml hætteglas Ogivri rekonstitueres med 7,2 ml vand til injektionsvæsker (følger ikke med). Brug af andre rekonstitueringsopløsninger bør undgås. Resultatet er 7,4 ml opløsning til enkeltdosisbrug, som indeholder ca. 21 mg/ml trastuzumab med en pH på ca. 6,0. Et volumenoverskud på 4 % sikrer, at den angivne dosis på 150 mg kan trækkes op af hvert hætteglas.

Ogivri 420 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert 420 ml hætteglas Ogivri rekonstitueres med 20 ml vand til injektionsvæsker (følger ikke med). Brug af andre rekonstitutionsopløsninger bør undgås. Resultatet er 21 ml opløsning til enkeltdosisbrug, som indeholder ca. 21 mg/ml trastuzumab med en pH på ca. 6,0. Et volumenoverskud på 4,8 % sikrer, at den angivne dosis på 420 mg kan trækkes op af hvert hætteglas.

Ogivri hætteglas		Volumen vand til injektionsvæsker		Slutkoncentration
150 mg hætteglas	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg hætteglas	+	20 ml	=	21 mg/ml

Instruktioner for rekonstituering

1) Anvend en steril sprøjte og injicer langsomt den passende mængde (som nævnt ovenfor) vand til injektionsvæsker i hætteglasset, som indeholder det frysetørrede Ogivri, idet strålen rettes mod det frysetørrede kompakte pulver.

2) Vip hætteglasset forsigtigt for at understøtte rekonstitueringen. HÆTTEGLASSET MÅ IKKE OMRYSTES!

Let skumdannelse ved rekonstitueringen er ikke ualmindelig. Lad hætteglasset stå i ro i ca. 5 minutter. Det rekonstituerede Ogivri resulterer i en farveløs til svagt gul, klar opløsning, som hovedsaglig skal være fri for synlige partikler.

Beregn det nødvendige volumen af opløsningen:

- baseret på en støddosis på 4 mg trastuzumab/kg legemsvægt eller en efterfølgende ugentlig dosis på 2 mg trastuzumab/kg legemsvægt:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Legemsvægt (kg)} \times \text{dosis (4 mg/kg som støddosis eller 2 mg/kg til vedligeholdelse)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentration af rekonstitueret opløsning)}}$$

- baseret på en støddosis på 8 mg trastuzumab/kg legemsvægt eller en efterfølgende dosis hver 3. uge på 6 mg trastuzumab/kg legemsvægt:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Legemsvægt (kg)} \times \text{dosis (8 mg/kg som støddosis eller 6 mg/kg til vedligeholdelse)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentration af rekonstitueret opløsning)}}$$

Træk den beregnede volumenmængde af opløsningen ud af hætteglasset ved hjælp af en steril kanyler og sprøjte og tilsæt den til en infusionspose indeholdende 250 ml 0,9 % natriumchloridopløsning til injektion. Der må ikke anvendes glucoseopløsninger (se pkt. 6.2). Vend forsigtigt posen op og ned for at blande opløsningen og for at undgå skumdannelse. Når infusionsvæsken er klargjort, skal den indgives med det samme. Hvis infusionsvæsken er fortyndet under aseptiske betingelser, kan den opbevares i op til 90 dage ved 2 °C – 8 °C og i 24 timer ved temperaturer, som ikke overstiger 30 °C.

Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning inden administration.

Ogivri er kun til engangsbrug, da produktet ikke indeholder konserveringsmidler.

Der er ikke set uforligneligheder mellem Ogivri og polyvinylchlorid-, polyethylen- eller polypropylenposer.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1341/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 12. december 2018

Dato for seneste fornyelse: 4. august 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE
 STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ogivri 150 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
trastuzumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hætteglasset indeholder 150 mg trastuzumab.
Efter rekonstitution indeholder 1 ml koncentrat 21 mg trastuzumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

L-histidinhydrochlorid, L-histidin, sorbitol (E420), macrogol 3350, saltsyre og natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1341/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Ogivri 150 mg pulver til koncentrat
Trastuzumab
Kun til intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ogivri 420 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
trastuzumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hætteglasset indeholder 420 mg trastuzumab.
Efter rekonstitution indeholder 1 ml koncentrat 21 mg trastuzumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

L-histidinhydrochlorid, L-histidin, sorbitol (E420), macrogol 3350, saltsyre og natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1341/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN, OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Ogivri 420 mg pulver til koncentrat
trastuzumab
Kun til intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Ogivri 150 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Ogivri 420 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

trastuzumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Ogivri
3. Sådan får du Ogivri
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Ogivri indeholder det aktive stof trastuzumab, som er et monoklonalt antistof. Monoklonale antistoffer binder til specifikke proteiner eller antigener. Trastuzumab er designet til at binde selektivt til et antigen kaldet human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2). HER2 findes i store mængder på overfladen af nogle kræftceller, hvor det stimulerer deres vækst. Når Ogivri bindes til HER2, stopper det væksten af sådanne celler, hvilket resulterer i, at de dør.

Din læge kan ordinere Ogivri til behandling af bryst- og mavekræft, hvis:

- Du har tidlig brystkræft med høje koncentrationer af et protein, som kaldes HER2.
- Du har metastatisk brystkræft (brystkræft, som har spredt sig ud over den oprindelige tumor) med høje koncentrationer af HER2. Ogivri kan ordineres i kombination med kemoterapi-lægemidlerne paclitaxel og docetaxel som første behandling for metastatisk brystkræft, eller det kan ordineres alene, hvis andre behandlinger har vist sig ikke at virke. Det anvendes også i kombination med medicin, som kaldes aromatasehæmmere til patienter med høje koncentrationer af HER2 samt hormonreceptor-positiv metastatisk brystkræft (brystkræft, der er følsom over for tilstedeværelsen af kvindelige kønshormoner).
- Du har metastatisk mavekræft med høje koncentrationer af HER2, når det er i kombination med de andre kræftlægemidler capecitabin eller 5-fluoruracil og cisplatin.

2. Det skal du vide, før du får Ogivri

Brug ikke Ogivri:

- hvis du er allergisk over for trastuzumab, murine proteiner (fra mus) eller et af de øvrige indholdsstoffer i Ogivri (angivet i afsnit 6).
- hvis du har alvorlige problemer med at trække vejret i hvile på grund af din cancer, eller hvis du har behov for behandling med ilt.

Advarsler og forsigtighedsregler

Din læge vil nøje overvåge din behandling.

Kontrol af hjertet

Behandling med Ogivri alene eller sammen med et taxan kan påvirke hjertet, især hvis du tidligere har fået antracykliner (taxaner og antracykliner er to andre slags lægemidler, der anvendes til at behandle kræft).

Påvirkningerne kan være moderate til svære og kan forårsage død. Derfor skal din hjertefunktion kontrolleres før, under (hver tredje måned) og efter behandlingen med Ogivri (op til to til fem år). Hvis du udvikler tegn på hjertesvigt (dårlig pumpefunktion af hjertet), kan din hjertefunktion blive undersøgt oftere (hver 6. til 8. uge). Det kan være nødvendigt, at du får behandling for hjertesvigt, eller at du stopper behandlingen med Ogivri.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får Ogivri, hvis:

- du har haft hjertesvigt, koronararteriesygdom, hjerteklapsygdom (hjertemislyd) eller forhøjet blodtryk, eller hvis du tager eller har taget medicin mod forhøjet blodtryk.
- du nogensinde har fået eller på nuværende tidspunkt får medicin kaldet doxorubicin eller epirubicin (medicin til at behandle kræft). Disse lægemidler (og ethvert andet antracyklin) kan skade hjertemusklen og øge risikoen for hjerteproblemer sammen med Ogivri.
- du har åndenød, særligt hvis du i øjeblikket får et taxan. Ogivri kan forårsage vejrtrækningsproblemer, specielt når det gives første gang. Dette kan blive alvorligt, hvis du allerede har åndenød. I meget sjældne tilfælde er det sket, at patienter, som havde alvorlige vejrtrækningsproblemer inden behandlingsstart, døde, da de fik Ogivri.
- du nogensinde har fået andre kræftbehandlinger.

Hvis du får Ogivri sammen med andre lægemidler til at behandle kræft, såsom paclitaxel, docetaxel, en aromatasehæmmer, capecitabin, 5-fluoruracil eller cisplatin, skal du også læse indlægssedlerne for disse lægemidler.

Børn og unge

Ogivri er frarådet til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Ogivri

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det kan tage op til 7 måneder at udskille Ogivri fra organismen. Du bør derfor fortælle din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, at du har fået Ogivri, hvis du begynder at anvende enhver form for nyt lægemiddel inden for 7 måneder efter ophør med Ogivri-behandlingen.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet

- Du skal anvende sikker kontraception under behandlingen med Ogivri og i mindst 7 måneder efter, at behandlingen er stoppet.
- Lægen vil rådgive dig om risici og fordele ved at tage Ogivri under graviditet. I sjældne tilfælde er der hos gravide kvinder, der får trastuzumab, blevet observeret en nedsat mængde fostervand (den væske, der omgiver barnet i livmoderen). Denne tilstand kan være skadelig for dit foster og er blevet forbundet med ufuldstændig udvikling af lungerne, hvilket kan resultere i fosterdød.

Amning

Du må ikke amme dit barn under behandling med Ogivri og i de første 7 måneder efter, du har fået den sidste dosis Ogivri, da Ogivri kan overføres til dit barn gennem mælken. Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, inden du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Ogivri kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hvis du under behandlingen får symptomer såsom svimmelhed, søvnighed, kulderystelser eller feber, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før symptomerne er forsvundet.

Ogivri indeholder sorbitol (E420) og natrium

Ogivri 150 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Dette lægemiddel indeholder 115,2 mg sorbitol i hvert hætteglas.

Ogivri 420 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Dette lægemiddel indeholder 322,6 mg sorbitol i hvert hætteglas.

Sorbitol er en kilde til fructose. Hvis du har arvelig fructoseintolerans (HFI), en sjælden genetisk lidelse, må du ikke få dette lægemiddel. Patienter med HFI kan ikke nedbryde fructose, hvilket kan medføre alvorlige bivirkninger.

Inden du får dette lægemiddel, skal du fortælle din læge, hvis du har HFI, eller hvis du ikke længere må få sød mad eller drikke, fordi du føler dig syg, kaster op eller får ubehagelige bivirkninger som oppustethed, mavekramper eller diarré.

Ogivri indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan får du Ogivri

Inden din behandling påbegyndes, vil lægen bestemme mængden af HER2 i din tumor. Kun patienter med store mængder HER2 vil blive behandlet med Ogivri. Ogivri må kun gives af en læge eller sygeplejerske. Din læge vil ordinere en dosis og en behandlingsmåde, som passer til dig. Ogivri-dosis afhænger af din legemsvægt.

Den første dosis af din behandling gives over 90 minutter, og du vil blive observeret af sundhedspersonale, mens den indgives, i tilfælde af at du får nogle bivirkninger. Hvis den første dosis tåles godt, kan de efterfølgende doser gives over 30 minutter (se afsnit 2 under "Advarsler og forsigtighedsregler"). Antallet af infusioner, som du får, vil afhænge af, hvordan du reagerer på behandlingen. Din læge vil drøfte dette med dig.

Ogivri gives som en infusion i en vene (intravenøs infusion, drop). Denne intravenøse formulering er ikke beregnet til subkutan brug og må kun gives som en intravenøs infusion.

Ved tidlig brystkræft, metastatisk brystkræft og metastatisk mavekræft gives Ogivri hver 3. uge. Ogivri kan også gives én gang om ugen ved metastatisk brystkræft.

For at undgå fejlmedicinering er det vigtigt at kontrollere hætteglassets etiket for at sikre, at det præparat, som klargøres og gives, er Ogivri (trastuzumab) og ikke et andet lægemiddel, der indeholder trastuzumab (eksempelvis trastuzumabemtansin eller trastuzumab deruxtecan).

Hvis du holder op med at bruge Ogivri

Stop ikke med at få dette lægemiddel uden at tale med din læge først. Alle doser skal tages på det rigtige tidspunkt hver uge eller hver tredje uge (afhængigt af dit doseringsskema). Dette får lægemidlet til at virke bedst muligt.

Det kan tage op til 7 måneder at udskille Ogivri fra kroppen. Derfor kan din læge beslutte at fortsætte med at undersøge din hjertefunktion, efter din behandling er stoppet.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle af bivirkningerne kan være alvorlige og føre til hospitalsindlæggelse.

Under en Ogivri-infusion kan der forekomme kulderystelser, feber og andre influenzalignende symptomer. Disse bivirkninger er meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede).

Andre symptomer, som har forbindelse med infusionen, er: utilpashedsfølelse (kvalme), opkastning, smerter, forøget muskelspænding og rystelser, hovedpine, svimmelhed, besvær med at trække vejret, forhøjet eller for lavt blodtryk, forstyrrelser i hjerterytmen (hjerteranken, flakkende hjerte eller uregelmæssig hjerterytme), hævelse i ansigtet og læberne, udslæt og træthedsfølelse. Nogle af disse symptomer kan være alvorlige, og nogle patienter er døde (se afsnit 2 under ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

Disse reaktioner indtræffer hovedsageligt i forbindelse med første intravenøse infusion i din blodåre (drop) og i løbet af de første få timer, efter infusionen er påbegyndt. De er for det meste forbigående. Du vil blive observeret af en læge eller sygeplejerske under infusionen og i mindst 6 timer efter påbegyndelse af den første infusion og i 2 timer efter påbegyndelse af de efterfølgende infusioner. Hvis du får en reaktion, vil de nedsætte infusionshastigheden eller stoppe infusionen og muligvis give dig behandling, der modvirker bivirkningerne. Infusionen kan fortsættes, når symptomerne er blevet formindsket.

Lejlighedsvis kan symptomerne indtræffe senere end 6 timer efter, at infusionen er påbegyndt. Hvis dette sker for dig, skal du øjeblikkeligt kontakte en læge. Nogle gange kan symptomerne mindskes og senere igen blive værre.

Alvorlige bivirkninger

Andre bivirkninger kan indtræffe på ethvert tidspunkt under behandlingen med Ogivri og er ikke kun relateret til en infusion. **Fortæl øjeblikkeligt din læge eller sygeplejerske, hvis du oplever en af følgende bivirkninger:**

- Hjerterproblemer kan nogle gange forekomme under behandlingen og lejlighedsvis efter, at behandlingen er stoppet, og kan være alvorlige. De inkluderer svækkelse af hjertemusklen, der muligvis kan føre til hjertesvigt, betændelse i hinden omkring hjertet og forstyrrelser i hjerterytmen. Dette kan medføre symptomer som åndenød (herunder åndenød om natten), hoste, væskeretention (hævelser) i ben eller arme, og hjerteranken (hjerterflagren eller uregelmæssig hjerterytme) (se Kontrol af hjertet” i pkt. 2 ”). Lægen vil kontrollere dit hjerte regelmæssigt under og efter behandlingen, men du skal øjeblikkeligt fortælle det til lægen, hvis du får nogle af ovenstående symptomer.
- Tumorlyse syndrom (en gruppe af metaboliske komplikationer, der sker efter behandling mod kræft, som er karakteriseret ved høje blodværdier af kalium og fosfat og lave blodværdier af kalcium). Symptomerne kan være nyreproblemer (svaghed, åndenød, træthed og forvirring),

hjerterproblemer (hjerterflagren eller en hurtigere eller langsommere hjerterytme), krampeanfald, opkast eller diarré, og prikkende fornemmelse i munden, på hænderne eller fødderne.

Hvis du får nogle af ovenstående symptomer, når behandlingen med Ogivri er stoppet, skal du kontakte din læge og fortælle, at du tidligere er blevet behandlet med Ogivri.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- infektioner
- diarré
- forstoppelse
- halsbrand (dyspepsi)
- træthed
- hududslæt
- brystmerter
- mavesmerter
- ledsmerter
- lavt antal røde blodceller og hvide blodceller (som hjælper med at bekæmpe infektion) nogle gange med feber
- muskelsmerter
- øjenbetændelse (udflåd med kløe i øjnene og skorper på øjenlågene)
- øjnene løber i vand
- næseblod
- løbende næse
- hårtab
- rysten
- hedeture
- svimmelhed
- sygdom i neglene
- vægttab
- manglende appetit
- søvnløshed (insomni)
- ændret smagssans
- lavt antal blodplader
- blå mærker
- følelsesløshed eller stikken og prikken i fingre og tæer, som i nogle tilfælde kan brede sig til resten af lemmerne.
- rødme, hævelse eller sår i munden og/eller svælget
- smerter, hævelse, rødme eller snurren i hænder og/eller fødder
- åndenød
- hovedpine
- hoste
- opkastning
- kvalme

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- allergiske reaktioner
- mund- og hudtørhed
- halsinfektioner
- tørre øjne
- infektion i blæren og huden
- sveden
- svagheds- og utilpashedsfølelse
- betændelse i brystet
- angst

- betændelse i leveren
- depression
- nyresygdomme
- øget muskeltonus eller muskelspænding (hypertoni)
- astma
- lungeinfektion
- smerter i armene og/eller benene
- lungesygdomme
- kløende udslæt
- rygsmerter
- søvnighed (døsighed)
- nakkesmerter
- hæmorerider (hævede blodkar rundt om endetarmen)
- knoglesmerter
- kløen
- akne
- kramper i benene

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- døvhed
- knudret udslæt
- hiven efter vejret
- betændelse eller arvæv i lungerne

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- gulsot (gulfarvning af huden og det hvide i øjnene)
- anafylaktiske reaktioner (pludselig alvorlig allergisk reaktion med symptomer såsom udslæt, kløe i huden, vejrtrækningsbesvær eller følelse af svimmelhed eller besvimelse)

Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

- unormal eller dårligere blodstørkning
- høje kaliumkoncentrationer
- hævelse eller blødning bagest i øjnene
- shock (et farligt blodtryksfald med symptomer såsom hurtig overfladisk vejrtrækning, kold og klam hud, hurtig svag puls, svimmelhed, svaghed og besvimelse)
- unormal hjerterytme
- åndedrætsbesvær
- åndedrætssvigt
- akut væskeansamling i lungerne
- akut forsnævring af luftvejene
- abnormt lave iltkoncentrationer i blodet
- problemer med at trække vejret i liggende stilling
- leverskade
- hævelse af ansigtet, læberne og svælget
- nyresvigt
- unormalt lidt fostervand omkring barnet i livmoderen
- utilstrækkelig udvikling af fostrets lunger i livmoderen
- unormal udvikling af fostrets nyrer i livmoderen

Nogle af de bivirkninger, som du oplever, kan skyldes din underliggende brystkræft. Hvis du får Ogivri i kombination med kemoterapi, kan nogle af bivirkningerne skyldes kemoterapien.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på den ydre karton og på etiketten på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Infusionsopløsninger skal anvendes umiddelbart efter fortynding. Brug ikke Ogivri, hvis du bemærker nogle partikler eller misfarvning inden brug.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ogivri indeholder:

- Aktivt stof: trastuzumab. Hvert hætteglas indeholder enten:
 - o 150 mg trastuzumab, som skal opløses i 7,2 ml vand til injektionsvæsker, eller
 - o 420 mg trastuzumab, som skal opløses i 20 ml vand til injektionsvæsker.
- Den endelige opløsning indeholder ca. 21 mg/ml trastuzumab.
- Øvrige indholdsstoffer: L-histidinhydrochlorid, L-histidin, sorbitol (E420 [se afsnit 2 "Ogivri indeholder sorbitol (E420) og natrium"]), Macrogol 3350, saltsyre og natriumhydroxid (til justering af pH).

Udseende og pakningsstørrelser

Ogivri er et pulver til koncentrat til intravenøs infusionsvæske, opløsning, som leveres i et hætteglas med en gummiprop og indeholder enten 150 mg eller 420 mg trastuzumab. Pulveret består af små hvide til svagt gule kugler. Hver pakning indeholder 1 hætteglas med pulver.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

D09 C6X8
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
I.K.E
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 8004316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale

For at undgå fejlmedicinering er det vigtigt at kontrollere hætteglassets etiket for at sikre, at det præparat, som klargøres og gives, er Ogivri (trastuzumab) og ikke et andet lægemiddel, der indeholder trastuzumab (eksempelvis trastuzumabemtansin eller trastuzumab deruxtecan).

Opbevar altid dette lægemiddel i den lukkede originalpakning i køleskab ved en temperatur på 2 °C-8 °C. Et hætteglas Ogivri rekonstitueret med vand til injektionsvæsker (følger ikke med) er stabilt i 10 dage efter rekonstitutionen ved 2 °C-8 °C, og det må ikke nedfryses.

Ogivri skal behandles med forsigtighed under rekonstitution. Stærk skumdannelse under rekonstitution eller omrysten af den rekonstituerede opløsning kan medføre problemer med hensyn til den mængde Ogivri, der kan trækkes op af hætteglasset.

Ogivri 150 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Der skal anvendes en passende aseptisk teknik. Hvert 150 mg hætteglas Ogivri rekonstitueres med 7,2 ml vand til injektionsvæsker (følger ikke med). Brug af andre rekonstitueringsopløsninger bør undgås. Resultatet er 7,4 ml opløsning til enkeltdosisbrug, som indeholder ca. 21 mg/ml trastuzumab. Et volumenoverskud på 4 % sikrer, at den angivne dosis på 150 mg kan trækkes op af hvert hætteglas.

Ogivri 420 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert 420 mg hætteglas Ogivri rekonstitueres med 20 ml vand til injektionsvæsker (følger ikke med). Brug af andre rekonstitutionsopløsninger bør undgås. Resultatet er 21 ml opløsning til enkeltdosisbrug, som indeholder ca. 21 mg/ml trastuzumab. Et volumenoverskud på 4,8 % sikrer, at den angivne dosis på 420 mg kan trækkes op af hvert hætteglas.

Ogivri hætteglas		Volumen vand til injektionsvæsker		Slutkoncentration
150 mg hætteglas	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg hætteglas	+	20 ml	=	21 mg/ml

Instruktioner for rekonstitution

1) Anvend en steril sprøjte og injicer langsomt den passende mængde (som nævnt ovenfor) vand til injektionsvæsker i hætteglasset, som indeholder det frysetørrede Ogivri, idet strålen rettes mod det frysetørrede kompakte pulver.

2) Vip hætteglasset forsigtigt for at understøtte rekonstitutionen. **HÆTTEGLASSET MÅ IKKE OMRYSTES!**

Let skumdannelse ved rekonstitutionen er ikke ualmindelig. Lad hætteglasset stå i ro i ca. 5 minutter. Det rekonstituerede Ogivri resulterer i en farveløs til svagt gul, klar opløsning, som hovedsagelig skal være fri for synlige partikler.

Beregn det nødvendige volumen af opløsningen:

- baseret på en støddosis på 4 mg trastuzumab/kg legemsvægt eller en efterfølgende ugentlig dosis på 2 mg trastuzumab/kg legemsvægt:

Volumen (ml) = $\frac{\text{Legemsvægt (kg)} \times \text{dosis (4 mg/kg som støddosis eller 2 mg/kg til vedligeholdelse)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentration af rekonstitueret opløsning)}}$

- baseret på en støddosis på 8 mg trastuzumab/kg legemsvægt eller en efterfølgende dosis hver 3. uge på 6 mg trastuzumab/kg legemsvægt:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Legemsvægt (kg)} \times \text{dosis (8 mg/kg som støddosis eller 6 mg/kg til vedligeholdelse)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentration af rekonstitueret opløsning)}}$$

Træk den beregnede volumenmængde af opløsningen ud af hætteglasset ved hjælp af en steril kanyle og sprøjte og tilsæt den til en polyvinylchlorid-, polyethylen- eller polypropylen-infusionspose indeholdende 250 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Der må ikke anvendes glucoseopløsninger. Vend forsigtigt posen op og ned for at blande opløsningen og for at undgå skumdannelse. Parenterale opløsninger bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administrationen. Når infusionsvæsken er klargjort, skal den indgives med det samme. Hvis infusionsvæsken er fortyndet under aseptiske betingelser, kan den opbevares i op til 90 dage ved 2 °C–8 °C og i 24 timer ved temperaturer, som ikke overstiger 30 °C.