

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Ogivri 150 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
Ogivri 420 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Ogivri 150 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Eitt hettuglas inniheldur 150 mg af trastuzúmabi, mannaaðlöguðu IgG1 einstofna mótefni sem framleitt er í spendýrafrumurækt (úr eggjastökkum kínaverskra hamstra) og hreinsað með sækniskiljun og jónaskiptum, þar á meðal með sértækri veiruóvirkjun og brotnámi.

Ogivri 420 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Eitt hettuglas inniheldur 420 mg af trastuzúmabi, mannaaðlöguðu IgG1 einstofna mótefni sem framleitt er í spendýrafrumurækt (úr eggjastökkum kínaverskra hamstra) og hreinsað með sækniskiljun og jónaskiptum, þar á meðal með sértækri veiruóvirkjun og brotnámi.

Blönduð Ogivri lausn inniheldur 21 mg/ml af trastuzúmabi.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert 150 mg hettuglas inniheldur 115,2 mg af sorbitóli (E420).

Hvert 420 mg hettuglas inniheldur 322,6 mg af sorbitóli (E420).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (þykknisstofn).

Hvít til fölgult frostþurrkað duft.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Brjóstakrabbamein

#### Brjóstakrabbamein með meinvörpum

Ogivri er ætlað til meðferðar fullorðinna sjúklinga með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum:

- sem einlyfja meðferð hjá sjúklingum sem hafa fengið a.m.k. tvær lyfjameðferðir við brjóstakrabbameini með meinvörpum. Fyrri lyfjameðferðir verða að hafa innihaldið antracyklín og taxan nema að frábindingar séu fyrir þeim lyfjum. Hormónameðferð þarf einnig að hafa mistekist hjá sjúklingum með hormónajákvæðan sjúkdóm, að því tilskildu að frábindingar séu ekki til staðar fyrir þá meðferð

- ásamt paclitaxeli til meðferðar hjá þeim sjúklingum sem ekki hafa fengið lyfjameðferð við brjóstakrabbameini með meinvörpum og antracyklín eru talin ónothæf
- ásamt docetaxeli til meðferðar hjá þeim sjúklingum sem ekki hafa fengið lyfjameðferð við brjóstakrabbameini með meinvörpum
- ásamt arómatasahemli til meðferðar hjá sjúklingum eftir tíðahvörf sem eru með hormónajákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum sem hafa ekki áður verið meðhöndlaðir með trastuzúmabi.

#### Brjóstakrabbamein án meinvarpa

Ogivri er ætlað til meðferðar fullorðinna sjúklinga með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein án meinvarpa:

- eftir skurðaðgerð, krabbameinslyfjameðferð (formeðferð eða viðbótarmeðferð) og geislameðferð (ef við á) (sjá kafla 5.1)
- eftir viðbótarkrabbameinslyfjameðferð með doxórubicíni og cýklófosfamíði, samhliða meðferð með paclitaxeli eða docetaxeli
- ásamt viðbótarkrabbameinslyfjameðferð með docetaxeli og carbóplatíni
- ásamt forkrabbameinslyfjameðferð sem fylgt er eftir með viðbótar Ogivri meðferð, við staðbundnu langt gengnu brjóstakrabbameini (þ.m.t. með bólgu) eða æxlum > 2 cm í þvermál (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Ogivri á einungis að nota hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með eða án meinvarpa sem annaðhvort yfirtjá HER2 í æxlinu eða hafa æxli með HER2 genamögnun sem hefur verið staðfest með nákvæmri og gildaðri mælingu (sjá kafla 4.4. og 5.1).

#### Magakrabbamein með meinvörpum

Ogivri í samsetningu með capecitabíni eða 5-flúorúracíli og cisplatíni er ætlað til meðferðar fullorðinna sjúklinga með HER2 jákvætt, kirtilkrabbamein í maga eða við mót maga og vélinda með meinvörpum sem hafa ekki áður fengið krabbameinsmeðferð við sjúkdómi með meinvörpum.

Ogivri á einungis að nota hjá sjúklingum með magakrabbamein með meinvörpum sem yfirtjá HER2 í æxlinu eins og það er skilgreint samkvæmt IHC2+ og staðfestandi SISH eða FISH niðurstöðu, eða með IHC3+ niðurstöðu. Nota skal nákvæmar og gildaðar mæliaðferðir (sjá kafla 4.4 og 5.1).

## **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Skylt er að framkvæma HER2 prófun áður en meðferð er hafin (sjá kafla 4.4 og 5.1). Aðeins læknir með reynslu í gjöf frumuskemmandi krabbameinslyfja á að hefja meðferð með trastuzúmabi (sjá kafla 4.4) og aðeins heilbrigðisstarfmenn eiga að gefa lyfið.

Lyfjaform Ogivri til gjafar í bláæð er ekki ætlað til notkunar undir húð og á aðeins að gefa með innrennsli í bláæð.

Ef nauðsynlegt reynist að gefa lyfið á annan hátt skal nota lyfjaform trastuzúmabs sem heimilar slíka notkun.

Til að koma í veg fyrir mistök við lyfjagjöf er mikilvægt að aðgæta merkimiða á hettuglösum til að ganga úr skugga um að lyfið sem er blandað og gefið sé Ogivri (trastuzúmab) en ekki annað lyf sem inniheldur trastuzúmab (t.d. trastuzúmab emtansín eða trastuzúmab deruxtecán).

## Skammtar

### Brjóstakrabbamein með meinvörpum

#### *Þriggja vikna áætlun:*

Ráðlagður upphafshleðsluskammtur er 8 mg/kg líkamsþyngdar. Ráðlagður viðhaldsskammtur á þriggja vikna fresti er 6 mg/kg líkamsþyngdar, gefinn í fyrsta sinn þremur vikum eftir hleðsluskammtinn.

#### *Vikuáætlun*

Ráðlagður upphafshleðsluskammtur af trastuzúmabi er 4 mg/kg líkamsþyngdar. Ráðlagður vikulegur viðhaldsskammtur af trastuzúmabi er 2 mg/kg líkamsþyngdar, gefinn í fyrsta sinn einni viku eftir hleðsluskammtinn.

#### *Gjöf ásamt paclitaxeli eða docetaxeli*

Í lykilrannsóknnum (H0648g, M77001) var paclitaxel eða docetaxel gefið daginn eftir fyrsta skammt af trastuzúmabi (sjá samantekt á eiginleikum lyfs varðandi skammt paclitaxels eða docetaxels) og strax eftir síðari skammta trastuzúmabs ef fyrri skammtur af trastuzúmabi þoldist vel.

#### *Gjöf ásamt arómatasahemli*

Í lykilrannsókn (BO16216) var trastuzúmab og anastrozól gefið frá 1. degi. Engar takmarkanir voru á innbyrðis tímasetningu fyrir gjöf trastuzúmabs og anastrozóls (sjá samantekt á eiginleikum lyfs varðandi skammt anastrozóls eða annarra arómatasahemla).

### Brjóstakrabbamein án meinvarpa

#### *Þriggja vikna áætlun og vikuáætlun*

Í þriggja vikna meðferð er ráðlagður upphafshleðsluskammtur af trastuzúmabi 8 mg/kg líkamsþyngdar. Ráðlagður viðhaldsskammtur af trastuzúmabi á þriggja vikna fresti er 6 mg/kg líkamsþyngdar, gefinn í fyrsta sinn þremur vikum eftir hleðsluskammtinn. Í vikumeðferð (upphaflegur hleðsluskammtur sem nemur 4 mg/kg, sem fylgt er eftir með 2 mg/kg í hverri viku) samhliða paclitaxeli, eftir krabbameinslyfjameðferð með doxórubicini og cýklófosfamíði.

Sjá skammta samsettrar lyfjameðferðar í kafla 5.1.

### Magakrabbamein með meinvörpum

#### *Þriggja vikna áætlun:*

Ráðlagður upphafshleðsluskammtur er 8 mg/kg líkamsþyngdar. Ráðlagður viðhaldsskammtur á þriggja vikna fresti er 6 mg/kg líkamsþyngdar, gefinn í fyrsta sinn þremur vikum eftir hleðsluskammtinn.

### Brjóstakrabbamein og magakrabbamein

#### *Lengd meðferðar*

Sjúklinga með brjóstakrabbamein með meinvörpum eða magakrabbamein með meinvörpum á að meðhöndla með trastuzúmabi þar til sjúkdómurinn versnar.

Sjúklinga með brjóstakrabbamein án meinvarpa á að meðhöndla með trastuzúmabi í 1 ár eða þar til sjúkdómurinn tekur sig upp aftur, hvort sem verður fyrr; ekki er ráðlagt að halda meðferð við brjóstakrabbameini án meinvarpa áfram lengur en í eitt ár (sjá kafla 5.1).

#### *Minnkun skammta*

Skammtar af trastuzúmabi voru ekki minnkaðir meðan á klínískum rannsóknnum stóð. Sjúklingar mega halda meðferð áfram þótt mergbæling af völdum lyfjameðferðar komi tímabundið fram en fylgjast skal gaumgæfilega með hvort daufkyrningafæð komi fram á þessum tíma. Vísað er til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir paclitaxel, docetaxel eða arómatasahemil varðandi upplýsingar um minnkun skammta eða seinkun þeirra.

Ef útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) fellur um  $\geq 10$  prósentustig frá upphafsgildi OG niður fyrir 50% á að bíða með meðferð og endurtaka mat á útfallsbroti vinstri slegils innan um það bil þriggja vikna. Ef útfallsbrot vinstri slegils er ekki orðið betra eða hefur versnað, eða ef hjartabilun með einkennum hefur komið fram, á alvarlega að íhuga að hætta meðferð með trastuzúmabi, nema að ávinningurinn fyrir sjúklinginn sé talinn meiri en áhættan. Öllum slíkum sjúklingum á að vísa í mat hjá hjartalækni og fylgja eftir.

#### *Skömmtum sleppt*

Ef sjúklingurinn hefur misst af trastuzúmab-skammti í eina viku eða skemur á að gefa venjulegan viðhaldsskammt (vikuáætlun: 2 mg/kg; þriggja vikna áætlun: 6 mg/kg) eins fljótt og auðið er. Ekki á að bíða fram að næstu áætluðu lotu. Frekari viðhaldsskammta á að gefa 7 dögum síðar samkvæmt vikuáætlun eða 21 degi síðar samkvæmt þriggja vikna áætlun.

Ef sjúklingurinn hefur misst af trastuzúmab-skammti í meira en eina viku á að gefa annan hleðsluskammt af trastuzúmabi á um það bil 90 mínútum (vikuáætlun: 4 mg/kg; þriggja vikna áætlun: 8 mg/kg) eins fljótt og auðið er. Frekari viðhaldsskammta af trastuzúmabi (vikuáætlun: 2 mg/kg; þriggja vikna áætlun: 6 mg/kg) á að gefa 7 dögum síðar samkvæmt vikuáætlun eða 21 degi síðar samkvæmt þriggja vikna áætlun.

#### *Sérstakir sjúklingahópar*

Ekki hafa verið gerðar sérstakar rannsóknir á lyfjahvörfum hjá öldruðum eða sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrastarfsemi. Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var sýnt fram á að aldur og skert nýrnastarfsemi höfðu ekki áhrif á móttækileika fyrir trastuzúmabi.

#### *Börn*

Notkun trastuzúmabs á ekki við hjá börnum.

#### Lyfjagjöf

Hleðsluskammt af trastuzúmabi á að gefa sem innrennsli í bláæð á 90 mínútum. Ekki má gefa lyfið hratt í bláæð eða sem stakan skammt (e. bolus). Heilbrigðisstarfsmaður sem getur brugðist við bráðaofnæmi skal annast trastuzúmab-innrennsli í bláæð og neyðarbúnaður verður að vera til staðar. Fylgjast skal með sjúklingum í a.m.k. sex klukkustundir eftir að fyrsta innrennsli hefst og í tvær klukkustundir eftir að síðari innrennsli hefst. Fylgjast skal með einkennum eins og hita og hrolli og öðrum innrennslistengdum einkennum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Hugsanlega er hægt að halda slíkum einkennum í skefjum með því að stöðva innrennslið tímabundið eða hægja á því. Innrennsli má hefja á ný þegar einkennin eru horfin.

Ef upphafshleðsluskammtur þolist vel má gefa síðari skammta sem innrennsli á 30 mínútum. Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virka efninu, músapróteinum, eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Alvarleg hvíldarmæði vegna fylgikvilla langt gengins æxlisvaxtar eða þörf fyrir súrefni.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Prófun á tjáningu HER2 skal framkvæma á sérhæfðum rannsóknarstofum sem geta tryggt viðunandi vottun á prófunarferlinu (sjá kafla 5.1).

Engar upplýsingar úr klínískum rannsóknum eru fyrirliggjandi eins og er um sjúklinga sem fá endurmeðferð eftir að hafa fengið trastuzúmab áður sem viðbótarmeðferð.

### Truflanir á hjartastarfsemi

#### Almenn íhugunarefni

Sjúklingar sem fá trastuzúmab eru í aukinni hættu á að fá hjartabilun (NYHA [New York Heart Association] flokkur II-IV) eða einkennalausar truflanir á hjartastarfsemi. Slík tilvik hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá trastuzúmab meðferð eina sér eða ásamt paclitaxeli eða docetaxeli, sérstaklega eftir lyfjameðferð sem inniheldur antracyklín (doxorúbicín eða epirúbicín). Slík tilvik geta verið meðalsvæsin eða alvarleg og hafa tengst andláti (sjá kafla 4.8). Enn fremur skal gæta varúðar við meðhöndlun sjúklinga sem hafa aukna áhættuþætti hjartasjúkdóms, t.d. háþrýsting, staðfestan kransæðasjúkdóm, hjartabilun, útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) <55%, eða háan aldur.

Meta skal alla þá sem eiga að fá trastuzúmab meðferð en sérstaklega þá sem áður hafa fengið antracyklín og cyclofosfamíð (AC) m.t.t. hjartasjúkdóms við upphafsgildi, þ.m.t. sögu og læknisskoðun, hjartalínurit, hjartaómun og/eða MUGA-skönnun eða segulómun. Eftirlit getur auðveldað að finna sjúklinga sem fá truflanir á hjartastarfsemi. Endurtaka á hjartarannsóknir eins og gerðar eru við upphaf meðferðar á 3 mánaða fresti meðan á meðferð stendur og á 6 mánaða fresti frá því að meðferð er hætt og þar til 24 mánuðir eru liðnir frá því að sjúklingurinn fékk síðasta skammt af trastuzúmabi. Gera skal ítarlegt áhættumat áður en ákveðið er að meðhöndla með trastuzúmabi.

Þýðisgreining á öllum tiltækum gögnum um lyfjahvörf hefur sýnt að trastuzúmab getur verið til staðar í blóðrásinni í allt að 7 mánuði eftir að meðferð með Ogivri er hætt (sjá kafla 5.2). Sjúklingar sem fá antracyklín eftir að meðferð með trastuzúmabi er hætt eru hugsanlega í aukinni hættu á að fá truflanir á hjartastarfsemi. Ef hægt er skulu lækningar forðast meðferð sem byggir á antracyklíni í allt að 7 mánuði eftir að meðferð með trastuzúmabi er hætt. Ef antracyklín eru notuð skal fylgjast vandlega með hjartastarfsemi sjúklingsins.

Íhuga skal formlegt mat á hjartastarfsemi hjá sjúklingum þar sem talin er hætta á hjartakvillum eftir skimun við upphafsgildi. Hafa skal eftirlit með hjartastarfsemi hjá öllum sjúklingum meðan á meðferðinni stendur (t.d. á 12 vikna fresti). Eftirlit getur auðveldað að finna sjúklinga sem fá truflanir á hjartastarfsemi. Hjá sjúklingum sem fá einkennalausar truflanir á hjartastarfsemi getur tíðara eftirlit verið gagnlegt (t.d. á 6 – 8 vikna fresti). Við áframhaldandi skerðingu á starfsemi vinstri slegils hjá sjúklingi sem þó er áfram einkennalaus á lækningunni að íhuga að hætta meðferð ef enginn sjáanlegur ávinningur er af meðferð með trastuzúmabi.

Framsýnar rannsóknir á öryggi áframhaldandi notkunar eða endurmeðferðar með trastuzúmabi hjá sjúklingum sem fá truflanir á hjartastarfsemi hafa ekki verið gerðar. Ef útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) fellur um  $\geq 10$  prósentustig frá upphafsgildi OG niður fyrir 50% á að bíða með meðferð og endurtaka mat á útfallsbroti vinstri slegils innan um það bil þriggja vikna. Ef útfallsbrot vinstri slegils er ekki orðið betra, eða hefur versnað, eða ef hjartabilun með einkennum hefur komið fram á alvarlega að íhuga að hætta meðferð með trastuzúmabi, nema að ávinningurinn fyrir sjúklinginn sé talinn meiri en áhættan. Öllum slíkum sjúklingum á að vísa í mat hjá hjartalækni og fylgja eftir.

Ef einkenni hjartabilunar koma fram meðan á meðferð með trastuzúmabi stendur skal meðhöndla þau með hefðbundnum lyfjum við hjartabilun. Flestir sjúklingar sem þróuðu með sér hjartabilun eða einkennalausar truflanir á hjartastarfsemi í lykilrannsóknunum sýndu bata með hefðbundinni meðferð við hjartabilun sem samanstóð af ACE-hemli eða angiotensínviðtakablokka ásamt betablokka. Langflestir sjúklingar með hjartaekenni og augljósan klínískan ávinning af trastuzúmab meðferð héldu áfram í meðferðinni án frekari klínískra hjartakvilla.

### Brjóstakrabbamein með meinvörpum

Ekki ætti að gefa trastuzúmab og antracýklín samhliða í samsettri meðferð við brjóstakrabbameini með meinvörpum.

Sjúklingar með brjóstakrabbamein með meinvörpum sem hafa áður fengið antracýklín eru líka í hættu á að fá truflanir á hjartastarfsemi við meðferð með trastuzúmabi, þó að hættan sé minni en við samhliða notkun trastuzúmabs og antracýklína.

### Brjóstakrabbamein án meinvarpa

Fyrir sjúklinga með brjóstakrabbamein án meinvarpa á að endurtaka mat á hjartastarfsemi, eins og framkvæmt er við upphafsgildi, á 3 mánaða fresti á meðan á meðferð stendur og á 6 mánaða fresti eftir að meðferð er hætt, þar til 24 mánuðir eru liðnir frá síðustu lyfjagjöf með trastuzúmabi. Hjá sjúklingum sem fá krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur antracýklín er mælt með frekara eftirliti, sem ætti að fara fram árlega í allt að 5 ár frá síðustu lyfjagjöf með trastuzúmabi eða lengur ef vart verður við viðvarandi minnkun á útfallsbroti vinstri slegils.

Útilokaðir frá þátttöku í klínískum lykilrannsóknunum á notkun trastuzúmabs sem viðbótarmeðferð (e. adjuvant) eða formeðferð (e. neoadjuvant) við brjóstakrabbameini án meinvarpa voru sjúklingar með sögu um hjartadrep, hjartaöng sem þarfnaðist læknismeðferðar, hjartabilun (NYHA flokkur II–IV) eða sögu um hjartabilun, útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) < 55%, annan hjartavöðvasjúkdóm, hjartsláttartruflanir sem þörfuðust læknismeðferðar, klínískt mikilvægan lokusjúkdóm, vanmeðhöndlaðan háþrýsting (sjúklingar með háþrýsting sem meðhöndlaður var með hefðbundinni læknismeðferð voru gjaldgengir) og vökva í gollurshúsi sem hafði áhrif á blóðaflfræðilegar breytur og því er ekki hægt að ráðleggja meðferð hjá slíkum sjúklingum.

### *Viðbótarmeðferð*

Ekki ætti að gefa trastuzúmab og antracýklín samhliða í samsettri viðbótarmeðferð.

Hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa sást aukning á tíðni hjartakvilla með eða án einkenna þegar trastuzúmab var gefið eftir krabbameinslyfjameðferð sem innihélt antracýklín, borið saman við meðferð með docetaxeli og carboplatíni án antracýklíns, og var þetta meira áberandi þegar trastuzúmab var gefið samtímis taxönum en þegar lyfið var gefið á eftir taxönum. Óháð því hvaða meðferðaráætlun var notuð komu flestir hjartakvillar með einkennum fram á fyrstu 18 mánuðunum. Í einni þriggja lykilrannsóknna sem gerðar voru, þar sem miðgildi lengdar eftirfylgni var 5,5 ár (BCIRG006), sást samfelld aukning uppsafnaðrar tíðni hjartakvilla með einkennum og breytinga á útfallsbroti vinstri slegils (LVEF) hjá sjúklingum sem fengu trastuzúmab samtímis taxanlyfi eftir meðferð með antracýklíni upp að allt að 2,37 %, borið saman við u.þ.b. 1 % í samanburðarhópunum tveimur (sem fengu annars vegar antracýklín ásamt cýklófosfamíði, fylgt eftir með taxani og hins vegar taxan, carbóplatín og trastuzúmab).

Meðal áhættuþátta fyrir hjartakvilla sem komu í ljós í fjórum stórum rannsóknum á viðbótarmeðferð voru hár aldur (> 50 ár), lágt útfallsbrot vinstri slegils (< 55 %) í upphafi, fyrir eða eftir upphaf meðferðar með paclitaxeli, lækkun útfallsbrots vinstri slegils um 10 – 15 stig og fyrri eða samtímis meðferð með lyfjum við háþrýstingi.

Hjá sjúklingum sem fengu trastuzúmab eftir að hafa lokið viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum tengdist áhætta á truflunum á hjartastarfsemi stærri uppsöfnuðum skömmtum af antracýklíni sem gefnir voru fyrir upphaf meðferðar með trastuzúmabi, ásamt líkamsþyngdarstuðli (BMI) > 25 kg/m<sup>2</sup>.

### *Formeðferð og viðbótarmeðferð*

Hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa sem metnir eru hæfir fyrir formeðferð og viðbótarmeðferð skal eingöngu nota trastuzúmab samhliða antracýklínunum hjá sjúklingum sem hafa

ekki fengið krabbameinslyfjameðferð áður og eingöngu með litlum skömmtum af antracyklínunum, þ.e. hámarks uppsafnaðir skammtar af doxórubicíni sem eru 180 mg/m<sup>2</sup> eða 360 mg/m<sup>2</sup> af epirubicíni.

Ef sjúklingar hafa áður fengið fulla meðferð með lágskammta antracyklínunum og trastuzúmabi í formeðferð skal ekki gefa viðbótar frumuskemmandi krabbameinslyfjameðferð eftir skurðaðgerð. Við aðrar aðstæður á að taka ákvörðun um viðbótar meðferð með frumuskemmandi krabbameinslyfjum út frá einstaklingsbundnum þáttum.

Reynsla af trastuzúmab lyfjagjöf samhliða lágskammta antracyklín lyfjagjöf er takmörkuð við rannsóknina MO16432 eins og er.

Í lykilrannsókninni MO16432 var trastuzúmab gefið samhliða forkrabbameinslyfjameðferð sem samanstóð af þremur meðferðarlotum af doxórubicíni (uppsafnaður skammtur 180 mg/m<sup>2</sup>).

Tíðni truflana á hjartastarfsemi með einkennum var 1,7 % hjá trastuzúmab-hópnum.

Klínísk reynsla er takmörkuð hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

### Innrennslistengd viðbrögð og ofnæmi

Alvarleg innrennslistengd viðbrögð af trastuzúmab-innrennsli sem greint hefur verið frá eru m.a. mæði, lágþrýstingur, öngljóð, háþrýstingur, berkjukrampi, ofanslegils hraðsláttarglöp, minnkuð súrefnismettun, bráðaofnæmi, andnauð, ofsakláði og ofsabjúgur (sjá kafla 4.8). Nota má forlyfjagjöf til að draga úr hættu á slíkum viðbrögðum. Flest þessara einkenna komu fram innan 2,5 klukkustunda frá því að fyrsta innrennsli hófst. Ef innrennsli viðbrögð koma fram skal hætta innrennsli eða hægja á því og fylgjast með sjúklingnum þar til öll slík einkenni eru horfin (sjá kafla 4.2). Hægt er að meðhöndla slík einkenni með verkja- og hitastillandi lyfjum svo sem meperidíni eða paracetamóli, eða með andhistamíni svo sem dífenhýdrámíni. Einkenni gengu til baka hjá flestum sjúklingum og fengu þeir síðar frekari innrennsli með trastuzúmabi. Alvarleg innrennsli viðbrögð hafa verið meðhöndluð með góðum árangri með stuðningsmeðferð eins og súrefni, beta-örvum og barksterum. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa þessi viðbrögð verið hluti af klínískri þróun sem hefur leitt til dauða sjúklings. Sjúklingar sem finna fyrir hvíldarmæði vegna fylgikvilla langt gengins æxlisvaxtar og annarra sjúkdóma geta verið í meiri hættu á lífshættulegum innrennsli viðbrögðum. Því skal ekki meðhöndla þessa sjúklinga með trastuzúmabi (sjá kafla 4.3).

Þá hefur verið lýst versnandi ástandi í kjölfar upphafsþata sem og síðkomnum aukaverkunum með skyndilegri klínískri versnun. Dauðsföll hafa orðið innan nokkurra klukkustunda og allt að einni viku eftir innrennsli. Í örfáum tilvikum hafa sjúklingar fundið fyrir fyrstu innrennsliseinkennum og lungnaeinkennum meira en sex klukkustundum eftir að innrennsli trastuzúmabs hófst. Vara skal sjúklinga við möguleika á slíkum síðkomnum einkennum og skal ráðleggja þeim að hafa samband við lækni ef þessi einkenni koma fram.

### Lungnakvillar

Við notkun trastuzúmabs hefur verið tilkynnt um alvarlega lungnakvilla eftir að lyfið kom á markað (sjá kafla 4.8). Þessir kvillar hafa einstaka sinnum verið lífshættulegir. Að auki hefur verið tilkynnt um milliveflungnasjúkdóm, þ.m.t. íferðir í lungum, brátt andnauðarheilkenni, lungnabólgu, bólgu í lungum (e. pneumonitits), fleiðruvökva, andnauð, bráðan lungnabjúg og skerta lungnastarfsemi. Meðal áhættuþátta sem tengjast milliveflungnasjúkdómi eru fyrri eða samtímis meðferð með öðrum æxlishefjandi meðferðum sem vitað er að tengjast þessum kvilla, svo sem meðferð með taxönum, gemcitabíni eða vinorelbíni og geislameðferð. Þessir kvillar geta komið fram sem hluti af viðbrögðum sem tengjast innrennsli eða komið fram síðar. Sjúklingar sem finna fyrir hvíldarmæði vegna fylgikvilla langt gengins æxlisvaxtar og annarra sjúkdóma geta verið í meiri hættu á að fá lungnakvilla. Því skal ekki meðhöndla þessa sjúklinga með trastuzúmabi (sjá kafla 4.3). Gæta skal varúðar vegna bólgu í lungum (e. pneumonitits), einkum hjá sjúklingum sem fá samtímis meðferð með taxani.



## Hjálparefni Sorbitólmagn

Ogivri 150 mg inniheldur 115,2 mg af sorbitóli í hverju hettuglasi.  
Ogivri 420 mg inniheldur 322,6 mg af sorbitóli í hverju hettuglasi.  
Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol (HFI) mega ekki fá lyfið nema það sé mjög nauðsynlegt.  
Áður en þetta lyf er gefið skal taka nákvæma sjúkrasögu hvers sjúklings hvað varðar einkenni um arfgengt frúktósaóþol.

## Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á milliverkunum við önnur lyf. Engar klínískt mikilvægar milliverkanir milli trastuzúmabs og lyfja sem notuð voru samhliða í klínískum rannsóknum hafa komið fram.

### Áhrif trastuzúmabs á lyfjahvörf annarra æxlishefjandi lyfja

Upplýsingar um lyfjahvörf úr rannsóknunum BO15935 og M77004, sem gerðar voru á konum með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum, bentu til þess að útsetning fyrir paclítaxeli og doxórubicíni (og helstu niðurbrotsefnum þeirra: 6- $\alpha$  hýdroxýl-paclítaxeli, POH og doxórubicínóli, DOL) væri óbreytt þegar trastuzúmab var til staðar (8 mg/kg hleðsluskammtur í bláæð og síðan 6 mg/kg í bláæð á þriggja vikna fresti eða 4 mg/kg hleðsluskammtur í bláæð og síðan 2 mg/kg í bláæð einu sinni í viku).

Trastuzúmab gæti þó aukið heildarútsetningu fyrir einu niðurbrotsefni doxórubicíns, (7-deoxý-13 díhýdró- doxórubicínóns, D7D). Líffræðileg virkni D7D og klínísk áhrif aukningar á þessu niðurbrotsefni voru óljós.

Gögn úr JP16003-rannsókninni, sem var einarma rannsókn þar sem allir þátttakendur fengu sömu skammta af trastuzúmabi (4 mg/kg hleðsluskammt í bláæð og 2 mg/kg í bláæð í hverri viku) og docetaxeli (60 mg/m<sup>2</sup> í bláæð), og gerð var hjá japönskum konum með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum, bentu til þess að samtímis gjöf trastuzúmabs hefði engin áhrif á lyfjahvörf stakra skammta af docetaxeli. JP19959-rannsóknin var undirannsókn BO18255-rannsóknarinnar (ToGA), sem gerð var hjá karlkyns og kvenkyns japönskum sjúklingum með langt gengið krabbamein í maga, til að rannsaka lyfjahvörf capecitabíns og cisplatíns við notkun með eða án trastuzúmabs. Niðurstöður þessarar undirannsóknar bentu til þess að útsetning fyrir líffræðilega virkum niðurbrotsefnum capecitabíns (t.d. 5-FU) breyttist ekki við samtímis notkun cisplatíns eða samhliða notkun cisplatíns og trastuzúmabs. Þéttni capecitabíns var þó meiri og helmingunartími þess lengri þegar lyfið var gefið samtímis trastuzúmabi. Niðurstöðurnar benda einnig til þess að lyfjahvörf cisplatíns breytist ekki við samhliða notkun capecitabíns eða samhliða notkun capecitabíns og trastuzúmabs.

Gögn um lyfjahvörf úr H4613g-/GO01305-rannsókninni hjá sjúklingum með HER2 jákvætt krabbamein sem var með meinvörpum eða staðbundið, langt gengið og óskurðtækt gáfu til kynna að trastuzúmab hefði engin áhrif á lyfjahvörf carbóplatíns.

### Áhrif æxlishefjandi lyfja á lyfjahvörf trastuzúmabs

Við samanburð á hermílikani fyrir þéttni trastuzúmabs í sermi eftir meðferð með trastuzúmabi einu sér (4 mg/kg hleðsluskammtur/2 mg/kg á viku fresti í bláæð) og mældri þéttni í sermi hjá japönskum

konum með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum (JP16003-rannsóknin) sáust engar vísbendingar um áhrif samtímis gjafar docetaxels á lyfjahvörf trastuzúmabs.

Samanburður á niðurstöðum varðandi lyfjahvörf úr tveimur II. stigs rannsóknum (BO15935 og M77004) og einni III. stigs rannsókn (H0648g), þar sem sjúklingar fengu samtímis trastuzúmab og paclítaxel, og tveimur II. stigs rannsóknum þar sem trastuzúmab var gefið eitt sér (W016229 og MO16982) hjá konum með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum, bendir til þess að einstök gildi og meðalgildi fyrir lágmarkspéttni trastuzúmabs í sermi væru breytileg bæði innan rannsókna og milli rannsókna, en engin skýr áhrif sáust af samtímis gjöf paclítaxels á lyfjahvörf trastuzúmabs. Samanburður á gögnum um lyfjahvörf trastuzúmabs úr M77004-rannsókninni, þar sem konur með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum fengu samtímis meðferð með trastuzúmabi, paclítaxeli og doxórubicíni og gögnum um lyfjahvörf trastuzúmabs í rannsóknum þar sem trastuzúmab var gefið eitt sér (H0649g) eða ásamt antracyklíni og cýklófosfamíði eða paclítaxeli (H0648g-rannsóknin), benti til þess að doxórubicín og paclítaxel hefðu engin áhrif á lyfjahvörf trastuzúmabs.

Gögn um lyfjahvörf úr H4613g/GO01305 rannsókninni gáfu til kynna að carbóplatín hafði engin áhrif á lyfjahvörf trastuzúmabs.

Samtímis gjöf anastrózóls virtist ekki hafa áhrif á lyfjahvörf trastuzúmabs.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

##### Konur á barneignaraldri

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með trastuzúmabi stendur og í 7 mánuði eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 5.2).

##### Meðganga

Rannsóknir á æxlun hafa verið gerðar hjá cynomolgus-öpum í skömmtum sem eru allt að 25 faldir vikulegir viðhaldsskammtar handa mönnum miðað við 2 mg/kg af trastuzúmabi í bláæð og hafa þær hvorki sýnt truflanir á frjósemi né skaðleg áhrif á fóstur. Flutningur trastuzúmabs um fylgju á fyrstu stigum (20. til 50. degi þungunar) og síðkomnum stigum fósturþroska (120. til 150. degi þungunar) kom fram. Ekki er vitað hvort trastuzúmab hafi áhrif á æxlunargetu. Þar sem dýratilraunir á æxlun endurspeglar ekki alltaf svörum hjá mönnum skal forðast notkun trastuzúmabs á meðgöngu nema mögulegur ávinningur fyrir móður vegi þyngra en hugsanleg hættu fyrir fóstur.

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá tilvikum um óeðlilegan vöxt nýrna hjá fósturum og/eða skerta virkni nýrna í tengslum við legvatnsbrest, sum í tengslum við lífshættulega vanþroskun lungna hjá fósturinu, hjá þunguðum konum sem fá trastuzúmab. Konum sem verða þungaðar skal greint frá hugsanlegum fósturskaða. Ef þunguð kona fær meðferð með trastuzúmabi eða ef kona verður þunguð meðan hún er á meðferð með trastuzúmabi eða innan 7 mánaða eftir að hún fær síðasta skammt trastuzúmabs er æskilegt að hún sé undir nánu eftirliti þverfaglegs teymis.

##### Brjóstagjöf

Rannsókn hjá cynomolgus-öpum með skömmtum sem voru 25 sinnum hærri en vikulegir viðhaldsskammtar hjá mönnum sem námu 2 mg/kg af trastuzúmabi í bláæð frá meðgöngudegi 120 til 150 sýndu að trastuzúmab berst í mjólkina eftir fæðingu. Útsetning fyrir trastuzúmabi í móðurkviði og trastuzúmab í sermi apaunga var ekki tengt neinni aukaverkun tengdri vexti eða þroska frá fæðingu og að 1 mánaðar aldri. Ekki er vitað hvort trastuzúmab berst í brjóstamjólk. Þar sem IgG1 úr mönnum berst í brjóstamjólk og ekki er vitað hvort lyfið veldur fósturskaða, eiga konur ekki að vera með barn á brjósti meðan á trastuzúmab meðferð stendur og ekki í 7 mánuði eftir síðasta skammt.

## Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif á frjósemi.

### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ogivri hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8). Sundl og syfja geta komið fram meðan á meðferð með Ogivri stendur (sjá kafla 4.8). Sjúklingum sem finna fyrir einkennum sem tengjast innrennslinu (sjá kafla 4.4) skal ráðlagt að aka hvorki bíl né nota vélar fyrir en einkennin eru horfin.

### 4.8 Aukaverkanir

#### Samantekt á öryggi lyfsins

Meðal alvarlegustu og/eða algengustu aukaverkana sem hingað til hafa verið tilkynntar við notkun trastuzúmabs (í bláæð og undir húð) eru truflanir á hjartastarfsemi, innrennslistengd viðbrögð, eituráhrif á blóð (einkum daufkyrningafæð), sýkingar og aukaverkanir á lungu.

#### Tafla með lista yfir aukaverkanir

Í þessum kafla eru notaðir eftirtaldir tíðniflokkar: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Í töflu 1 eru aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar í tengslum við notkun trastuzúmabs í bláæð, eins sér eða samhliða öðrum krabbameinslyfjum, í klínískum lykilrannsóknnum og eftir markaðssetningu.

Allt sem talið er upp er byggt á hæsta prósentuhlutfalli sem sást í klínísku lykilrannsóknunum. Auk þess eru aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu lyfsins taldar með í töflu 1.

Tafla 1 Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um við notkun á trastuzúmabi í bláæð einu sér eða samhliða öðrum krabbameinslyfjum í klínískum lykilrannsóknnum (N = 8386) og eftir markaðssetningu lyfsins

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking	Mjög algengt
	Nefkoksbólga	Mjög algengt
	Daufkyrningafæð með sýklasótt	Algengt
	Blöðrubólga	Algengt
	Inflúensa	Algengt
	Skútabólga	Algengt
	Húðsýking	Algengt
	Nefslímubólga	Algengt
	Sýking í efri hluta öndunarfæra	Algengt
	Þvagfærasýking	Algengt
	Kokbólga	Algengt
	Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	Framrás illkynja æxlismyndunar
Framrás æxlismyndunar		Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð með hita	Mjög algengt
	Blóðleysi	Mjög algengt
	Daufkyrningafæð	Mjög algengt
	Fækkun hvítra blóðkorna/hvítfrumnafæð	Mjög algengt

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
	Blóðflagnafæð	Mjög algengt
	Prótrómbínskortur í blóði	Tíðni ekki þekkt
	Sjálfvakín blóðflagnafæð	Tíðni ekki þekkt
Önæmiskerfi	Ofnæmi	Algengt
	+Bráðafnæmisviðbrögð	Mjög sjaldgæft
	+Ofnæmislost	Mjög sjaldgæft
Efnaskipti og næring	Minnkuð líkamsþyngd/þyngdartap	Mjög algengt
	Lystarleysi	Mjög algengt
	Æxlislýsuheilkenni	Tíðni ekki þekkt
	Blóðkalíumhækkun	Tíðni ekki þekkt
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Mjög algengt
	Kviði	Algengt
	Þunglyndi	Algengt
Taugakerfi	Skjálfti	Mjög algengt
	Sundl	Mjög algengt
	Höfuðverkur	Mjög algengt
	Náladofi	Mjög algengt
	Bragðtruflanir	Mjög algengt
	Úttaugakvilli	Algengt
	Ofstæling (e. hypertonia)	Algengt
	Svefnhöfgi	Algengt
Augu	Tárubólga	Mjög algengt
	Aukin taramyndun	Mjög algengt
	Augþurrkur	Algengt
	Doppubjúgur	Tíðni ekki þekkt
	Sjónublæðing	Tíðni ekki þekkt
Eyru og vöndarhús	Heyrnarleysi	Sjaldgæft
Hjarta	1 Lækkaður blóðþrýstingur	Mjög algengt
	1 Hækkaður blóðþrýstingur	Mjög algengt
	1 Öreglulegur hjartsláttur	Mjög algengt
	1 Hjartaflökt	Mjög algengt
	Lækkun útfallsbrots*	Mjög algengt
	+Hjartabilun	Algengt
	+1 Ofanslegils hraðsláttarglöp	Algengt
	Hjartavöðvakvilli	Algengt
	1 Hjartsláttarónot	Algengt
	Gollurshússvökvi (e. pericardial effusion)	Sjaldgæft
	Hjartalost	Tíðni ekki þekkt
	Valhoppstaktur (e. gallop rhythm)	Tíðni ekki þekkt
	Æðar	Hitakóf
+1 Lágþrýstingur		Algengt
Æðavíkkun		Algengt
Öndunarferi, brjósthol og miðmæti	+Mæði	Mjög algengt
	Hósti	Mjög algengt
	Blóðnasir	Mjög algengt
	Nefrennsli	Mjög algengt
	+Lungnabólga	Algengt
	Astmi	Algengt
	Lungnakvilli (e. lung disorder)	Algengt
	+Fleiðruvökvi	Algengt
	+1 Sog- eða blísturshljóð við öndun	Sjaldgæft
	Bólga í lungum (e. pneumonitis)	Sjaldgæft
	+Lungnatrefjun	Tíðni ekki þekkt
	+Andnauð	Tíðni ekki þekkt

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
	+Öndunarbílun	Tíðni ekki þekkt
	+Íferð í lungum	Tíðni ekki þekkt
	+Bráður lungnabjúgur	Tíðni ekki þekkt
	+Brátt andnaðarheilkenni	Tíðni ekki þekkt
	+Berkjukrampi	Tíðni ekki þekkt
	+Súrefnisskortur	Tíðni ekki þekkt
	+Lækkuð súrefnismettun	Tíðni ekki þekkt
	Barkakýlisbjúgur	Tíðni ekki þekkt
	Leguandköf (e. orthopnoea)	Tíðni ekki þekkt
	Lungnabjúgur	Tíðni ekki þekkt
	Millivefslungnasjúkdómur	Tíðni ekki þekkt
	Meltingarfæri	Niðurgangur
Uppköst		Mjög algengt
Ogleði		Mjög algengt
ı Varabólga		Mjög algengt
Kviðverkur		Mjög algengt
Meltingartruflanir		Mjög algengt
Hægðatregða		Mjög algengt
Munnbólga		Mjög algengt
Gyllinæð		Algengt
Munnþurrkur		Algengt
Lifur og gall		Lifrarfrumuskemmd
	Lifrabólga	Algengt
	Lifrareymsli	Algengt
	Gula	Mjög sjaldgæft
Húð og undirhúð	Hörundsroði	Mjög algengt
	Útbrot	Mjög algengt
	ı Andlitsbólga	Mjög algengt
	Hárlos	Mjög algengt
	Naglakvilli	Mjög algengt
	Handa- fótaheilkenni (e. palmar-plantar	Mjög algengt
	Þrymlabólur	Algengt
	Húðþurrkur	Algengt
	Flekkblæðing	Algengt
	Ofsvitnun	Algengt
	Dröfnuörðuútbrot	Algengt
	Kláði	Algengt
	Stökkar neglur	Algengt
	Húðbólga	Algengt
	Ofsakláði	Sjaldgæft
	Ofsabjúgur	Tíðni ekki þekkt
	Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkir
ı Stífleiki í vöðvum		Mjög algengt
Vöðvaþrautir		Mjög algengt
Liðbólga		Algengt
Bakverkur		Algengt
Beinverkir		Algengt
Vöðvakrampar		Algengt
Verkur í hálsi		Algengt
Verkur í útlími		Algengt
Nýru og þvagfæri		Nýrnakvilli (e. renal disorder)
	Himnunýrnahnoðrabólga	Tíðni ekki þekkt
	Nýrnahnoðravilli	Tíðni ekki þekkt
	Nýrnabilun	Tíðni ekki þekkt

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Meðganga, sængurlega og burðarmál	Legvatnsbrestur	Tíðni ekki þekkt
	Nýrnavanþroski	Tíðni ekki þekkt
	Lungnavanþroski	Tíðni ekki þekkt
Æxlunarfæri og brjóst	Þroti í brjóstum/brjóstabólga	Algengt
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi	Mjög algengt
	Verkur fyrir brjósti	Mjög algengt
	Hrollur	Mjög algengt
	Þreyta	Mjög algengt
	Inflúensulík einkenni	Mjög algengt
	Innrennslistengd viðbrögð	Mjög algengt
	Verkur	Mjög algengt
	Sótthiti	Mjög algengt
	Slímhúðarbólga	Mjög algengt
	Bjúgur á útlimum	Mjög algengt
	Slappleiki	Algengt
	Bjúgur	Algengt
	Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Mar

+ Aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar í tengslum við dauðsföll.

1 Aukaverkanir sem tilkynntar eru að stórum hluta í tengslum við innrennslistengd viðbrögð. Tiltekið hlutfall fyrir þessar aukaverkanir er ekki fyrirbyggjandi.

\* Kom fram eftir samhliða meðferð með taxan í kjölfar meðferðar með antracyclíni.

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

##### *Truflanir á hjartastarfsemi*

Hjartabilun (NYHA flokkur II–IV) er algeng aukaverkun sem tengist notkun trastuzúmabs og hefur verið tengd dauðsföllum (sjá kafla 4.4). Teikn og einkenni hjartabilunar, svo sem mæði, mæði í hvíld, aukinn hósti, lungnabjúgur, þriðja hjartahljóð (S3 gallop) eða minnkað útfallsbrot slegils, hafa komið fram hjá sjúklingum sem fengu trastuzúmab (sjá kafla 4.4).

Í þremur lykilorðum á gjöf trastuzúmabs sem viðbótarmeðferð ásamt krabbameinslyfjameðferð var tíðni truflunar á hjartastarfsemi af stigi 3/4 (einkum hjartabilun með einkennum) svipuð hjá sjúklingum sem eingöngu fengu krabbameinslyfjameðferð (þ.e. fengu ekki trastuzúmab) og hjá sjúklingum sem fengu trastuzúmab eftir meðferð með taxani (0,3 – 0,4 %). Tíðnin var hæst hjá sjúklingum sem fengu trastuzúmab samhliða taxani (2,0 %). Reynsla er takmörkuð af samhliða gjöf trastuzúmabs og lágskammta antracyclína sem for meðferð (e. neoadjuvant) (sjá kafla 4.4).

Þegar trastuzúmab var gefið eftir lok viðbótarmeðferðar með krabbameinslyfjum sást hjartabilun í NYHA flokki III–IV hjá 0,6 % sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð í eitt ár, eftir eftirfylgni með 12 mánaða miðgildislengd. Eftir eftirfylgni með 8 ára miðgildislengd var tíðni alvarlegrar hjartabilunar (NYHA flokkur III og IV) 0,8% og tíðni vægrar vanstarfsemi vinstri slegils, með eða án einkenna 4,6 % hjá trastuzúmab 1 árs meðferðarhópnum í BO16348-rannsókninni.

Afturkræfni alvarlegrar hjartabilunar (skilgreind sem a.m.k. tvær mælingar í röð sem sýna LVEF gildi  $\geq 50$  % eftir tilvikið) var greinileg hjá 71,4 % sjúklinga sem fengu trastuzúmab. Sýnt var fram á afturkræfni vægrar vanstarfsemi vinstri slegils, með eða án einkenna, hjá 79,5 % sjúklinga. U.þ.b. 17% tilvika truflunar á hjartastarfsemi komu fram eftir að meðferð með trastuzúmabi lauk.

Í lykilorðum á krabbameini með meinvörpum með trastuzúmabi sem gefið var í bláæð var tíðni truflunar á hjartastarfsemi á bilinu 9 % – 12 % þegar það var gefið ásamt paclitaxeli, samanborið við 1 % – 4 % þegar paclitaxel var gefið eitt sér. Tíðni fyrir einlyfjameðferð var 6 % – 9 %. Hæsta tíðni

truflunar á hjartastarfsemi kom fram hjá sjúklingum sem fengu trastuzúmab ásamt antracyclíni/cýklófosfamíði samhliða (27 %) og var hún marktækt hærrí en fyrir antracyclín/cýklófosfamíð eitt sér (7 % – 10 %). Í síðari rannsókn með fyrirfram ákveðnu eftirliti með hjartastarfsemi, var tíðni hjartabilunnar með einkennum 2,2% hjá sjúklingum sem fengu trastuzúmab og docetaxel, samanborið við 0% hjá sjúklingum sem fengu docetaxel eitt sér. Flestir sjúklinganna (79 %) sem fengu truflanir á hjartastarfsemi í þessum rannsóknum urðu betri eftir hefðbundna meðferð við hjartabilun.

#### *Innrennsli viðbrögð, ofnæmislík viðbrögð og ofnæmi*

Áætlað er að u.þ.b. 40 % sjúklinga sem meðhöndlaðir eru með trastuzúmabi fái einhvers konar innrennslistengd viðbrögð. Flest þessara viðbragða eru hinsvegar væg til miðlungi alvarleg (NCI-CTC flokkunarkerfi) og koma yfirleitt fram snemma í meðferðinni, þ.e. við fyrsta, annað eða þriðja innrennsli, og tíðni þeirra minnkar við síðari innrennsli. Meðal þessara viðbragða eru hrollur, hiti, mæði, lágþrýstingur, önghljóð, berkjukrampi, hraðsláttur, minnkuð súrefnismettun, andnaud, útbrot, ógleði, uppköst og höfuðverkur (sjá kafla 4.4). Tíðni innrennslistengdra viðbragða af öllum alvarleikastigum var breytileg milli rannsókna og fór eftir ábendingum, aðferðum við gagnasöfnun og hvort trastuzúmab var gefið samtímis krabbameinslyfjameðferð eða sem einlyfjameðferð.

Alvarleg bráðaofnæmisviðbrögð sem krefjast tafarlausa inngrípa geta komið fram og þá yfirleitt við fyrsta eða annað innrennsli trastuzúmabs (sjá kafla 4.4) og hafa tengst dauðsföllum.

Bráðaofnæmislík viðbrögð hafa sést í einstaka tilvikum.

#### *Eituráhrif á blóð*

Daufkyrningafæð með hita, hvítfrumnafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð og daufkyrningafæð voru mjög algengar aukaverkanir. Tíðni prótrombínskorts í blóði er ekki þekkt. Hætta á daufkyrningafæð getur aukist lítillega þegar trastuzúmab er gefið ásamt docetaxeli eftir meðferð með antracyclíni.

#### *Lungnakvillar*

Alvarlegar aukaverkanir í lungum koma fram í tengslum við notkun trastuzúmabs og hafa tengst dauðsföllum. Þessar aukaverkanir eru m.a. íferðir í lungum, brátt andnauðarheilkenni, lungnabólga, bólga í lungum (e. pneumonitits), fleiðruvökvi, andnaud, bráður lungnabjúgur og öndunarskerðing (sjá kafla 4.4).

Upplýsingar um aðgerðir til að lágmarka áhættu sem eru í samræmi við áætlun ESB um áhættustjórnun eru í kaflanum „Varnaðarorð og varúðarreglur“ (kafla 4.4).

#### Ónæmingargeta

Í rannsókninni á formeðferð eða viðbótarmeðferð við brjóstakrabbameini án meinvarpa (BO22227) við miðgildi eftirfylgnitíma sem var lengri en 70 mánuðir mynduðu 10,1 % (30/296) þeirra sjúklinga sem fengu trastuzúmab í bláæð mótefni gegn trastuzúmabi. Hlutleysandi mótefni gegn trastuzúmabi greindust í sýnum sem tekin voru eftir upphaf meðferðar hjá 2 af 30 sjúklingum í hópnum sem fékk trastuzúmab í bláæð.

Klínísk þýðing þessara mótefna er ekki þekkt. Það að mótefni gegn trastuzúmabi væru til staðar hafði engin áhrif á lyfjahvörf, verkun (metið sem alger meinafræðileg svörun (pCR) og lifun án aukaverkana (EFS) eða öryggi (metið sem tíðni innrennslistengdra viðbragða) trastuzúmabs sem gefið var í bláæð. Engin gögn liggja fyrir um ónæmingargetu í meðferð með trastuzúmabi við krabbameini í maga.

#### Skipt milli trastuzúmabs gefið í bláæð og trastuzúmabs gefið undir húð, og öfugt

Í rannsókninni MO22982 var skipt milli trastuzúmabs sem gefið var í bláæð og trastuzúmabs sem gefið var undir húð með það að aðalmarkmiði að meta hvora íkomuleiðina sjúklingur kaus frekar. Í þessari rannsókn voru tveir hópar skoðaðir (hjá öðrum hópnum var notað lyfjaform undir húð sem kom í hettuglasi og hjá hinum hópnum var notað lyfjaform undir húð sem kom í til þess gerðu inndælingarkerfi) í tvíarma víxlrannsókn með 488 sjúklingum sem slembiraðað var í annan tveggja hópa sem fengu meðferðarlotur með trastuzúmabi þrisvar í viku (í bláæð [lotur1 - 4] → undir húð

[lotur 5-8], eða undir húð [lotur 1 - 4] → í bláæð [lotur 5 - 8]). Sjúklingar höfðu ýmist ekki fengið meðferð með trastuzúmabi í bláæð áður (20,3 %) eða höfðu áður fengið trastuzúmab í bláæð (79,7 %). Þar sem um var að ræða lyfjagjöf í bláæð → undir húð (hóparnir sem fengu lyfjaform lyfsins undir húð sem kom í hettuglasi og með til þess gerðu inndælingarkerfi eru hér sameinaðir) var greint frá aukaverkunum (af öllum stigum) fyrir skiptingu (lotur 1-4) hjá 53,8% sjúklinga og eftir skiptingu (lotur 5 - 8) hjá 56,4 %. Þar sem um var að ræða lyfjagjöf undir húð → í bláæð (hóparnir sem fengu lyfjaform lyfsins undir húð sem kom í hettuglasi og með til þess gerðu inndælingarkerfi eru hér sameinaðir) var greint frá aukaverkunum (af öllum stigum) fyrir skiptingu hjá 65,4 % sjúklinga og eftir skiptingu hjá 48,7 % sjúklinga.

Tíðni alvarlegra aukaverkana, aukaverkana af stigi 3 og tíðni þess að hætta þurfti meðferð vegna aukaverkana fyrir skiptingu (lotur 1 - 4) var lág (< 5 %) og svipað átti við um tíðni þeirra eftir skiptingu (lotur 5 - 8). Ekki var greint frá aukaverkunum af stigi 4 eða 5.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

### **4.9 Ofskömmun**

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun í klínískum rannsóknum hjá mönnum. Stakir skammtar af trastuzúmabi einu sér sem eru stærri en 10 mg/kg hafa ekki verið gefnir í klínískum rannsóknum. Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með magakrabbamein með meinvörpum var 10 mg/kg viðhaldsskammtur á þriggja vikna fresti eftir gjöf 8 mg/kg hleðsluskammts rannsakaður. Skammtar að þessu marki þoldust vel.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, einstofna mótefni, ATC-flokkur: L01XC03

Ogivri er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Trastuzúmab er raðbrigða manna IgG1 einstofna mótefni gegn manna húðþekjuvaxtarþáttaviðtaka 2 (HER2). Yfirtjáning á HER2 finnst í 20–30% brjóstakrabbameina. Rannsóknir á tíðni HER2-jákvæðni hvað varðar magakrabbamein þegar notast var við vefjalitun (IHC) og FISH (e. fluorescence *in situ* hybridisation) eða CISH (e. chromogenic *in situ* hybridisation) hafa sýnt að HER2-jákvæðni er mjög breytileg, á bilinu 6,8 % til 34,0 % hvaða varðar IHC og 7,1 % til 42,6 % hvað varðar FISH. Rannsóknir benda til þess að hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein þar sem æxli tjá mikið af HER2 sé lifun án sjúkdómseinkenna styttri en hjá sjúklingum með æxli sem yfirtjá ekki HER2. Sá hluti viðtakans sem er utan frumuhimnu (ECD, p105) getur losnað út í blóðið og er hægt að mæla hann í sermissýnum.

#### Verkunarháttur

Trastuzúmab binst með mikilli sækni og sértækni við utanfrumuhluta HER2-viðtakans nálægt frumuhimnunni. Binding trastuzúmabs við HER2 kemur í veg fyrir virkjun HER2-viðtakans og hindrar bindils hvata-óháða (e. ligand independent) boðmiðlun HER2. Fyrir vikið hefur verið sýnt fram á, bæði í *in vitro* greiningu og hjá dýrum, að trastuzúmab hamlar frumuskiptingu æxlisfruma í mönnum sem tjá mikið af HER2. Að auki er trastuzúmab öflugur milliliður mótefnaháðra frumu-milliliða frumudráps (ADCC). *In vitro* hefur verið sýnt fram á að trastuzúmab-milliliða ADCC beiti sér fremur gegn krabbameinsfrumum með yfirtjáningu af HER2 en krabbameinsfrumum sem ekki tjá mikið af HER2.



## Greining HER2 yfirtjáningar eða HER2 genamögnunar

*Greining HER2 yfirtjáningar eða HER2 genamögnunar hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein*  
Trastuzúmab á einungis að nota hjá sjúklingum sem hafa æxli sem yfirtjá HER2 eða hafa HER2 genamögnun sem ákvörðuð er með nákvæmri og gildaðri mæliaðferð. HER2 yfirtjáningu á að mæla með vefjalitun (IHC) á föstum æxlum (sjá kafla 4.4). HER2 genamögnun á að mæla með FISH (e. fluorescence *in situ* hybridisation) eða CISH (e. chromogenic *in situ* hybridisation) á föstum æxlum. Sjúklingar metnir eru hæfir fyrir Ogivri meðferð ef þeir yfirtjá HER2 eins og lýst er við stig 3+ skv. IHC eða fá jákvæða FISH- eða CISH- niðurstöðu.

Til þess að tryggja nákvæmar niðurstöður sem hægt er að fá aftur fram, verður að gera prófunina á sérhæfðum rannsóknarstofum sem geta tryggt vottun prófunaraðferðarinnar.

Ráðlagt stigakerfi til þess að meta IHC litamynstur er eins og fram kemur í töflu 2:

Tafla 2 Ráðlagt stigakerfi til þess að meta IHC litamynstur í brjóstakrabbameini

Stig	Litamynstur	Mat á yfirtjáningu HER2
0	Enginn litur finnst eða himnulitun kemur fram hjá < 10 % æxlisfrumna.	Neikvætt
1+	Dauf/naumlega merkjanleg himnulitun greinist í > 10 % æxlisfrumna. Frumurnar litast aðeins á hluta himnunnar.	Neikvætt
2+	Væg eða miðlungi mikil heildarhimmulitun greinist í > 10 % æxlisfrumna.	Óvisst
3+	Mikil, alger himnulitun greinist í > 10 % æxlisfrumna.	Jákvætt

Almennt er FISH álitid jákvætt ef hlutfall fjölda HER2 genaeyntaka í æxlisfrumu á móti fjölda eintaka af litningi 17 er meira eða sama sem 2, eða ef fleiri en 4 eintök af HER2 genum finnast í hverri æxlisfrumu ef ekki er notaður samanburður við litning 17.

Almennt er CISH álitid jákvætt ef fleiri en 5 eintök eru af HER2 geni í hverjum kjarna í meira en 50 % æxlisfruma.

Fyrir frekari upplýsingar um framkvæmd mælinga og túlkun þeirra er vísað til fylgiseðla fyrir gildaðar FISH- og CISH-mæliaðferðir. Opinberar ráðleggingar um HER2 prófanir geta einnig átt við.

Ef aðrar aðferðir eru notaðar til þess að meta HER2 prótein eða genatjáningu á greiningin einungis að fara fram hjá rannsóknarstofum sem veita fullnægjandi fyrsta flokks þjónustu með gilduðum aðferðum. Slíkar aðferðir þurfa augljóslega að vera nákvæmar og nægilega ítarlegar til þess að sýna fram á yfirtjáningu á HER2 og þurfa að geta greint á milli miðlungs (samsvarandi 2+) og mikillar (samsvarandi 3+) yfirtjáningar HER2.

*Greining HER2 yfirtjáningar eða HER2 genamögnunar hjá sjúklingum með magakrabbamein*  
HER2 yfirtjáningu eða HER2 genamögnun á aðeins að ákvarða með nákvæmri og gildaðri mæliaðferð. Vefjalitun (IHC) er ráðlögð sem frumaðferð við prófun og í þeim tilvikum þar sem einnig er þörf á að meta HER2 genamögnun skal nota annaðhvort SISH- (e. silver-enhanced *in situ* hybridization) eða FISH-tækni. SISH-tækni er þó ráðlögð til að hægt sé að meta æxlið vefja- og formfræðilega samhliða. Til að tryggja að prófunarferli séu gilduð og niðurstöður nákvæmar og endurtakanlegar verður HER2 prófun að fara fram á rannsóknastofu með þjálfuðu starfsfólki. Fara á í hvívetna eftir leiðbeiningum sem fylgja HER2 mæliaðferðum varðandi aðferð við mælingar og túlkun á niðurstöðum.

Í ToGA (BO18255) rannsókninni voru sjúklingar með æxli sem voru annaðhvort IHC3+ eða FISH jákvæð skilgreindir sem HER2 jákvæðir og því með í rannsókninni. Á grundvelli niðurstaðna úr klínískum rannsóknum var ávinning einungis að finna hjá sjúklingum með hæsta stig HER2 prótein yfirtjáningu, skilgreint sem stig 3+ skv. IHC eða stig 2+ skv. IHC og með jákvæða FISH niðurstöðu.

Í rannsókn þar sem bornar voru saman prófunaraðferðir (rannsókn D008548) kom fram hærri gráða samsvörunar (> 95 %) fyrir SISH og FISH tækni til ákvörðunar á HER2 genamögnun hjá sjúklingum með magakrabbamein. HER2 yfirtjáningu á að mæla með vefjalitun (IHC) á föstum æxlum. HER2 genamögnun á að mæla með staðbundinni þáttapörun (e. ISH, *in situ* hybridisation) með annaðhvort SISH eða FISH á föstum æxlum.

Ráðlagt stigakerfi til að meta IHC litamynstur er eins og fram kemur í töflu 3:

Tafla 3 Ráðlagt stigakerfi til þess að meta IHC litamynstur í magakrabbameini

Stig	Sýni úr skurðaðgerð – litamynstur	Vefsýni – litamynstur	Mat á yfirtjáningu HER2
0	Engin virkni eða himnuvirkni í < 10 % æxlisfrumna	Engin virkni eða himnuvirkni í neinum æxlisfrumum	Neikvætt
1+	Dauf/naumlega merkjanleg himnuvirkni í ≥ 10 % æxlisfrumna; frumurnar eru aðeins virkar í hluta himnunnar	Æxlisfrumnaþyrping með daufri/naumlega merkjanlegri himnuvirkni, hver svo sem hundradshluti litaðra æxlisfrumna er	Neikvætt
2+	Veik eða miðlungi mikil, algjör basolateral eða lateral himnuvirkni í 10 % æxlisfrumna	Æxlisfrumnaþyrping með veikri eða miðlungi mikilli, algjörri basolateral eða lateral himnuvirkni, hver svo sem hundradshluti litaðra æxlisfrumna er	Óvisst
3+	Mikil, algjör basolateral eða lateral himnuvirkni í ≥ 10 % æxlisfrumna	Æxlisfrumnaþyrping með mikilli, algjörri basolateral eða lateral himnuvirkni, hver svo sem hundradshluti litaðra æxlisfrumna er	Jákvætt

Almennt er SISH eða FISH álitnið jákvætt ef hlutfall fjölda HER2 genaeyntaka í æxlisfrumu á móti fjölda eintaka af litningi 17 er hærri en eða sama sem 2.

### Verkun og öryggi

#### Brjóstakrabbamein með meinvörpum

Trastuzúmab hefur verið notað í klínískum rannsóknum sem einlyfjameðferð hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum þar sem æxli yfirtjá HER2 og þar sem ein eða fleiri lyfjameðferð hafa ekki borið árangur (trastuzúmab eitt sér).

Trastuzúmab hefur einnig verið notað í samsetningu með paclitaxeli eða docetaxeli til meðferðar hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið lyfjameðferð gegn brjóstakrabbameini með meinvörpum. Sjúklingar sem áður höfðu fengið viðbótarlyfjameðferð byggða á antracyklíni voru meðhöndlaðir með paclitaxeli (175 mg/m<sup>2</sup> innrennsli á 3 klukkustundum) með eða án trastuzúmabs. Í lykilrannsókn með docetaxeli (100 mg/m<sup>2</sup> í innrennsli á 1 klukkustund) með eða án trastuzúmabs höfðu 60 % sjúklinganna fengið áður viðbótarlyfjameðferð byggða á antracyklíni. Sjúklingar voru meðhöndlaðir með trastuzúmabi þar til sjúkdómurinn versnaði.

Verkun trastuzúmabs hefur ekki verið rannsökuð í samsetningu með paclitaxeli hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið viðbótarlyfjameðferð með antracyklíni áður. Hins vegar hafði trastuzúmab ásamt

docetaxeli verkun hjá sjúklingum, hvort sem þeir höfðu áður fengið viðbótarmeðferð með antracyklíni eða ekki.

Við prófunaraðferð fyrir yfirtjáningu á HER2 sem er notuð til þess að ákvarða meðferðarhæfni sjúklinga í lykiloranssókn á trastuzúmab einlyfjameðferð og trastuzúmabi ásamt paclitaxeli í klínískum rannsóknum var notuð vefjalitun (IHC) til að finna HER2 úr ákveðnum bít úr brjóstæxlinu, þar sem notuð voru einstofna nagdýramótefnin CB11 og 4D5. Æxlisvefirnir voru geymdir í formalíni eða Bouin festi (e. fixative). Þessar klínísku prófunartilraunir í rannsóknarskyni voru framkvæmdar í miðlægri rannsóknarstofu og notaður var kvarði 0 til 3+. Sjúklingar flokkaðir með litastig 2+ eða 3+ voru hafðir með en þeir sem höfðu litastig 0 eða 1+ voru útilokaðir. Meira en 70% sjúklinga sem voru prófaðir sýndu 3+ yfirtjáningu. Niðurstöðurnar benda til þess að ávinningur sé meiri meðal sjúklinga með hærri stig HER2 yfirtjáningar (3+).

Aðalrannsóknaraðferðin til þess að ákvarða jákvætt HER2 í lykiloranssókn á docetaxeli, með eða án trastuzúmabs, var vefjalitun. Minnihluti sjúklinga var rannsakaður með því að nota merkingu með flúrljómun (e. fluorescence *in situ* hybridization, FISH). Í þessari rannsókn höfðu 87% sjúklinga sem tóku þátt sjúkdóm sem var IHC3+ og 95% sjúklinga sem tóku þátt höfðu sjúkdóm sem var IHC3+ og/eða FISH-jákvæður.

#### Vikuleg skömmun fyrir brjóstakrabbamein með meinvörpum

Niðurstöður á verkun úr rannsóknum einlyfjameðferðar og samsettrar meðferðar eru teknar saman í töflu 4:

Tafla 4 Niðurstöður varðandi verkun úr rannsóknum á einlyfjameðferð og samsettri meðferð

Færibreyta	Einlyfja meðferð	Samsett meðferð			
	Trastuzúmab <sup>1</sup> N = 172	Trastuzúmab ásamt paclitaxeli <sup>2</sup> N = 68	Paclitaxel <sup>2</sup> N = 77	Trastuzúmab ásamt docetaxeli <sup>3</sup> N = 92	Docetaxel <sup>3</sup> N = 94
<b>Svörunarhlutfall (95 % öryggisbil)</b>	18 % (13 – 25)	49 % (36 – 61)	17 % (9 – 27)	61 % (50 – 71)	34 % (25 – 45)
<b>Miðgildi svörunarlengdar (mánuðir) (95 % öryggisbil)</b>	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)
<b>Miðgildi TTP (mánuðir) (95 % öryggisbil)</b>	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)
<b>Miðgildi lifunar (mánuðir) (95 % öryggisbil)</b>	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 = tími að versnun; „ne“ þýðir að ekki var hægt að meta eða ekki var komið að því.

1. Rannsókn H0649g: IHC3+ hlutmengi
2. Rannsókn H0648g: IHC3+ hlutmengi
3. Rannsókn M77001: Fullt greiningarmengi (meðferð áætluð (e. intent to treat)), 24 mánaða niðurstöður

#### Samsett meðferð með trastuzúmabi og anastrozólí

Trastuzúmab hefur verið rannsakað í samsetningu með anastrozólí sem fyrsta meðferð hjá sjúklingum eftir tíðahvörf við brjóstakrabbameini með meinvörpum með hárra HER2 tjáningu sem er hormónajákvætt (þ.e. með estrógen-viðtaka (ER) og/eða prógesterón-viðtaka (PR)). Gildi fyrir lifun án versunar sjúkdóms tvöfaldaðist í hópnum sem fékk trastuzúmab ásamt anastrozólí samanborið við anastrozólí (4,8 mánuðir á móti 2,4 mánuðum). Aðrar færibreytur sem sýndu framfarir hjá hópnum sem fékk samsetta meðferð voru fyrir heildarsvörun (16,5 % á móti 6,7 %); klínískt ávinningshlutfall (42,7 % á móti 27,9 %); tíma að versnun (4,8 mánuðir á móti 2,4 mánuðum). Ekki var hægt að sjá mun á tíma fram að svörun og lengd svörunar á milli þessara hópa. Miðgildi fyrir heildarlifun jókst um

4,6 mánuði hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð. Munurinn var ekki tölfræðilega martækur en hins vegar skipti um helmingur sjúklingana í hópnum sem fékk anastrozól eitt sér yfir í meðferðina sem innihélt einnig trastuzúmab eftir versnun sjúkdómsins.

*Þriggja vikna skömmtun fyrir brjóstakrabbamein með meinvörpum*

Niðurstöður á verkun úr rannsóknum á einlyfja meðferð án samanburðar og samsettri meðferð án samanburðar eru teknar saman í töflu 5:

Tafla 5 Niðurstöður varðandi verkun úr rannsóknum á einlyfjameðferð og samsettri meðferð án samanburðar

Færibreyta	Einlyfja meðferð		Samsett meðferð	
	Trastuzúmab <sup>1</sup> N = 105	Trastuzúmab <sup>2</sup> N = 72	Trastuzúmab ásamt paclitaxeli <sup>3</sup> N = 32	Trastuzúmab ásamt docetaxeli <sup>4</sup> N = 110
<b>Svörunarhlutfall (95 % öryggisbil)</b>	24 % (15 – 35)	27 % (14 – 43)	59 % (41 – 76)	73 % (63 – 81)
<b>Miðgildi svörunarlengdar (mánuðir) (á bilinu)</b>	10,1 (2,8 – 35,6)	7,9 (2,1 – 18,8)	10,5 (1,8 - 21)	13,4 (2,1 – 55,1)
<b>Miðgildi TTP (mánuðir) (95 % öryggisbil)</b>	3,4 (2,8 – 4,1)	7,7 (4,2 – 8,3)	12,2 (6,2 - ne)	13,6 (11 – 16)
<b>Miðgildi lifunar (mánuðir) (95 % öryggisbil)</b>	ne	ne	ne	47,3 (32 - ne)

TTP = tími að versnun; „ne“ þýðir að ekki var hægt að meta eða ekki var komið að því.

1. Rannsókn WO16229: hleðsluskammtur 8 mg/kg, fylgt eftir með 6 mg/kg 3 vikna áætlun
2. Rannsókn MO16982: hleðsluskammtur 6 mg/kg á viku x 3; fylgt eftir með 6 mg/kg 3 vikna áætlun
3. Rannsókn BO15935
4. Rannsókn MO16419

*Staðsetning versnunar*

Tíðni versnunar í lifur lækkaði marktækt hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með trastuzúmabi og paclitaxeli, borið saman við þá sem einungis fengu meðferð með paclitaxeli (21,8 % borið saman við 45,7 %; p = 0,004). Fleiri sjúklingum sem fengu meðferð með trastuzúmabi og paclitaxeli versnaði í miðtaugakerfi samanborið við þá sem einungis fengu meðferð með paclitaxeli (12,6 % borið saman við 6,5 %; p = 0,377).

*Brjóstakrabbamein án meinvarpa (viðbótarmeðferð)*

Brjóstakrabbamein án meinvarpa er skilgreint sem ífarandi krabbamein í brjósti án meinvarpa. Trastuzúmab var rannsakað sem viðbótarmeðferð í 4 stórum fjölsetra, slembiröðuðum rannsóknum:

- BO16348 rannsóknin var hönnuð til þess að bera saman eins árs og tveggja ára meðferð með skömmtum á þriggja vikna fresti af trastuzúmabi við eftirlit með sjúklingum með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein án meinvarpa eftir skurðaðgerð, viðurkennda lyfjameðferð og geislameðferð (ef við átti). Að auki var tveggja ára meðferð með trastuzúmabi borin saman við eins árs meðferð með trastuzúmabi. Sjúklingum í trastuzúmab hópnum var gefinn hleðsluskammtur í upphafi sem nam 8 mg/kg, fylgt eftir með 6 mg/kg á þriggja vikna fresti í eitt eða tvö ár.
- NSABP B-31 og NCCTG N9831 rannsóknirnar, en niðurstöður þeirra voru greindar sameiginlega, voru hannaðar til þess að rannsaka klínískt notagildi trastuzúmab meðferðar samhliða paclitaxeli eftir AC krabbameinslyfjameðferð, að auki voru áhrif þess að bæta trastuzúmab meðferð

við á eftir AC→P krabbameinslyfjameðferð hjá sjúklingum með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein án meinvarpa rannsökuð í NCCTG N9831 rannsókninni.

- BCIRG 006 rannsóknin var hönnuð til þess að rannsaka áhrif trastuzúmabs meðferðar samhliða docetaxeli, annaðhvort eftir AC krabbameinslyfjameðferð eða samhliða docetaxeli og carboplatíni hjá sjúklingum með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein án meinvarpa, eftir skurðaðgerð.

Brjóstakrabbamein án meinvarpa í HERA rannsókninni var afmarkað við skurðtækt, ífarandi kirtilkrabbamein í brjósti, með jákvæða eitla í holhönd eða neikvæða eitla í holhönd ef æxli eru að minnsta kosti 1 cm í þvermál.

Í sameiginlegri greiningu niðurstaðna úr NSABP B-31 og NCCTG N9831 rannsóknunum var brjóstakrabbamein án meinvarpa afmarkað við konur með skurðtækt brjóstakrabbamein með mikilli áhættu, skilgreint sem HER2 jákvætt og með jákvæða eitla í holhönd eða sem HER2 jákvætt með neikvæða eitla í holhönd og einkenni mikillar áhættu (æxlisstærð > 1 cm og ER neikvætt eða æxlisstærð > 2 cm, óháð hormónastöðu).

Í BCIRG 006 rannsókninni var HER2 jákvætt brjóstakrabbamein án meinvarpa skilgreint sem annaðhvort sjúklingar með jákvæða eitla eða sjúklingar með neikvæða eitla en í mikilli áhættu, með neikvæða (pN0) eitlastöðu og a.m.k. 1 eftirtalinna þátta: æxlisstærð meiri en 2 cm, estrógen viðtaka og prógesterón viðtaka neikvætt, vefjafræðileg og/ eða kjarnastigun 2 – 3, eða aldur < 35 ára).

Niðurstöður á verkun úr BO16348 rannsókninni, eftir eftirfylgni að miðgildislengd 12 mánuðir\* og 8 ár\*\* eru teknar saman í töflu 6:

Tafla 6 Niðurstöður varðandi verkun úr BO16348 rannsókninni

Færíbreyta	Eftirfylgni að miðgildislengd 12 mánuðir*		Eftirfylgni að miðgildislengd 8 ár**	
	Eftirlit N = 1693	Trastuzúmab 1 ár N = 1693	Eftirlit N = 1697***	Trastuzúmab 1 ár N = 1702***
Lifun án sjúkdóms				
- Fjöldi sjúklinga með tilvik	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Fjöldi sjúklinga án tilviks	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
P-gildi borið saman við eftirlit	< 0,0001		< 0,0001	
Áhættuhlutfall borið saman við eftirlit	0,54		0,76	
Lifun án endurkomu sjúkdóms				
- Fjöldi sjúklinga með tilvik	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Fjöldi sjúklinga án tilviks	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
P-gildi borið saman við eftirlit	< 0,0001		< 0,0001	
Áhættuhlutfall borið saman við eftirlit	0,51		0,73	

Lifun án fjarlæggra meinvarpa				
- Fjöldi sjúklinga með tilvik	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Fjöldi sjúklinga án tilviks	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
P-gildi borið saman við eftirlit	< 0,0001		< 0,0001	
Áhættuhlutfall borið saman við eftirlit	0,50		0,76	
Heildarlifun (andlát)				
- Fjöldi sjúklinga með tilvik	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Fjöldi sjúklinga án tilviks	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
P-gildi borið saman við eftirlit	0,24		0,0005	
Áhættuhlutfall borið saman við eftirlit	0,75		0,76	

\*Sameiginlegi aðalendapunkturinn lifun án sjúkdóms eftir 1 ár, borið saman við eftirlit, náði fyrirfram skilgreindum tölfræðilegum mörkum

\*\*Lokagreining (þ.m.t. víxlun 52 % sjúklinga úr hópnum sem var undir eftirliti yfir í hópinn sem fékk trastuzúmab)

\*\*\*Misræmi er í heildarfjölda vegna lítills fjölda sjúklinga sem var slembiraðað eftir lokadagsetningu fyrir greiningu á eftirfylgni að miðgildislengd 12 mánuðir

Niðurstöður varðandi verkun úr áfangagreiningu á verkun náðu fyrirfram skilgreindum tölfræðilegum mörkum fyrir samanburð á 1 árs meðferð með trastuzúmabi og eingöngu eftirliti. Eftir eftirfylgni að miðgildislengd 12 mánuðir var áhættuhlutfall fyrir lifun án sjúkdóms 0,54 (95 % öryggisbil 0,44; 0,67), sem sýnir afgerandi ávinning sem nemur 7,6 af hundraði (85,8 % á móti 78,2%) hvað varðar lifun án sjúkdóms í 2 ár, trastuzúmab hópnum í hag.

Lokagreining var framkvæmd eftir eftirfylgni að miðgildislengd 8 ár og sýndi hún að meðferð með trastuzúmabi í 1 ár tengist 24% minnkun á áhættu, borið saman við eftirlit eingöngu (áhættuhlutfall = 0,76; 95 % öryggisbil 0,67; 0,86). Það sýnir afgerandi ávinning sem nemur 6,4 af hundraði hvað varðar lifun án sjúkdóms í 8 ár, hópnum sem fékk meðferð með trastuzúmabi í 1 ár í hag.

Í lokagreiningunni kom ekki í ljós ávinningur af því að lengja meðferð með trastuzúmabi í tvö ár, umfram meðferð í 1 ár [áhættuhlutfall fyrir lifun án sjúkdóms hjá meðferðarþýðinu, fyrir 2 ár borið saman við 1 ár = 0,99 (95 % öryggisbil: 0,87; 1,13), p-gildi = 0,90 og áhættuhlutfall fyrir heildarlifun = 0,98 (0,83; 1,15); p-gildi = 0,78]. Tíðni einkennalausrar truflunar á hjartastarfsemi var aukin hjá hópnum sem fékk meðferð í 2 ár (8,1%, borið saman við 4,6 % hjá hópnum sem fékk meðferð í 1 ár). Fleiri sjúklingar fengu a.m.k. eina 3. eða 4. stigs aukaverkun í hópnum sem fékk meðferð í 2 ár (20,4 %) en í hópnum sem fékk meðferð í 1 ár (16,3 %).

Í NSABP B-31 og NCCTG N9831 rannsóknunum var trastuzúmab gefið samhliða paclitaxeli, eftir AC krabbameinslyfjameðferð.

Doxorúbicín og cýklófosfamíð voru gefin samtímis sem hér segir:

- doxorúbicín með inndælingu í bláæð, 60 mg/m<sup>2</sup>, 4 lotur á 3 vikna fresti.
- cýklófosfamíð í bláæð, 600 mg/m<sup>2</sup> á 30 mínútum, 4 lotur á 3 vikna fresti.

Paclitaxel var gefið ásamt trastuzúmabi sem hér segir:

- paclitaxel í bláæð – 80 mg/m<sup>2</sup> sem samfelld innrennsli í bláæð, gefið vikulega í 12 vikur eða
- paclitaxel í bláæð – 175 mg/m<sup>2</sup> sem samfelld innrennsli í bláæð, gefið á 3 vikna fresti í 4 lotum (á fyrsta degi hverrar lotu).

Niðurstöður varðandi verkun, úr sameiginlegri greiningu NSABP B-31 og NCCTG N9831 rannsókna á þeim tíma sem endanleg greining var gerð á lifun án sjúkdóms\* eru teknar saman í töflu 7. Miðgildislengd eftirfylgni var 1,8 ár fyrir sjúklinga í AC→P hópnum og 2,0 ár fyrir sjúklinga í AC→PH hópnum.

Tafla 7 Samantekt á niðurstöðum varðandi verkun úr sameiginlegri greiningu NSABP B-31 og NCCTG 9831 rannsóknanna á þeim tíma sem endanleg greining var gerð á lifun án sjúkdóms\*:

Færibreyta	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n=1672)	Áhættuhlutfall á móti AC→P (95 % öryggisbil) p-gildi
Lifun án sjúkdóms Fjöldi sjúklinga með tilvik (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001
Endurkoma fjarlæggra meinvarpa Fjöldi sjúklinga með tilvik	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p < 0,0001
Dauðsföll (heildarlifun): Fjöldi sjúklinga með tilvik	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p = 0,014**

A: doxorubicín; C: cýklófosfamíð; P: paclitaxel; H: trastúzumab

\* Eftir eftirfylgni að miðgildislengd 1,8 ár fyrir sjúklinga í AC→P hópnum og 2,0 ár fyrir sjúklinga í AC→PH hópnum

\*\* p-gildi fyrir heildarlifun fór ekki yfir fyrirfram skilgreind tölfræðileg mörk fyrir samanburð á AC→PH og AC→P

Fyrir aðalendapunktinn, lifun án sjúkdóms, olli viðbót trastuzúmabs við meðferð með paclitaxeli 52 % minnkun á hættu á endurkomu sjúkdóms. Áhættuhlutfallið samsvarar raunhækkun um 11,8 prósentustig (87,2 % samanborið við 75,4 %) í 3 ára lifun án sjúkdóms, AC→PH (trastuzúmab) hópnum í vil.

Greining á lifun án sjúkdóms, við uppfærslu niðurstaðna varðandi öryggi eftir eftirfylgni að miðgildislengd 3,5–3,8 ár, staðfesti þá stærðargráðu ávinnings sem sást í lokagreiningu á lifun án sjúkdóms. Þrátt fyrir að skipt hafi verið yfir í trastúzumab í samanburðarhópnum olli viðbót trastuzúmabs við meðferð með paclitaxeli 52% minnkun á hættu á endurupptöku sjúkdóms. Viðbót trastuzúmabs við meðferð með paclitaxeli olli einnig 37% minnkun á dánarlíkum.

Fyrirfram ákveðin lokagreining á heildarlifun úr sameiginlegri greiningu NSABP B-31 og NCCTG N9831 rannsóknanna var gerð þegar 707 dauðsföll höfðu orðið (miðgildislengd eftirfylgni 8,3 ár fyrir sjúklinga í AC→PH hópnum). Meðferð með AC→PH leiddi til tölfræðilega marktæks ávinnings í heildarlifun borið saman við AC→P (lagskipt áhættuhlutfall=0,64; 95 % öryggisbil [0,55; 0,74]; logrank p-gildi < 0,0001). Eftir 8 ár var lifunartíðni metin 86,9 % í AC→PH hópnum og 79,4 % í AC→P hópnum, sem er heildarávinningur sem nemur 7,4 % (95% öryggisbil 4,9 %; 10,0 %).

Niðurstöður úr lokagreiningu á heildarlifun úr sameiginlegri greiningu NSABP B-31 og NCCTG N9831 rannsóknanna eru teknar saman í töflu 8 hér fyrir neðan:

Tafla 8 Lokagreining á heildarlifun úr sameiginlegri greiningu NSABP B-31 og NCCTG N9831 rannsóknanna

Færibreyta	AC→P (N = 2032)	AC→PH (N = 2031)	p-gildi fyrir samanburð við AC→P	Áhættuhlutfal í samanborið við AC→P
Dauðsföll (heildarlifun): Fjöldi sjúklinga með tilvik (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

A: doxorubicín; C: cýklófosfamíð; P: paclitaxel; H: trastúzumab

Greining á lifun án sjúkdóms var einnig framkvæmd við lokagreiningu á heildarlifun úr samanlagðri greiningu á rannsóknunum NSABP B-31 og NCCTG N9831. Uppfærðar greiningarniðurstöður á lifun án sjúkdóms (lagskipt áhættuhlutfall = 0,61; 95 % öryggisbil [0,54; 0,69]) sýndu svipaðan ávinning á

lifun án sjúkdóms í samanburði við upphaflegu greininguna á lifun án sjúkdóms, þrátt fyrir að 24,8 % sjúklinga í AC→P hópnun hafi færst yfir í trastuzúmb hóp. Eftir 8 ár var lifunartíðni án sjúkdóms metin 77,2 % (95 % öryggisbil: 75,4; 79,1) í AC→PH hópnun, sem er heildarávinningur sem nemur 11,8 % í samanburði við AC→P hópinn.

Í BCIRG 006 rannsókninni var trastuzúmb gefið annaðhvort samhliða docetaxeli, eftir AC krabbameinslyfjameðferð (AC→DH) eða samhliða docetaxeli og carbóplatíni (DCarbH).

Docetaxel var gefið sem hér segir:

- docetaxel í bláæð – 100 mg/m<sup>2</sup> sem innrennsli í bláæð á 1 klukkustund, gefið á 3 vikna fresti í 4 lotum (á 2. degi fyrstu docetaxel lotu, síðan á 1. degi í síðari lotum)

eða

- docetaxel í bláæð – 75 mg/m<sup>2</sup> sem innrennsli í bláæð á 1 klukkustund, gefið á 3 vikna fresti í 6 lotum (á 2. degi 1. lotu, síðan á 1. degi í síðari lotum)

sem var fylgt eftir með:

- carbóplatíni – markgildi AUC = 6 mg/ml/mín, gefið með innrennsli í bláæð á 30–60 mínútum, endurtekið á 3 vikna fresti, alls sex lotur.

Trastuzúmb var gefið vikulega ásamt krabbameinslyfjameðferð og síðan á þriggja vikna fresti, alls í 52 vikur.

Niðurstöður varðandi verkun úr BCIRG 006 rannsókninni eru teknar saman í töflum 9 og 10.

Miðgildislengd eftirfylgni var 2,9 ár í AC→D hópnun og 3,0 ár í AC→DH og DCarbH hópnunum.

Tafla 9 Yfirlit yfir niðurstöður varðandi verkun í BCIRG 006 rannsókninni AC→D samanborið við AC→DH

Færibreyta	AC→D (n = 1073)	AC→DH (n = 1074)	Áhættuhlutfall á mótí AC→D (95 % öryggisbil) p-gildi
Lifun án sjúkdóms Fjöldi sjúklinga með tilvik	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001
Endurkoma fjarlæggra meinvarpa Fjöldi sjúklinga með tilvik	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p < 0,0001
Dauðsföll (heildarlifun) Fjöldi sjúklinga með tilvik	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p = 0,0024

AC→D = doxorúbicín ásamt cyclófosfamíði, fylgt eftir af docetaxeli; AC→DH = doxorúbicín ásamt cyclófosfamíði, fylgt eftir með docetaxeli ásamt trastuzúmbi; CI = öryggisbil



Tafla 10 Yfirlit yfir niðurstöður varðandi verkun í BCIRG 006 rannsókninni AC→D samanborið við DCarbH

Færibreyta	AC→D (n = 1073)	DCarbH (n = 1074)	Áhættuhlutfall á móti AC→D (95% öryggisbil) p-gildi
Lifun án sjúkdóms Fjöldi sjúklinga með tilvik	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Endurkoma fjarlæggra meinvarpa Fjöldi sjúklinga með tilvik	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p = 0,0008
Dauðsföll (heildarlifun) Fjöldi sjúklinga með tilvik	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p = 0,0182

AC→D = doxórubicín ásamt cýklófosfamíði, fylgt eftir með docetaxeli; DCarbH = docetaxel, carbóplatín og trastúzumab; CI = öryggisbil

Fyrir aðalendapunkt í BCIRG 006 rannsókninni, lifun án sjúkdóms, samsvarar áhættuhlutfallið raunhækkun um 5,8 prósentustig (86,7 % á móti 80,9 %) í 3 ára lifun án sjúkdóms, AC→DH (trastúzumab) hópnum í vil og um 4,6 prósentustig (85,5 % á móti 80,9 %) DCarbH (trastúzumab) hópnum í vil, borið saman við AC→D.

Í BCIRG 006 rannsókninni höfðu 213 af 1075 sjúklingum í DCarbH (TCH) hópnum, 221 af 1074 sjúklingum í AC→DH (AC→TH) hópnum og 217 af 1073 sjúklingum í AC→D (AC→T) hópnum Karnofsky færnistig  $\leq 90$  (annaðhvort 80 eða 90). Enginn ávinningur varðandi lifun án sjúkdóms sást hjá þessum undirhópi sjúklinga (áhættuhlutfall = 1,16, 95 % öryggisbil [0,73; 1,83] fyrir DCarbH (TCH) borið saman við AC→D (AC→T); áhættuhlutfall 0,97, 95 % öryggisbil [0,60; 1,55] fyrir AC→DH (AC→TH) borið saman við AC→D).

Að auki var gerð könnunargreining á niðurstöðum úr sameinuðu klínísku rannsóknunum NSABP B-31/NCCTG N9831\* og BCIRG006 sem tekur saman tilfelli um lifun án sjúkdóms og hjartatilfelli með einkennum, niðurstöður er að finna í töflu 11:

Tafla 11 Niðurstöður sameiginlegrar könnunargreiningar á klínísku rannsóknunum NSABP B-31/NCCTG N9831 og BCIRG006 þar sem tekin eru saman tilfelli um lifun án sjúkdóms og hjartatilfelli með einkennum

	<b>AC→PH</b> <b>(samanborið við AC→P)</b> <b>(NSABP B-31 og NCCTG N9831)*</b>	<b>AC→DH</b> <b>(samanborið við AC→D)</b> <b>(BCIRG 006)</b>	<b>DCarbH</b> <b>(samanborið við AC→D)</b> <b>(BCIRG 006)</b>
Aðalgreining á verkun Áhættuhlutfall fyrir lifun án sjúkdóms (95 % öryggisbil) p-gildi	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Greining á langtíma eftirfylgni með verkun** Áhættuhlutfall fyrir lifun án sjúkdóms (95 % öryggisbil) p-gildi	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 könnunargreining á lifun án sjúkdóms og hjartatilfellum með einkennum Langtíma eftirfylgni** Áhættuhlutfall (95 % öryggisbil)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: doxórúbisín; C: cýklófosfamíð; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carbóplatín; H: trastúzumab

CI = öryggisbil

\* Á þeim tíma sem endanleg greining var gerð á lifun án sjúkdóms. Miðgildislengd eftirfylgni var 1,8 ár fyrir sjúklinga í

AC→P hópnum og 2,0 ár fyrir sjúklinga í AC→PH hópnum

\*\* Miðgildi fyrir langtíma eftirfylgni á sameiginlegri greiningu á klínískum rannsóknum var 8,3 ár (á bilinu: 0,1 til 12,1) fyrir AC→PH hópinn og 7,9 ár (á bilinu: 0,0 til 12,2) fyrir AC→P hópinn. Miðgildi fyrir langtíma eftirfylgni fyrir BCIRG 006 rannsóknina var 10,3 ár bæði í AC→D hópnum (á bilinu: 0,0 til 12,6) og DcarbH hópnum (á bilinu: 0,0 til 13,1), og var 10,4 ár (á bilinu: 0,0 til 12,7) í AC→DH hópnum

#### Brjóstakrabbamein án meinvarpa (formeðferð-viðbótarmeðferð)

Enn sem komið er eru engar tiltækar niðurstöður sem bera saman verkun trastúzumabs ásamt krabbameinslyfjameðferð sem viðbótarmeðferð og trastúzumab ásamt krabbameinslyfjameðferð í formeðferð/viðbótarmeðferð.

MO16432 rannsóknin beindist að formeðferð og viðbótarmeðferð og var slembiröðuð fjölsetra rannsókn, hönnuð til að rannsaka klíníska verkun samtímis gjafar trastúzumabs og forkrabbameinslyfjameðferðar sem innihélt bæði antracyklín og taxan, fylgt eftir með viðbótarmeðferð með trastúzumabi í allt að 1 árs heildarmeðferðarlengd. Inn í rannsóknina voru teknir sjúklingar með nýlega greint staðbundið langt gengið brjóstakrabbamein (stig III) eða brjóstakrabbamein með bólgu án meinvarpa. Sjúklingum með HER2+ æxli var slembiraðað til að fá annaðhvort forkrabbameinslyfjameðferð ásamt formeðferð og viðbótarmeðferð með trastúzumabi, eða eingöngu forkrabbameinslyfjameðferð.

Í MO16432 rannsókninni var trastúzumab (8 mg/kg hleðsluskammti, fylgt eftir með 6 mg/kg viðhaldsskammti á 3 vikna fresti) gefið ásamt 10 lotum af forkrabbameinslyfjameðferð sem hér segir:

- Doxórúbisín 60 mg/m<sup>2</sup> ásamt paclitaxeli 150 mg/m<sup>2</sup> gefið í 3 lotur með 3 vikna millibili, sem var fylgt eftir með

- paclitaxeli 175 mg/m<sup>2</sup> gefið í 4 lotur með 3 vikna millibili,

sem var fylgt eftir með

- CMF á degi 1 og 8 í 3 lotur með 4 vikna millibili

sem eftir skurðaðgerð var fylgt eftir með

- meðferðarlotum af viðbótarmeðferð með trastuzúmabi, (bætt við til að ljúka 1 árs meðferð)

Niðurstöður MO16432 rannsóknarinnar varðandi verkun eru teknar saman í töflu 12. Miðgildislengd eftirfylgni í hópnum sem fékk trastuzúmab var 3,8 ár.

Tafla 12 Niðurstöður varðandi verkun úr MO16432 rannsókninni

Færibreyta	Krabbameinslyf + Trastuzúmab	Eingöngu krabbameinslyf (n = 116)	
Lifun án sjúkdómstílvika			Áhættuhlutfall (95 % öryggisbil)
Fjöldi sjúklinga með tilvik	46	59	0,65 (0,44; 0,96) p = 0,0275
Heildarhlutfall meinafræðilegrar svörunar* (95 % öryggisbil)	40 % (31,0; 49,6)	20,7 % (13,7; 29,2)	p = 0,0014
Heildarlifun			Áhættuhlutfall (95 % öryggisbil)
Fjöldi sjúklinga með tilvik	22	33	0,59 (0,35; 1,02) p = 0,0555

\* skilgreint sem ekkert ífarandi krabbamein í eitlum í brjósti eða hollhönd

Áætlaður var 13 prósentustiga (65 % borið saman við 52 %) ávinningur trastuzúmabi í vil varðandi 3 ára lifun án sjúkdómstílvika.

#### Magakrabbamein með meinvörpum

Trastuzúmab hefur verið rannsakað í einni slembiraðaðri, opinni III. stigs rannsókn ToGA (BO18255) ásamt krabbameinslyfjameðferð á móti krabbameinslyfjameðferð einni sér.

Krabbameinslyfjameðferð var gefin sem hér segir:

- capecitabín – 1000 mg/m<sup>2</sup> til inntöku tvisvar á dag í 14 daga á 3 vikna fresti í 6 lotum (frá kvöldi 1. dags til morguns 15. dags í hverri lotu)

eða

- 5-flúoróúracíl í bláæð – 800 mg/m<sup>2</sup>/dag sem samfelld innrennsli í bláæð í 5 daga, gefið á 3 vikna fresti í 6 lotum (á 1. degi til 5. dags í hverri lotu)

Með hvoru um sig var gefið:

- cisplatín – 80 mg/m<sup>2</sup> á 3 vikna fresti í 6 lotum á 1. degi hvers lotu.

Yfirlit yfir verkunarniðurstöður úr BO18225 rannsókninni er að finna í töflu 13:

Tafla 13 Niðurstöður varðandi verkun úr BO18225 rannsókninni

Færibreyta	FP N = 290	FP+H N = 294	Áhættuhlutfall (95 % öryggisbil)	p-gildi
Heildarlifun, miðgildismánuðir	11,1	13,8	0,74 (0,60 – 0,91)	0,0046
Lifun án versunar, miðgildismánuðir	5,5	6,7	0,71 (0,59 – 0,85)	0,0002
Tími fram að versnun sjúkdóms, miðgildismánuðir	5,6	7,1	0,70 (0,58 – 0,85)	0,0003
Heildarsvörunarhlutfall, %	34,5 %	47,3 %	1,70 <sup>a</sup> (1,22; 2,38)	0,0017
Tímalengd svörunar, miðgildismánuðir	4,8	6,9	0,54 (0,40 – 0,73)	< 0,0001

FP+H: Flúorópýrimidín/cisplatín + trastuzúmab

FP: Flúorópýrimidín/cisplatín

<sup>a</sup> líkindahlutfall

Til þátttöku í rannsókninni voru skráðir sjúklingar sem höfðu ekki áður fengið meðferð við HER2 jákvæðu, óskurðtæku kirtilkrabbameini í maga eða á mótum maga og vélinda, sem var langt gengið staðbundið eða þrálátt og/eða með meinvörpum og ekki móttækilegt fyrir lækningarlegri meðferð. Aðalendapunkturinn var heildarlifun sem skilgreind var sem tíminn frá dagsetningu slembiröðunar fram að andláti af hvaða orsök sem var. Þegar greiningin var gerð höfðu dáið samtals 349 sjúklingar sem hafði verið slembiraðað; 182 sjúklingar (62,8 %) í samanburðarhópi og 167 sjúklingar (56,8 %) í meðferðarhópi. Meirihluti dauðsfalla stafaði af atvikum í tengslum við undirliggjandi krabbameinið.

Post-hoc greiningar á undirhópum gefa til kynna að jákvæð meðferðaráhrif takmarkast við markæxli með hærri gildi HER2 próteins (IHC 2+/FISH+ eða IHC 3+). Miðgildis heildarlifun hópsins með mikla HER2 tjáningu var 11,8 mánuðir á móti 16 mánuðum, áhættuhlutfall 0,65 (95 % öryggisbil 0,51 – 0,83) og miðgildislifun án versunar sjúkdóms var 5,5 mánuðir á móti 7,6 mánuðum, áhættuhlutfall 0,64 (95 % öryggisbil 0,51 – 0,79) hjá FP hópnum á samanborið við hópinn sem fékk FP + H. Hvað varðar heildarlifun var áhættuhlutfallið 0,75 (95 % öryggisbil 0,51 – 1,11) hjá hópnum á IHC 2+/FISH+ og áhættuhlutfallið var 0,58 (95 % öryggisbil 0,41 – 0,81) hjá IHC 3+/FISH+ hópnum.

Í könnunargreiningu á undirhópum sem gerð var í ToGA (BO18255) rannsókninni var ekki sýnilegur neinn ávinningur á heildarlifun af því að bæta trastuzúmabi við hjá sjúklingum með sjúkdóm sem var ECOG PS 2 við upphafsgildi [áhættuhlutfall 0,96 (95 % öryggisbil 0,51 – 1,79)], ekki mælanlegur [áhættuhlutfall 1,78 (95 % öryggisbil 0,87 – 3,66)] og langt genginn staðbundinn sjúkdómur [áhættuhlutfall 1,20 (95 % öryggisbil 0,29 – 4,97)].

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á viðmiðunarlyfinu sem inniheldur trastuzúmab hjá öllum undirhópum barna við brjóst- og magakrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf trastuzúmabs voru metin með greiningu á þýðislíkani fyrir lyfjahvörf þar sem notuð voru samsöfnuð gögn frá 1.582 einstaklingum, þ.m.t. sjúklingum með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum (e. metastatic breast cancer, MBC), brjóstakrabbamein án meinvarpa (e. early breast cancer, EBC), langt gengið magakrabbamein (e. advanced gastric cancer, AGC) eða aðrar tegundir krabbameina, auk heilbrigðra sjálfboðaliða, sem fengu trastuzúmab í bláæð í 18 I., II. og III. stigs rannsóknum. Tveggja hólfa líkan með samhlíða línulegu og ólínulegu brotthvarfi úr miðlæga hólfinu lýsti ferli þéttni trastuzúmabs með tíma. Vegna ólínulegs brotthvarfs jókst heildarúthreinsun með

minnkandi þéttni. Því er ekki hægt að ákvarða fast gildi fyrir helmingunartíma trastuzúmabs. Helmingunartíminn ( $t_{1/2}$ ) minnkar með minnkandi þéttni innan hvers skammtabils (sjá töflu 16). Lyfjahvarfabreytur (t.d. úthreinsun (CL) og rúmmál miðlægs hólf (Vc)) og spáð útsetning fyrir þýðið við jafnvægi ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$  og AUC) voru svipaðar hjá sjúklingum með MBC og EBC. Línuleg úthreinsun var 0,136 l/dag fyrir MBC, 0,112 l/dag fyrir EBC og 0,176 l/dag fyrir AGC. Breytur fyrir ólínulegt brotthvarf voru 8,81 mg/dag fyrir hámarkshraða brotthvarfs ( $V_{max}$ ) og 8,92  $\mu\text{g/ml}$  fyrir Michaelis-Menten fasta ( $K_m$ ) hjá sjúklingum með MBC, EBC og AGC. Rúmmál miðlæga hólfins var 2,62 l hjá sjúklingum með MBC og EBC en 3,63 l hjá sjúklingum með AGC. Auk upprunalegrar æxlisgerðar voru líkamsþyngd og þéttni aspartat aminótransferasa og albúmíns í sermi greind sem tölfræðilega marktækar skýribreytur (e. covariates) sem hefðu áhrif á útsetningu fyrir trastuzúmabi, í endanlegu þýðislikani fyrir lyfjahvörf. Stærðargráða áhrifa þessara skýribreyta á útsetningu fyrir trastuzúmabi bendir þó til þess að ólíklegt sé að þær hafi áhrif á þéttni trastuzúmabs sem skipta máli klínískt.

Spáð útsetningargildi fyrir þýðið (miðgildi með 5.–95. hundraðshlutabili (e. percentile)) og lyfjahvarfabreytur ( $C_{max}$  og  $C_{min}$ ) við þéttni sem skiptir máli klínískt hjá sjúklingum með MBC, EBC og AGC sem fá meðferð samkvæmt samþykktum vikulegum (q1w) og þriðju hverja viku (q3w) skömmtunaráætlunum eru sýnd í töflu 14 (meðferðarlota 1), töflu 15 (við jafnvægi) og töflu 16 (lyfjahvarfabreytur).

Tafla 14 Spáð þýðisgildi fyrir lyfjahvarfaútsetningu í meðferðarlota 1 (miðgildi með 5. – 95. hundraðshlutabili) hjá sjúklingum með MBC, EBC og AGC sem fá trastuzúmab í bláæð samkvæmt mismunandi skömmtunaráætlunum

Skömmtunaráætlun	Upprunaleg æxlisgerð	N	$C_{min}$ (míkróg/ml)	$C_{max}$ (míkróg/ml)	AUC <sub>0-21 dagar</sub> (míkróg.dag/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg þriðju hverja viku	MBC	805	28,7 (2,9 – 46,3)	182 (134 – 280)	1376 (728 – 1998)
	EBC	390	30,9 (18,7 – 45,5)	176 (127 – 227)	1390 (1039 – 1895)
	AGC	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 – 225)	1109 (588 – 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg vikulega	MBC	805	37,4 (8,7 – 58,9)	76,5 (49,4 – 114)	1073 (597 – 1584)
	EBC	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76,0 (54,7 – 104)	1074 (783 – 1502)

Tafla 15 Spáð þýðisgildi fyrir lyfjahvarfaútsetningu við jafnvægi (miðgildi með 5.–95. hundraðshlutableili) hjá sjúklingum með MBC, EBC og AGC sem fá trastuzúmab í bláæð samkvæmt mismunandi skömmtunaráætlunum

Skömmtunaráætlun	Upprunaleg æxlisgerð	N	$C_{min,ss}^*$ (míkróg/ml)	$C_{max,ss}^{**}$ (míkróg/ml)	$AUC_{ss, 0-21}$ dagar (míkróg.dag/ml)	Tími að jafnvægi <sup>***</sup> * (vikur)
8 mg/kg + 6 mg/kg þriðju hverja viku	MBC	805	44,2 (1,8 – 85,4)	179 (123 – 266)	1736 (618 – 2756)	12
	EBC	390	53,8 (28,7 – 85,8)	184 (134 – 247)	1927 (1332 – 2771)	15
	AGC	274	32,9 (6,1 – 88,9)	131 (72,5 – 251)	1338 (557 – 2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg vikulega	MBC	805	63,1 (11,7 – 107)	107 (54,2 – 164)	1710 (581 – 2715)	12
	EBC	390	72,6 (46 – 109)	115 (82,6 – 160)	1893 (1309 – 2734)	14

\* $C_{min,ss} - C_{min}$  við jafnvægi  
 \*\* $C_{max,ss} = C_{max}$  við jafnvægi  
 \*\*\* tími að 90% af jafnvægisgildi

Tafla 16 Spáð þýðisgildi fyrir lyfjahvarfabreytur við jafnvægi hjá sjúklingum með MBC, EBC og AGC sem fá trastuzúmab í æð samkvæmt mismunandi skömmtunaráætlunum

Skömmtunaráætlun	Upprunaleg æxlisgerð	N	Heildar úthreinsunarbíl frá $C_{max,ss}$ til $C_{min,ss}$ (l/dag)	$t_{1/2}$ bíl frá $C_{max,ss}$ til $C_{min,ss}$ (dagur)
8 mg/kg + 6 mg/kg þriðju hverja viku	MBC	805	0,183 – 0,302	15,1 – 23,3
	EBC	390	0,158 – 0,253	17,5 – 26,6
	AGC	274	0,189 – 0,337	12,6 – 20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg vikulega	MBC	805	0,213 – 0,259	17,2 – 20,4
	EBC	390	0,184 – 0,221	19,7 – 23,2

#### Útskolun trastuzúmabs

Útskolunartími trastuzúmabs var metinn með þýðislíkani fyrir lyfjahvörf eftir gjöf lyfsins í bláæð q1w eða q3w. Niðurstöður hermunarinnar benda til þess að a.m.k. 95 % sjúklinganna muni ná þéttni < 1 míkróg/ml (u.þ.b. 3% af spáðu  $C_{min,ss}$  gildi fyrir þýðið, eða u.þ.b. 97% útskolun) eftir 7 mánuði.

#### HER2-ECD sem losna út í blóðrásina

Könnunargreining á skýribreytum, sem upplýsingar lágu aðeins fyrir um hjá undirhópi sjúklinga, benti til þess að hjá þeim sjúklingum þar sem meira af HER2-ECD losnaði út í blóðrásina væri ólínuleg úthreinsun hraðari (lægra  $K_m$ ) ( $P < 0,001$ ). Fylgni var milli magns mótefnavaka sem losnaði út í blóðrásina og gilda SGOT/ASAT; hugsanlegt er að skýra megi hluta áhrifa mótefnavaka sem losnaði út í blóðrásina á úthreinsun með gildum SGOT/ASAT.

Við upphaf rannsóknar var magn HER2-ECD sem losnaði hjá sjúklingum með MGC sambærilegt við það magn sem losnaði hjá sjúklingum með MBC og EBC og ekki komu fram nein augljós áhrif á útskilnað trastuzúmabs.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Engin merki bráðrar eða fjölskammtaháðrar eitrunar komu fram í rannsóknum sem stóðu í allt að sex mánuði.

Ekki komu heldur fram merki um eitúraðhrif á æxlun í rannsóknum á vansköpunaráhrifum, frjósemi kvenna eða gulbúseitrun/fylgjuflutningi seint á meðgöngu. Trastuzúmab hefur ekki eitúraðhrif á erfðæfni.

Ekki hafa verið gerðar langtíma rannsóknir hjá dýrum til að komast að því hvort trastuzúmab hafi krabbameinsvaldandi áhrif eða til þess að ákvarða áhrif þess á frjósemi karla.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

L-histidín hýdróklóríð

L-histidín

Sorbitól (E420)

Makrógól 3350

Saltsýra (til að stilla sýrustig)

Natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig)

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við né þynna það með öðrum lyfjum en þeim sem nefnd eru í kafla 6.6.

Ekki má þynna þetta lyf með glúkósalausnum þar sem þær valda samsöfnun próteina.

### 6.3 Geymsluþol

4 ár.

Eftir blöndun með sæfðu vatni fyrir stungulyf hefur verið sýnt fram á eðlis- og efnafræðilegan stöðugleika blandaðrar lausnar í 10 daga við 2°C – 8°C. Fleygja skal allri blandaðri afgangslausn.

Ogivri lausnir fyrir innrennsli í bláæð eru eðlis- og efnafræðilega stöðugar í pólývínýlklóríð-, pólýetýlen- eða pólýprópýlenpokum sem innihalda 9 mg/ml (0,9 %) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf í allt að 90 daga við 2°C – 8°C og 24 klukkustundir við hita sem ekki fer yfir 30°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota blandaða lausn og Ogivri innrennslislausn tafarlaust. Lyfið er ekki ætlað til geymslu eftir blöndun og þynningu nema það hafi verið gert undir eftirliti og við gildaðar smitgátaraðstæður. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust, eru geymslutími við notkun og geymsluaðstæður á ábyrgð notanda.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Geymslukilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3 og 6.6.

## 6.5 Gerð fláts og innihald

Ogivri 150 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

15 ml glært hettuglas af glergerð I með bútýlgúmmítappa klæddum flúorresínþynnu, sem inniheldur 150 mg af trastuzúmabi.

Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

Ogivri 420 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

50 ml glært hettuglas af glergerð I með bútýlgúmmítappa klæddum flúorresínþynnu, sem inniheldur 420 mg af trastuzúmabi.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Við blöndunina skal fara varlega með Ogivri. Ef of mikil froða myndast við blöndunina eða blandaða lausnin er hrist getur verið erfitt að ná því magni af Ogivri sem þarf úr hettuglasinu.

Blönduð lausn má ekki frjósa.

Ogivri 150 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Viðhafa skal smitgát. Innihald úr hverju 150 mg hettuglasi með Ogivri er blandað með 7,2 ml af vatni fyrir stungulyf (fylgir ekki með). Forðast skal að nota aðra leysa til blöndunar. Úr þessu verður til 7,4 ml lausn til að nota í einum skammti, sem inniheldur um það bil 21 mg/ml af trastuzúmabi, og er sýrustigið um 6,0. Umframrúmmál sem nemur 4% tryggir að fá má 150 mg skammt úr hverju hettuglasi eins og merkimiði segir til um.

Ogivri 420 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Innihald úr hverju 420 mg hettuglasi með Ogivri er blandað með 20 ml af vatni fyrir stungulyf (fylgir ekki með). Forðast skal að nota aðra leysa til blöndunar. Úr þessu verður til 21 ml lausn til að nota í einum skammti, sem inniheldur um það bil 21 mg/ml af trastuzúmabi, og er sýrustigið um 6,0. Umframrúmmál sem nemur 4,8 % tryggir að fá má 420 mg skammt úr hverju hettuglasi eins og merkimiði segir til um.

Ogivri hettuglasi		Magn af sæfðu vatni fyrir stungulyf		Lokastyrkur
150 mg hettuglasi	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg hettuglasi	+	20 ml	=	21 mg/ml

### Leiðbeiningar um blöndun

1) Dælið hægt viðeigandi rúmmál (eins og fram kemur hér að framan) af sæfðu vatni fyrir stungulyf í hettuglasið með frostþurrkuðu Ogivri með sæfðri sprautu og beinið bununni á frostþurrkaðan klumpinn.

2) Snúið hettuglasinu varlega til þess að lausnin blandist betur. HRISTIÐ EKKI!

Ekki er óvanalegt að lítilsháttar froða myndist við blöndunina. Láta skal hettuglasið standa óhreyft í um 5 mínútur. Þegar búið er að blanda verður Ogivri litlaus eða fölgul, gegnsæ lausn og á hún að vera laus við sjáanlegar smáagnir.

Ákvarðið rúmmál þeirrar lausnar sem þarf:



- á grundvelli hleðsluskammts sem nemur 4 mg af trastuzúmabi/kg líkamsþyngdar eða eftirfylgjandi vikulegum skammti sem nemur 2 mg af trastuzúmabi/kg líkamsþyngdar:

$$\text{Rúmmál (ml)} = \frac{\text{Líkamsþyngd (kg)} \times \text{skammtur (4 mg/kg fyrir hleðslu eða 2 mg/kg fyrir viðhald)}}{21 \text{ (mg/ml þykkni af blandaðri lausn)}}$$

- á grundvelli hleðsluskammts sem nemur 8 mg af trastuzúmabi/kg líkamsþyngdar, eða eftirfylgjandi 3 vikna skammti sem nemur 6 mg af trastuzúmabi/kg líkamsþyngdar:

$$\text{Rúmmál (ml)} = \frac{\text{Líkamsþyngd (kg)} \times \text{skammtur (8 mg/kg fyrir hleðslu eða 6 mg/kg fyrir viðhald)}}{21 \text{ (mg/ml þykkni af blandaðri lausn)}}$$

Draga skal upp viðeigandi magn lausnar úr hettuglasinu með sæfðri sprautunál og sprautu og bæta því í innrennslispoka með 250 ml af 9 mg/ml (0,9 %) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf. Ekki má nota lyfið með glúkósalausnum (sjá kafla 6.2). Hvolfa á pokaðum varlega við blöndun lausnarinnar til þess að forðast froðumyndun. Þegar búið er að útbúa innrennslíð á að gefa það tafarlaust. Ef þynningin er gerð við smitgát má geyma lausnina í allt að 90 daga við 2°C – 8°C og 24 klukkustundir við hita sem ekki fer yfir 30°C.

Skoða skal stungulyf með tilliti til agna og litabreytinga áður en þau eru gefin.

Ogivri er eingöngu einnota þar sem lyfið inniheldur engin rotvarnarefni.

Ekki hefur orðið vart við ósamrýmanleika milli Ogivri og poka úr pólývínýlklóríði, pólýetýleni eða pólýprópýleni.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Viatris Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Írland

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. desember 2018

## 10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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  
INDLAND

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

McDermott Laboratories Limited T/A Mylan Dublin Biologics  
Newenham Court  
Northern Cross  
Malahide Road  
Dublin 17  
Írland

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352,  
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Ogivri 150 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
trastuzúmab

**2. VIRK(T) EFNI**

Hettuglasið inniheldur 150 mg af trastuzúmabi.  
Eftir blöndun inniheldur 1 ml af þykkni 21 mg af trastuzúmabi.

**3. HJÁLPAREFNI**

L-histidín hýdróklóríð, L-histidín, sorbitól (E420), makrógól 3350, saltsýra og natriumhýdroxíð.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
1 hettuglas

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Eingöngu til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/18/1341/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI FYRIR HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Ogivri 150 mg þykknisstofn  
trastuzúmab  
Eingöngu til notkunar í bláæð

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

**6. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Ogivri 420 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
trastuzúmab

**2. VIRK(T) EFNI**

Hettuglasið inniheldur 420 mg af trastuzúmabi.  
Eftir blöndun inniheldur 1 ml af þykkni 21 mg af trastuzúmabi.

**3. HJÁLPAFENI**

L-histidín hýdróklóríð, L-histidín, sorbitól (E420), makrógól 3350, saltsýra og natriumhýdroxíð.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
1 hettuglas

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Eingöngu til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/18/1341/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI FYRIR HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Ogivri 420 mg þykknisstofn  
trastuzúmab  
Eingöngu til notkunar í bláæð

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

**6. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**Ogivri 150 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn**  
**Ogivri 420 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn**  
trastuzúmab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ogivri og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ogivri
3. Hvernig Ogivri er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ogivri
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

## 1. Upplýsingar um Ogivri og við hverju það er notað

Ogivri inniheldur virka efnið trastuzúmab sem er einstofna mótEfni. Einstofna mótEfni tengjast sérstökum próteínum eða mótEfnavökum. Trastuzúmab er hannað til að bindast sértækt við mótEfnavaka sem kallast HER2 (e. human epidermal growth factor receptor 2). HER2 finnst í miklu magni á yfirborði ákveðinna krabbameinsfrumna þar sem það örvar vöxt þeirra. Þegar Ogivri binst HER2 stöðvar það vöxt slíkra frumna og veldur dauða þeirra.

Læknirinn ávísar Ogivri til meðferðar við brjóstakrabbameini og magakrabbameini ef:

- þú ert með brjóstakrabbamein án meinvarpa, með háu gildi af próteini sem kallast HER2.
- þú ert með brjóstakrabbamein með meinvörpum (brjóstakrabbamein sem hefur dreifst út fyrir upprunalega æxlið) með háu gildi af HER2. Ogivri getur einnig verið ávísað í samsetningu með krabbameinslyfjunum paclitaxel eða docetaxel sem fyrsta meðferð við brjóstakrabbameini með meinvörpum eða það er notað eitt sér ef aðrar meðferðir hafa ekki reynst árangursríkar. Það er einnig notað ásamt lyfjum sem kallast arómatasahemlar hjá sjúklingum með há gildi HER2 og hormónaviðtaka jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum (krabbamein sem er næmt fyrir kvenkynhormónum).
- þú ert með magakrabbamein með meinvörpum með háu gildi HER2, í samsetningu með krabbameinslyfjunum capecitabíni eða 5-flúorúracíli og cisplatíni.

## 2. Áður en byrjað er að nota Ogivri

### Ekki má nota Ogivri:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir trastuzúmabi, nagdýrapróteínum (músa) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef um alvarlega öndunarörðugleika í hvíld er að ræða vegna krabbameinsins eða ef þörf er á súrefnismeðferð.

## Varnaðarorð og varúðarreglur

Læknirinn fylgist náið með meðferðinni.

### Hjartarannsóknir

Meðferð með Ogivri einu sér eða ásamt taxanlyfi getur haft áhrif á hjartað, einkum ef þú hefur einhvern tímann notað antracyklínlyf (taxanlyf og antracyklínlyf eru tveir aðrir flokkar krabbameinslyfja).

Áhrifin geta verið miðlungi alvarleg eða alvarleg og geta leitt til dauða. Þess vegna verður fylgst með hjartastarfsemi þinni fyrir meðferð með Ogivri, meðan á henni stendur (á þriggja mánaða fresti) og eftir að henni lýkur (í tvö til fimm ár). Komi fram einhverj einkenni hjartabilunar (ófullnægjandi dæling hjartans á blóði), er hugsanlegt að hjartastarfsemin verði rannsökuð oftar (á sex til átta vikna fresti), hugsanlegt er að þú fái meðferð við hjartabilun eða að stöðva þurfi Ogivri meðferðina.

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið Ogivri ef:

- þú hefur verið með hjartabilun, kransæðasjúkdóm, hjartalokusjúkdóm (hjartaóhljóð) eða háan blóðþrýsting, eða ef þú tekur eða hefur tekið einhver lyf við háþrýstingi.
- þú notar eða hefur einhvern tímann notað lyf sem heita doxorubicín eða epirubicín (lyf við krabbameini). Þessi lyf (og önnur lyf úr flokki antracyklína) geta skaddað hjartavöðvann og aukið líkur á að Ogivri valdi hjartakvillum.
- þú þjáist af mæði, einkum ef þú notar lyf sem innihalda taxan. Ogivri getur valdið öndunarörðugleikum, einkum þegar það er gefið í fyrsta skipti. Þetta gæti verið alvarlegra ef mæði er þegar fyrir hendi. Sjúklingar með alvarlega öndunarerfiðleika fyrir meðferð hafa í einstaka tilvikum látist þegar þeim var gefið Ogivri.
- þú hefur áður fengið meðferð við krabbameini.

Ef þú færð Ogivri ásamt öðru krabbameinslyfi, svo sem paclitaxeli, docetaxeli, arómatasahemli, capecitabíni, 5-flúoróúracíli eða cisplatíni skalt þú einnig lesa fylgiseðla fyrir þau lyf.

### Börn og unglingar

Notkun Ogivri er ekki ráðlögð hjá einstaklingum undir 18 ára aldri.

### Notkun annarra lyfja samhliða Ogivri

Látið læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Það getur tekið allt að 7 mánuði fyrir Ogivri að hverfa úr líkamanum. Því skal láta læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um notkun Ogivri ef byrjað er að nota annað lyf innan 7 mánaða frá því að meðferð var hætt.

### Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað.

### Meðganga

- Nota skal örugga getnaðarvörn á meðan meðferð með Ogivri stendur og í a.m.k. 7 mánuði eftir að meðferð lýkur.
- Læknirinn mun ráðleggja þér varðandi áhættu og ávinning við töku Ogivri á meðgöngu. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur komið fram minnkun á (legvatni) vökva sem umlykur barnið í legi hjá þunguðum konum sem fá trastuzúmab. Þetta ástand getur verið skaðlegt fyrir fósturið og hefur verið tengt fósturlátum sem stafa af því að lungun hafa ekki þroskast eðlilega.

## Brjóstagjöf

Ekki skal hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Ogivri stendur og ekki í 7 mánuði eftir síðasta skammt af Ogivri, þar sem lyfið getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

### **Akstur og notkun véla**

Ogivri kann að hafa áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Verði vart einkenna, svo sem sundls, syfju, hrolls eða hita, meðan á meðferð stendur, skal forðast akstur eða notkun véla þar til einkennin hverfa.

### **Ogivri inniheldur sorbitól (E420) og natríum**

Ogivri 150 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
Þetta lyf inniheldur 115,2 mg sorbitól í hverju hettuglasi.

Ogivri 420 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
Þetta lyf inniheldur 322,6 mg af sorbitóli í hverju hettuglasi.

Sorbitól breytist í frúktósa. Þeir sem eru með arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli, mega ekki nota lyfið. Þetta á við um bæði börn og fullorðna. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol geta ekki brotið niður frúktósa sem getur valdið alvarlegum aukaverkunum.

Áður en lyfið er notað verður að segja læknum frá arfgengu frúktósaóþoli eða því ef barn getur ekki lengur neytt sætrar fæðu eða drykkja vegna ógleði, uppkasta eða óþægilegra áhrifa eins og uppþembu, magakrampa eða niðurgangs.

Ogivri inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig Ogivri er gefið**

Áður en meðferð er hafin ákvarðar lækurinn magnið af HER2 í æxlinu. Aðeins sjúklingar með mikið magn af HER2 eru meðhöndlaðir með Ogivri. Eingöngu lækur eða hjúkrunarfræðingur ætti að gefa Ogivri. Lækurinn ákveður skammt og meðferðaráætlun sem hentar hverjum sjúklingi. Ogivri skammturinn fer eftir líkamsþyngd.

Fyrsti skammtur meðferðarinnar er gefinn á 90 mínútum og fylgist heilbrigðisstarfsmaður með gjöfni ef til aukaverkana kemur. Ef fyrsti skammtur þolist vel, má gefa síðari skammta sem innrennsli á 30 mínútum (sjá kafla 2 undir „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Fjöldi innrennslisgjafa fer eftir því hvernig sjúklingurinn svarar meðferðinni. Lækurinn mun ræða þetta við þig.

Ogivri er gefið með innrennsli í bláæð (innrennsli í æð, dreypi), þetta lyfjaform til gjafar í bláæð er ekki ætlað til notkunar undir húð og ætti einungis að gefa í bláæð.

Við brjóstakrabbameini án meinvarpa, brjóstakrabbameini með meinvörpum og magakrabbameini með meinvörpum er Ogivri gefið á 3 vikna fresti. Einnig má gefa Ogivri einu sinni í viku við brjóstakrabbameini með meinvörpum.

Til að koma í veg fyrir mistök við lyfjagjöf er mikilvægt að aðgæta merkimiða á hettuglösum til að ganga úr skugga um að lyfið sem er blandað og gefið sé Ogivri (trastuzúmab) en ekki annað lyf sem inniheldur trastuzúmab (t.d. trastuzúmab emtansín eða trastuzúmab deruxtecán).

### **Ef hætt er að nota Ogivri**

Ekki hætta að nota lyfið nema ræða fyrst við læknum. Taka á alla skammta á réttum tíma á einnar eða þriggja vikna fresti (í samræmi við meðferðaráætlunina). Með því móti hefur lyfið mest áhrif.



Það getur tekið allt að 7 mánuði fyrir Ogivri að hverfa úr líkamanum. Læknirinn gæti því haldið áfram að fylgjast með hjartastarfsemi þinni, jafnvel eftir að meðferðinni er lokið.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar þeirra geta verið alvarlegar og leitt til sjúkrahúsvistar.

Meðan á innrennsli með Ogivri stendur geta komið fram hrollur, hiti og önnur influensulík einkenni. Þessar aukaverkanir eru mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum).

Önnur innrennslistengd einkenni eru: Ógleði, uppköst, verkir, aukin vöðvaspenna og skjálfti, höfuðverkur, svimi, öndunarörðugleikar, hár eða lágur blóðþrýstingur, hjartsláttartruflanir (hjartsláttarónot, hjartaflökt eða óreglulegur hjartsláttur), bólga í andliti og vörum, útbrot og þreytutilfinning.

Sum þessara einkenna geta verið alvarleg og það hefur komið fyrir að sjúklingar hafa látist (sjá kafla 2, undir „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Þessi einkenni koma einkum fram við fyrsta innrennsli í bláæð (dreypi lyfsins í bláæð) og á fyrstu klukkustundum eftir upphaf innrennslisins. Þau eru yfirleitt skammvinn. Heilbrigðisstarfsmaður fylgist með á meðan innrennsli stendur og í a.m.k. sex klukkustundir eftir upphaf fyrsta innrennslis og í tvær klukkustundir eftir upphaf síðari innrennsla. Komi viðbrögð fram, verður hægt á innrennslinu eða það stöðvað og hugsanlega gefin meðferð til þess að vinna gegn aukaverkunum. Halda má innrennslinu áfram eftir að dregið hefur úr einkennum.

Einstaka sinnum hefjast einkenni meira en sex klukkustundum eftir að innrennsli hefst. Láttu lækninn vita tafarlaust ef það gerist. Stundum batna einkenni en versna aftur síðar.

#### Alvarlegar aukaverkanir

Aðrar aukaverkanir geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð með Ogivri stendur, ekki aðeins í tengslum við innrennsli. **Látið lækni eða hjúkrunarfræðing vita tafarlaust ef vart verður við einhverjar eftirtalinna aukaverkana:**

- Hjartasjúkdómar geta stundum komið fram meðan á meðferð stendur og einstaka sinnum eftir að meðferð lýkur og geta verið alvarlegir. Þar með talið er veiking hjartavöðvans sem getur hugsanlega leitt til hjartabilunar, bólgu í himnunni utan um hjartað og truflana á hjartslætti. Þetta getur leitt til einkenna svo sem mæði (einnig mæði að nóttu), hósta, vökvasöfnunar (þrota) í handleggjum og fótum og hjartsláttarónota (hjartaflökts eða óreglulegs hjartsláttar) (sjá kafla 2 - Hjartarannsóknir).

Læknirinn mun fylgjast reglulega með hjartanu meðan á meðferð stendur og eftir að henni lýkur, en segja skal lækninum tafarlaust frá því ef vart verður við einhver af ofangreindum einkennum.

- Æxlislýsuheilkenni (efnaskiptavandamál sem koma fram eftir krabbameinsmeðferð sem einkennast af háum gildum af kalíum og fosfati í blóði og lágum gildum af kalsíum í blóði). Meðal einkenna geta verið nýrnvandamál (máttleysi, mæði, þreyta og ringlun), hjartavandamál (óreglulegur, hraður eða hægur hjartsláttur), flog, uppköst eða niðurgangur og stingir í munni, höndum og fótum

Ef þú finnur fyrir einhverjum ofantalinna einkennum þegar meðferð með Ogivri er lokið skalt þú fara til læknis og upplýsa hann um að þú hafir áður fengið meðferð með Ogivri.

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sýkingar
- niðurgangur
- hægðatregða
- brjóstsviði (meltingartruflanir)
- þreyta
- húðútbrot
- verkur fyrir brjósti
- kviðverkir
- liðverkir
- lítill fjöldi rauðra blóðkorna og hvítra blóðkorna (sem vinna gegn sýkingum), stundum með hita
- vöðvaverkir
- tárubólga (útferð úr augum með kláða og hreistruð augnlok)
- táramyndun
- blóðnasir
- nefrennsli
- háarlos
- skjálfti
- hitakóf
- sundl
- naglakvillar
- þyngdartap
- lystarleysi
- svefnleysi
- breytingar á bragðskyni
- fækkun blóðflagna
- mar
- dofi eða stingir í fingrum og tám, sem stundum getur náð til annarra hluta útlimsins
- roði, bólga eða sár í munni og/eða hálsi
- verkur, bólga, roði eða stingir í höndum og/eða fótum
- mæði
- höfuðverkur
- hósti
- uppköst
- ógleði

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- ofnæmisviðbrögð
- munn- og húðþurrkur
- hálssýkingar
- þurr augu
- blöðru- og húðsýkingar
- sviti
- lasleiki og þreyta
- brjóstabólga
- kvíði
- lifrabólga

- þunglyndi
- nýrnakvillar
- aukin vöðvaspenna eða þensla (ofstæling)
- astmi
- lungnasýking
- verkir í handleggjum og/eða fótleggjum
- lungnakvillar
- útbrot með kláða
- bakverkur
- syfja (svefnhöfgi)
- hálsverkur
- gyllinæð (bólga í æðum umhverfis endaparm)
- beinverkir
- kláði
- bólur
- sinadráttur í fótum

**Sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- heyrnarleysi
- þrútin útbrot
- sog- eða blísturshljóð við öndun
- bólga eða örvefsmyndun í lungum

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- gula (gulur litur á húð og í augnhvítum)
- bráðaofnæmisviðbrögð (skyndileg alvarleg ofnæmisviðbrögð með einkennum á borð við útbrot, kláða í húð, öndunarerfiðleika, svimatilfinningu eða yfirliðstilfinningu)

**Aukaverkanir af óþekktri tíðni** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- óeðlileg eða skert blóðstorknun
- há kalíumgildi í blóði
- bólga eða blæðingar aftan við augu
- lost (blóðþrýstingur lækkar hættulega mikið sem veldur einkennum á borð við hraða og grunna öndun, kaldsveitta húð, hraðan og daufan púls, svima, slappleika og yfirlið)
- óeðlilegur hjartsláttur
- andnauð
- öndunarbílun
- bráð vökvasöfnun í lungum
- bráð þrenging öndunarvegna
- óeðlilega lágt súrefnisgildi í blóði
- erfiðleikar við öndun í útafliggjandi stöðu
- lifrarskemmdir
- bólga í andliti, vörum eða hálsi
- nýrnabilun
- óeðlilega lítill vökvi sem umlykur fóstur í legi

- lungu fósturs þroskast ekki eðlilega
- nýru fósturs þroskast ekki eðlilega

Sumar aukaverkananna sem koma fram geta verið af völdum undirliggjandi brjóstakrabbameins. Ef þú færð Ogivri ásamt annarri krabbameinslyfjameðferð geta einhverjar aukaverkanir einnig verið vegna lyfjameðferðarinnar.

### Tilkynning aukaverkana

Látid lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Ogivri

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskju og miða á hettuglasi á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Innrennslislausnir á að nota tafarlaust eftir þynningu. Ekki skal nota Ogivri ef vart verður við agnir eða upplitun fyrir lyfjagjöf.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Ogivri inniheldur

- Virka innihaldsefnið er trastuzúmab. Hvert hettuglas inniheldur annaðhvort:
  - 150 mg af trastuzúmabi sem leysa á upp í 7,2 ml af vatni fyrir stungulyf, eða
  - 420 mg af trastuzúmabi sem leysa á upp í 20 ml af vatni fyrir stungulyf

Lausnin inniheldur u.þ.b. 21 mg/ml af trastuzúmabi.

- Önnur innihaldsefni eru L-histidínhydróklóríð, L-histidín, sorbitól (E420 (sjá kafla 2 „Ogivri inniheldur sorbitól (E420) og natríum“)), makrógól 3350, saltsýra og natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig).

### Lýsing á útliti Ogivri og pakkningastærðir

Ogivri er stofn fyrir innrennslisþykki, lausn, til innrennslis í bláæð, sem er í glerhettuglösum með gúmmítappa sem innihalda annaðhvort 150 mg eða 420 mg af trastuzúmabi. Duftið er frostþurrkað, hvítar til fölgular smákúlur. Hver askja inniheldur 1 hettuglas með stofni.

### Markaðsleyfishafi

Viartis Limited  
 Damastown Industrial Park  
 Mulhuddart  
 Dublin 15  
 DUBLIN  
 Írland

**Framleiðandi**

McDermott Laboratories Limited T/A Mylan Dublin Biologics  
Newenham Court  
Northern Cross  
Malahide Road  
Dublin 17  
Írland

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352,  
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

Mylan EPD bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

Viatrix CZ s.r.o.  
Tel: +420 222 004 400

**Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti  
filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.  
Τηλ: +30 210 9891 777

**España**

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.  
Tel: +34 900 102 712

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan EPD bvba/sprl  
Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Nederland**

Mylan Healthcare B.V.  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Mylan Österreich GmbH  
Tel: +43 1 86390

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.  
Tel: + 48 22 546 64 00

**France**

Mylan Medical SAS  
Tel: +33 1 56 64 10 70

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia SRL  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd.  
Τηλ: + 357 2220 7723

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Slovenija**

Viartis d.o.o.  
Tel: + 386 1 236 31 80

**Slovenská republika**

Viartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viartis OY  
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

**Sverige**

Viartis AB  
Sími: +46 (0) 8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

---

## Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum

Til að koma í veg fyrir mistök við lyfjagjöf er mikilvægt að aðgæta merkimiða á hettuglögum til að ganga úr skugga um að lyfið sem er blandað og gefið sé Ogivri (trastuzúmab) en ekki annað lyf sem inniheldur trastuzúmab (t.d. trastuzúmab emtansín eða trastuzúmab deruxtecan).

Ávallt skal geyma þetta lyf í órofum, upprunalegum umbúðum við 2°C – 8°C hita í kæli. Hettuglas með Ogivri sem búið er að blanda með vatni fyrir stungulyf (fylgir ekki með) er stöðugt í 10 daga við 2°C – 8°C eftir blöndun og má ekki frjósa.

Við blöndunina skal fara varlega með Ogivri. Ef of mikil froða myndast við blöndunina eða blandað Ogivri er hrist getur verið erfitt að ná því magni af Ogivri sem þarf úr hettuglasinu.

Ogivri 150 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Viðhafa skal smitgát. Innihaldi úr hverju 150 ml hettuglasi með Ogivri er blandað með 7,2 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf (fylgir ekki með). Forðast skal að nota aðra leysa til blöndunar. Úr þessu verður til 7,4 ml lausn til að nota í einum skammti, sem inniheldur um það bil 21 mg/ml af trastuzúmabi. Umframrúmmál sem nemur 4 % tryggir að fá má 150 mg skammt úr hverju hettuglasi eins og merkimiði segir til um.

Ogivri 420 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Innihald úr hverju 420 mg hettuglasi með Ogivri er blandað með 20 ml af vatni fyrir stungulyf (fylgir ekki með). Forðast skal að nota aðra leysa til blöndunar. Úr þessu verður til 21 ml lausn til að nota í einum skammti, sem inniheldur um það bil 21 mg/ml af trastuzúmabi, og er sýrustigið um 6,0. Umframrúmmál sem nemur 4,8 % tryggir að fá má 420 mg skammt úr hverju hettuglasi eins og merkimiði segir til um.

Ogivri hettuglasi		Magn af sæfðu vatni fyrir stungulyf		Lokastyrkur
150 mg hettuglasi	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg hettuglasi	+	20 ml	=	21 mg/ml

### Leiðbeiningar um blöndun

1) Dælið hægt viðeigandi rúmmál (eins og fram kemur hér að framan) af vatni fyrir stungulyf í hettuglasið með frostþurrkuðu Ogivri með sæfðri sprautu og beinið bununni á frostþurkaðan klumpinn.

2) Snúið hettuglasinu varlega til þess að lausnin blandist betur. **HRISTIÐ EKKI!**

Ekki er óvanalegt að lítilsháttar froða myndist við blöndunina. Láta skal hettuglasið standa óhreyft í um 5 mínútur. Þegar búið er að blanda verður Ogivri litlaus eða fölgul, gegnsæ lausn og á hún að vera laus við sjáanlegar smáagnir.

Ákvarðið rúmmál þeirrar lausnar sem þarf:

- á grundvelli hleðsluskammts sem nemur 4 mg af trastuzúmabi/kg líkamsþyngdar eða eftirfylgjandi vikulegum skammti sem nemur 2 mg af trastuzúmabi/kg líkamsþyngdar:

$$\text{Rúmmál (ml)} = \frac{\text{Líkamsþyngd (kg)} \times \text{skammtur (4 mg/kg fyrir hleðslu eða 2 mg/kg fyrir viðhald)}}{21 \text{ (mg/ml þykkni af blandaðri lausn)}}$$

- á grundvelli hleðsluskammts sem nemur 8 mg af trastuzúmabi/kg líkamsþyngdar, eða eftirfylgjandi 3 vikna skammti sem nemur 6 mg af trastuzúmabi/kg líkamsþyngdar:

**Rúmmál (ml) = Líkamsþyngd (kg) x skammtur (8 mg/kg fyrir hleðslu eða 6 mg/kg fyrir viðhald)  
21 (mg/ml þykkni af blandaðri lausn)**

Draga skal upp viðeigandi magn lausnar úr hettuglasinu með sæfðri sprautunál og sprautu og bæta því í pólývínýlklóríð, pólýetýlen eða pólýprópýlen innrennslispoka með 250 ml af 9 mg/ml (0,9 %) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf. Ekki má nota lyfið með glúkósalausnum. Hvolfa á pokaðnum varlega við blöndun lausnarinnar til þess að forðast froðumyndun. Lausnir í æð á að skoða með berum augum áður en þær eru gefnar til að ganga úr skugga um að engar smáagnir eða upplitun séu til staðar. Þegar búið er að útbúa innrennslid á að gefa það tafarlaust. Ef þynningin er gerð við smitgát má geyma lausnina í allt að 90 daga við 2°C – 8°C og 24 klukkustundir við hita sem ekki fer yfir 30°C.