

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ogivri 150 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Ogivri 420 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ogivri 150 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Jedna fiołka zawiera 150 mg trastuzumabu, humanizowanego przeciwciała monoklonalnego IgG1 produkowanego w zawiesinie kultur komórkowych ssaków (jajnika chomika chińskiego) i oczyszczanego metodą chromatografii powinowactwa i chromatografii jonowymiennej, włączając specyficzną inaktywację wirusów i procedury usuwania.

Ogivri 420 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Jedna fiołka zawiera 420 mg trastuzumabu, humanizowanego przeciwciała monoklonalnego IgG1 produkowanego w zawiesinie kultur komórkowych ssaków (jajnika chomika chińskiego) i oczyszczanego metodą chromatografii powinowactwa i chromatografii jonowymiennej, włączając specyficzną inaktywację wirusów i procedury usuwania.

Przygotowany roztwór produktu leczniczego Ogivri zawiera 21 mg/ml trastuzumabu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiołka 150 mg zawiera 115,2 mg sorbitolu (E420).
Każda fiołka 420 mg zawiera 322,6 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Liofilizowany proszek o barwie od białej do bladożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi

Rak piersi z przerzutami

Produkt leczniczy Ogivri jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami:

- w monoterapii do leczenia tych pacjentów, którzy otrzymali dotychczas co najmniej dwa schematy chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. Uprzednio

stosowane schematy chemioterapii muszą zawierać co najmniej antracykliny i taksany, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia. Ponadto u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych warunkiem jest niepowodzenie hormonoterapii, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia

- w skojarzeniu z paklitakselem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami i dla których antracyklina jest niewskazana
- w skojarzeniu z docetakselem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami
- w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy do leczenia pacjentek po menopauzie, z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których doszło do rozwoju choroby nowotworowej z przerzutami, nieleczonych wcześniej trastuzumabem.

Wczesne stadium raka piersi

Produkt leczniczy Ogivri jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium:

- po operacji, chemioterapii (neoadiuwantowej lub adiuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana) (patrz punkt 5.1.)
- po chemioterapii adiuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem, w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem
- w skojarzeniu z chemioterapią adiuwantową z zastosowaniem docetakselu i karboplatyny
- w skojarzeniu z chemioterapią neoadiuwantową, a następnie w terapii adiuwantowej produktem leczniczym Ogivri w miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) raku piersi lub w przypadku guza o średnicy >2 cm (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Produkt leczniczy Ogivri powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z przerzutowym lub wczesnym rakiem piersi, u których w komórkach guza stwierdzono (za pomocą dokładnych i zwalidowanych testów) nadekspresję receptora HER2 lub amplifikację genu HER2 (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Rak żołądka z przerzutami

Produkt leczniczy Ogivri w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatiną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia przełykowo-żołądkowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej.

Produkt leczniczy Ogivri powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami, u których w komórkach guza stwierdzono nadekspresję HER2, określaną jako IHC2+ i potwierdzoną wynikami SISH lub FISH bądź przez wynik IHC3+. W diagnostyce guza powinny być stosowane dokładne i zwalidowane metody oceny (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem leczenia obowiązkowe jest oznaczenie receptorów HER2 (patrz punkty 4.4 i 5.1). Leczenie trastuzumabem powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii cytotoksycznej (patrz punkt 4.4) i powinno być podawane wyłącznie przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego.

Produkt leczniczy Ogivri w postaci roztworu do podawania dożylnego nie jest przeznaczony do podawania podskórnego i należy podawać go wyłącznie we wlewie dożylnym. Jeśli wymagane jest podanie leku inną drogą, należy zastosować inne produkty zawierające trastuzumab, które oferują taką możliwość.

W celu niedopuszczenia do błędów medycznych w stosowaniu leku ważne jest sprawdzenie etykiet na fiolkach, aby upewnić się, że przygotowywanym i podawanym lekiem jest produkt leczniczy Ogivri (trastuzumab), a nie inny produkt zawierający trastuzumab (np. trastuzumab emtanzyna lub trastuzumab derukstekan).

Dawkowanie

Rak piersi z przerzutami

Schemat trzytygodniowy

Zalecana początkowa dawka nasycająca to 8 mg/kg masy ciała. Zalecana dawka podtrzymująca powtarzana w trzytygodniowych odstępach to 6 mg/kg masy ciała, rozpoczynając po upływie trzech tygodni od podania dawki nasycającej.

Schemat tygodniowy

Zalecana początkowa dawka nasycająca trastuzumabu to 4 mg/kg masy ciała. Zalecana cotygodniowa dawka podtrzymująca trastuzumabu to 2 mg/kg masy ciała, rozpoczynając po upływie tygodnia od podania dawki nasycającej.

Stosowanie w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem

W głównych badaniach (H0648g, M77001) paklitaksel lub docetaksel był podawany następnego dnia po podaniu pierwszej dawki trastuzumabu (dawkowanie, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla paklitakselu lub docetakselu) oraz bezpośrednio po kolejnych dawkach trastuzumabu, jeżeli poprzednio podana dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana.

Stosowanie w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy

W głównym badaniu (BO16216) trastuzumab i anastrozol były podawane od pierwszego dnia. Nie stosowano ograniczeń odstępów czasowych pomiędzy podaniem trastuzumabu i anastrozolu (dawkowanie, patrz ChPL dla anastrozolu lub innych inhibitorów aromatazy).

Wczesne stadium raka piersi

Schemat trzytygodniowy i tygodniowy

W schemacie trzytygodniowym zalecana początkowa dawka nasycająca trastuzumabu wynosi 8 mg/kg masy ciała. Zalecana dawka podtrzymująca trastuzumabu, powtarzana w trzytygodniowych odstępach, wynosi 6 mg/kg masy ciała, zaczynając trzy tygodnie po dawce nasycającej.

W schemacie tygodniowym początkowa dawka nasycająca wynosi 4 mg/kg masy ciała, a następnie 2 mg/kg masy ciała co tydzień, w skojarzeniu z paklitakselem, po chemioterapii z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu.

Informacje dotyczące dawkowania w skojarzeniu z chemioterapią, patrz punkt 5.1

Rak żołądka z przerzutami

Schemat trzytygodniowy

Zalecana początkowa dawka nasycająca wynosi 8 mg/kg masy ciała. Zalecana dawka podtrzymująca powtarzana w trzytygodniowych odstępach wynosi 6 mg/kg masy ciała, rozpoczynając po upływie trzech tygodni od podania dawki nasycającej.

Rak piersi i rak żołądka

Okres leczenia

Pacjenci z rakiem piersi z przerzutami lub rakiem żołądka z przerzutami powinni być leczeni trastuzumabem do czasu progresji choroby.

Pacjenci z wczesnym rakiem piersi powinni być leczeni trastuzumabem przez 1 rok lub do czasu nawrotu choroby, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. U pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium nie zaleca się prowadzenia terapii przez okres dłuższy niż jeden rok (patrz punkt 5.1).

Zmniejszenie dawki

W przeprowadzonych badaniach klinicznych nie zmniejszono dawki trastuzumabu. Pacjenci mogą kontynuować leczenie w okresach odwracalnej, wywołanej chemioterapią mielosupresji, jednak w tym czasie powinni być uważnie obserwowani pod kątem występowania powikłań w postaci neutropenii. W celu uzyskania informacji dotyczącej zmniejszenia dawki lub opóźnień w podawaniu paklitakselu, docetakselu lub inhibitora aromatazy, patrz odpowiednie ChPL.

Jeżeli wartość frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) zmniejszy się o ≥ 10 punktów procentowych w stosunku do punktu wyjścia ORAZ wyniesie poniżej 50%, należy wstrzymać leczenie i powtórzyć pomiar LVEF w ciągu około 3 tygodni. Jeżeli wartość LVEF nie ulegnie poprawie lub nastąpi jej dalsze zmniejszenie bądź rozwinię się objawowa zastoinowa niewydolność serca, zdecydowanie zaleca się przerwanie stosowania trastuzumabu, chyba że korzyści dla danego pacjenta przeważają nad ryzykiem. Wszyscy tacy pacjenci powinni być kierowani na konsultację do kardiologa, a następnie poddani obserwacji.

Dawki pominięte

W przypadku pominięcia dawki trastuzumabu o jeden tydzień lub mniej, należy podać jak najszybciej zwykłą dawkę podtrzymującą (schemat tygodniowy: 2 mg/kg mc.; schemat trzytygodniowy: 6 mg/kg mc.). Nie należy czekać na następny zaplanowany cykl. Następne dawki podtrzymujące powinny być podawane, odpowiednio, po 7 dniach lub 21 dniach zgodnie ze schematem cotygodniowym bądź trzytygodniowym.

W przypadku pominięcia dawki trastuzumabu o więcej niż jeden tydzień, należy jak najszybciej ponownie podać dawkę nasycającą trastuzumabu przez około 90 minut (schemat cotygodniowy: 4 mg/kg mc.; schemat trzytygodniowy: 8 mg/kg mc.). Kolejne dawki podtrzymujące trastuzumabu (schemat tygodniowy: 2 mg/kg mc.; schemat trzytygodniowy: 6 mg/kg mc.) powinny być podane, odpowiednio, 7 dni lub 21 później zgodnie ze schematem cotygodniowym lub trzytygodniowym.

Szczególne grupy pacjentów

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących farmakokinetyki ukierunkowanych na osoby w podeszłym wieku oraz na pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej nie wykazano wpływu wieku oraz zaburzeń czynności nerek na dystrybucję trastuzumabu.

Dzieci i młodzież

Stosowanie trastuzumabu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Sposób podawania

Dawka nasycająca trastuzumabu powinna być podawana w 90-minutowym wlewie dożylnym. Nie należy podawać produktu we wstrzyknięciu ani w bolusie. Wlew dożylny trastuzumabu powinien być podawany przez wykwalifikowany fachowy personel medyczny przygotowany do opanowania anafilaksji i mający zapewniony dostęp do zestawu ratunkowego. Pacjentów należy obserwować przez co najmniej sześć godzin od rozpoczęcia pierwszego wlewu i przez dwie godziny od rozpoczęcia kolejnych wlewów pod kątem wystąpienia takich objawów, jak gorączka, dreszcze oraz inne objawy związane z podaniem wlewu (patrz punkty 4.4 i 4.8). Przerwanie lub spowolnienie wlewu może pomóc w kontrolowaniu tych objawów. Wlew można wznowić po ustąpieniu objawów.

Jeżeli początkowa dawka nasycająca będzie dobrze tolerowana, kolejne dawki mogą być podawane we wlewie trwającym 30 minut.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka duszność spoczynkowa z powodu powikłań związanych z zaawansowaną chorobą nowotworową lub wymagająca uzupełniającej tlenoterapii.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Aby zapewnić odpowiednią walidację procedur analitycznych, oznaczenie HER2 należy wykonywać w specjalistycznym laboratorium (patrz punkt. 5.1).

Obecnie nie są dostępne dane z badań klinicznych dotyczące pacjentów poddawanych powtórnej terapii po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym trastuzumabem.

Zaburzenia czynności serca

Zalecenia ogólne

U pacjentów leczonych trastuzumabem występuje zwiększone ryzyko rozwoju zastoinowej niewydolności serca (klasa II-IV wg klasyfikacji NYHA, ang. *New York Heart Association*) lub bezobjawowego zaburzenia czynności serca. Takie zaburzenia stwierdzono u pacjentów, u których stosowano trastuzumab w monoterapii lub w skojarzeniu z paklitakselem bądź docetakselem, zwłaszcza po chemioterapii zawierającej antracykliny (doksorubicynę lub epirubicynę). Nasilenie tych zaburzeń może być umiarkowane lub ciężkie i mogły one prowadzić do zgonu pacjenta (patrz punkt 4.8). Ponadto należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowych w postaci np. nadciśnienia tętniczego, udokumentowanej choroby wieńcowej, zastoinowej niewydolności serca, wartości LVEF <55%, podeszłego wieku.

Wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia trastuzumabem, w szczególności pacjenci wcześniej leczeni antracyklinami i cyklofosfamidem (AC), powinni zostać poddani wyjściowej ocenie kardiologicznej obejmującej wywiad chorobowy i badanie przedmiotowe, badanie elektrokardiograficzne (EKG), badanie echokardiograficzne i (lub) badanie izotopowego bramkowania serca (MUGA) lub badanie metodą rezonansu magnetycznego. Kontrola chorych może pomóc w określeniu pacjentów, u których doszło do zaburzeń czynności serca. Ocenę kardiologiczną, przeprowadzoną w punkcie wyjścia, należy powtarzać co 3 miesiące w trakcie terapii oraz co 6 miesięcy po zakończeniu leczenia przez 24 miesiące od podania ostatniej dawki trastuzumabu. Przed rozpoczęciem terapii trastuzumabem należy dokonać dokładnej oceny korzyści i ryzyka.

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej wszystkich dostępnych danych (patrz punkt 5.2) stwierdzono, że trastuzumab może być obecny w krążeniu przez maksymalnie 7 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem Ogivri. Pacjenci przyjmujący antracykliny po odstawieniu trastuzumabu mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności serca. Jeżeli to możliwe, lekarze powinni unikać stosowania terapii opartej na antracyklinach przez maksymalnie

7 miesięcy po zakończeniu podawania trastuzumabu. W przypadku podawania antracyklin należy uważnie monitorować czynność serca.

Należy rozważyć przeprowadzenie formalnej oceny kardiologicznej u chorych, u których po wstępnych badaniach przesiewowych występują wątpliwości dotyczące wydolności sercowo-naczyniowej. W trakcie terapii należy monitorować czynność serca (np. co 12 tygodni) u wszystkich pacjentów. Kontrola chorych może pomóc w określeniu, u których pacjentów doszło do zaburzeń czynności serca. U pacjentów, u których występują bezobjawowe zaburzenia czynności serca, zaleca się częstsze monitorowanie (np. co 6–8 tygodni). Jeżeli u pacjentów nasila się niewydolność lewej komory, lecz nie występują objawy, lekarz powinien rozważyć zaprzestanie leczenia trastuzumabem w przypadku gdy nie zaobserwowano klinicznych korzyści z jego stosowania.

Bezpieczeństwa kontynuacji lub wznowienia terapii trastuzumabem u pacjentów, u których doszło do zaburzeń czynności serca, nie oceniano w prospektywnych badaniach klinicznych. Jeżeli wartość LVEF zmniejszy się o ≥ 10 punktów procentowych w stosunku do wartości wyjściowej ORAZ wyniesie poniżej 50%, należy wstrzymać leczenie i powtórzyć pomiar LVEF w ciągu około 3 tygodni. Jeżeli nie dojdzie do poprawy frakcji wyrzutowej lub nastąpi jej dalsze zmniejszenie bądź rozwinię się objawowa zastoinowa niewydolność serca, zdecydowanie zaleca się przerwanie podawania trastuzumabu, chyba że korzyści dla danego pacjenta przeważają nad ryzykiem. Wszyscy tacy pacjenci powinni być kierowani na konsultację do kardiologa, a następnie poddani obserwacji.

Jeżeli podczas leczenia trastuzumabem rozwinię się objawowa niewydolność mięśnia sercowego, należy wdrożyć standardowe leczenie farmakologiczne stosowane w przypadku zastoinowej niewydolności serca. U większości pacjentów, u których wystąpiła zastoinowa niewydolność serca lub bezobjawowe zaburzenie czynności serca w trakcie podstawowych badań klinicznych, odnotowano poprawę po zastosowaniu standardowej terapii dotyczącej zastoinowej niewydolności serca, składającej się z inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę (ang. *angiotensin-converting enzyme*, ACE) lub inhibitora receptora angiotensyny (ang. *angiotensin receptor blocker*, ARB) i leku beta-adrenolitycznego. Większość pacjentów z objawami kardiologicznymi, którzy odnieśli kliniczne korzyści z leczenia trastuzumabem, kontynuowało terapię i nie odnotowano dodatkowych klinicznych zdarzeń kardiologicznych.

Rak piersi z przerzutami

W przypadku raka piersi z przerzutami nie należy stosować jednocześnie trastuzumabu z antracyklinami.

Pacjenci z rakiem piersi z przerzutami, którzy wcześniej byli leczeni antracyklinami, są również narażeni na ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności serca w trakcie terapii trastuzumabem, jednak jest ono mniejsze niż podczas jednoczesnego podawania trastuzumabu i antracyklin.

Wczesne stadium raka piersi

U pacjentów z wczesnym rakiem piersi ocenę kardiologiczną przeprowadzoną w punkcie wyjścia należy powtarzać co 3 miesiące w trakcie leczenia, a następnie co 6 miesięcy od chwili zakończenia leczenia przez 24 miesiące od podania ostatniej dawki trastuzumabu. U pacjentów otrzymujących chemioterapię zawierającą antracykliny zaleca się dalsze badania kontrolne, które należy powtarzać raz w roku przez maksymalnie 5 lat od podania ostatniej dawki produktu trastuzumabu lub dłużej w przypadku stwierdzenia ciągłego zmniejszania się wartości LVEF.

Pacjenci z przebyłym zawałem mięśnia sercowego, dławicą piersiową wymagającą stosowania leków, przebytą lub obecnie występującą zastoinową niewydolnością serca (klasa II–IV wg NYHA), wartością LVEF $< 55\%$, inną kardiomiopatią, zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia, klinicznie istotną wadą zastawek serca, źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (bez przypadków nadciśnienia tętniczego dobrze kontrolowanego farmakologicznie) lub z hemodynamicznie istotnym wysiękiem osierdziowym byli wykluczeni z udziału w głównych badaniach klinicznych

z zastosowaniem trastuzumabu w ramach adiuwantowej lub neoadiuwantowej terapii raka piersi we wczesnym stadium. Z tego powodu u tych pacjentów nie zaleca się leczenia trastuzumabem.

Leczenie adiuwantowe

Trastuzumabu nie należy stosować jednocześnie w połączeniu z antracyklinami w leczeniu adiuwantowym.

U pacjentów z wczesnym rakiem piersi obserwowano wzrost częstości objawowych i bezobjawowych zdarzeń kardiologicznych podczas podawania trastuzumabu po chemioterapii zawierającej antracykliny w porównaniu ze stosowaniem niezawierającego antracyklin schematu złożonego z docetakselu i karboplatyny. Wzrost ten był większy, gdy trastuzumab stosowano jednocześnie z taksanami niż w przypadku sekwencyjnego podawania po taksanach. Niezależnie od zastosowanego schematu leczenia większość objawowych zdarzeń kardiologicznych występowało w okresie pierwszych 18 miesięcy. W jednym z 3 głównych badań z możliwą medianą czasu obserwacji kontrolnej wynoszącą 5,5 roku (BCIRG006) zaobserwowano ciągły wzrost skumulowanego odsetka objawowych incydentów sercowych lub zmian wartości LVEF u pacjentów otrzymujących trastuzumab jednocześnie z taksanem po wcześniejszej terapii antracyklinami, który wynosił do 2,37% w porównaniu z około 1% w dwóch grupach porównawczych (antracyklina plus cyklofosfamid, a następnie taksan, karboplatyna i trastuzumab).

W czterech dużych badaniach klinicznych dotyczących terapii uzupełniającej stwierdzono następujące czynniki ryzyka wystąpienia zdarzeń kardiologicznych: starszy wiek (>50 lat), mała wartość LVEF (<55%) w punkcie wyjściowym, przed rozpoczęciem lub w trakcie terapii paklitakselem, zmniejszenie wartości LVEF o 10–15 punktów procentowych oraz wcześniejsze lub jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych. U pacjentów otrzymujących trastuzumab po zakończeniu chemioterapii uzupełniającej ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności serca wiązało się ze stosowaniem większej dawki kumulacyjnej antracykliny podanej przed rozpoczęciem leczenia trastuzumabem oraz ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) pacjenta wynoszącym >25 kg/m².

Leczenie neoadiuwantowe-adiuwantowe

U pacjentów z wczesnym rakiem piersi kwalifikujących się do leczenia neoadiuwantowego – adiuwantowego trastuzumab należy stosować jednocześnie z antracyklinami wyłącznie u pacjentów nieotrzymujących wcześniej chemioterapii i wyłącznie z zastosowaniem schematów leczenia zawierających małą dawkę antracyklin, tj. maksymalną dawkę kumulacyjną dokсорubicyny wynoszącą 180 mg/m² pc. lub epirubicyny wynoszącą 360 mg/m² pc.

Jeżeli w ramach terapii neoadiuwantowej pacjentów poddano jednocześnie leczeniu z zastosowaniem pełnego kursu składającego się z antracykliny w małej dawce i trastuzumabu, nie należy podawać dodatkowej chemioterapii cytotoksycznej po leczeniu operacyjnym. W pozostałych sytuacjach klinicznych decyzja o konieczności zastosowania dodatkowej chemioterapii cytotoksycznej zależy od czynników indywidualnych.

Doświadczenie dotyczące stosowania jednoczesnej terapii trastuzumabem i schematami leczenia z antracykliną w małej dawce jest obecnie ograniczone do wyników badania MO16432.

W podstawowym badaniu MO16432 trastuzumab podawano równocześnie z chemioterapią neoadiuwantową złożoną z trzech cykli dokсорubicyny (skumulowana dawka 180 mg/m² pc.). W grupie przyjmującej trastuzumab częstość występowania objawowych zaburzeń czynności serca wynosiła 1,7%.

Doświadczenie kliniczne u pacjentów w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone.

Reakcje związane z podaniem wlewu i nadwrażliwość

Zgłaszano ciężkie reakcje związane z podaniem wlewu trastuzumabu, takie jak duszność, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, świszczący oddech, nadciśnienie, skurcz oskrzeli, tachyarytmia nadkomorowa, zmniejszona saturacja tlenem, anafilaksja, zespół zaburzeń oddechowych, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.8). Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia tych powikłań, można stosować premedykację. Większość tych objawów występuje podczas lub w ciągu 2,5 godziny od rozpoczęcia pierwszego wlewu. W przypadku wystąpienia reakcji związanych z podaniem wlewu należy wlew przerwać lub spowolnić, a pacjenta należy obserwować do czasu ustąpienia wszystkich stwierdzonych objawów (patrz punkt 4.2). W leczeniu tych objawów można stosować leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe, takie jak petydyna lub paracetamol bądź leki przeciwhistaminowe, takie jak difenhydramina. U większości pacjentów objawy ustąpiły i następnie otrzymali oni kolejne wlewy trastuzumabu. W leczeniu ciężkich reakcji z powodzeniem stosowano leczenie wspomagające, takie jak tlenoterapia, leki z grupy agonistów receptora beta i kortykosteroidy. Rzadko reakcje te związane są z gwałtownym przebiegiem klinicznym kończącym się zgonem pacjenta. U pacjentów z dusznością spoczynkową spowodowaną powikłaniami zaawansowanej choroby nowotworowej i chorobami współistniejącymi ryzyko związanych z podaniem wlewu powikłań prowadzących do zgonu może być zwiększone. Dlatego takich pacjentów nie należy leczyć trastuzumabem (patrz punkt 4.3).

Zgłaszano również przypadki początkowej poprawy, po której następowało pogorszenie stanu klinicznego oraz opóźnione reakcje z gwałtownym przebiegiem klinicznym. Przypadki zgonu występowały w okresie od kilku godzin do maksymalnie jednego tygodnia następującego po podaniu wlewu. Bardzo rzadko początek objawów związanych z podaniem wlewu i zaburzeniami oddechowymi występował u pacjentów po czasie dłuższym niż sześć godzin od rozpoczęcia wlewu trastuzumabu. Należy ostrzec pacjentów o możliwości wystąpienia takiego opóźnienia i poinstruować o konieczności skontaktowania się z lekarzem w razie wystąpienia tych objawów.

Zdarzenia ze strony układu oddechowego

Po wprowadzeniu trastuzumabu do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich zdarzeń ze strony układu oddechowego (patrz punkt 4.8). Przypadki te sporadycznie kończyły się zgonem pacjenta. Ponadto zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc obejmującej nacieki w płucach, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy, zaburzenia oddechowe, ostry obrzęk płuc i niewydolność oddechową. Do czynników ryzyka rozwoju śródmiąższowej choroby płuc należą wcześniejsze lub jednoczesne terapie z zastosowaniem innych metod leczenia przeciwnowotworowego, o których wiadomo, że są z takim ryzykiem związane, takie jak terapia taksanami, gemcytabiną, winorelbiną i radioterapia. Te zdarzenia niepożądane mogą wystąpić jako objaw reakcji związanej z podaniem wlewu lub jako reakcja opóźniona. U pacjentów z dusznością spoczynkową spowodowaną powikłaniami zaawansowanej choroby nowotworowej i chorobami współistniejącymi, ryzyko powikłań ze strony układu oddechowego może być zwiększone. Dlatego pacjentów takich nie należy leczyć trastuzumabem (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność ze względu na możliwość rozwoju zapalenia płuc, szczególnie u pacjentów otrzymujących jednocześnie taksany.

Substancje pomocnicze

Zawartość sorbitolu

Każda fiolka produktu leczniczego Ogivri 150 mg zawiera 115,2 mg sorbitolu.

Każda fiolka produktu leczniczego Ogivri 420 mg zawiera 322,6 mg sorbitolu.

Pacjentom z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy (ang. hereditary fructose intolerance, HFI) nie wolno podawać tego leku, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Przed podaniem tego produktu leczniczego od każdego pacjenta należy zebrać dokładny wywiad dotyczący występowania objawów dziedzicznej nietolerancji fruktozy.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. W badaniach klinicznych nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji pomiędzy trastuzumabem i jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi.

Wpływ trastuzumabu na farmakokinetykę innych leków przeciwnowotworowych

Dane farmakokinetyczne z badań BO15935 i M77004 z udziałem kobiet z HER2-dodatnim przerzutowym rakiem piersi wskazywały, że ekspozycja na paklitaksel i doksorubicynę (oraz ich główne metabolity: 6- α -hydroksypaklitaksel POH i doksorubicynol DOL) nie została zmieniona w obecności trastuzumabu (podanego dożylnie w dawce nasycającej wynoszącej 8 mg/kg mc. lub 4 mg/kg mc., a następnie podawanego dożylnie odpowiednio w dawce 6 mg/kg mc. raz na 3 tygodnie lub 2 mg/kg mc. raz w tygodniu).

Jednak trastuzumab może powodować zwiększenie ogólnej ekspozycji na jeden z metabolitów doksorubicyny (7-deoksy-1,3-dihydro doksorubicynon, D7D). Bioaktywność D7D i kliniczne znaczenie wzrostu stężenia tego metabolitu były niejasne.

Dane z badania JP16003, z jedną grupą leczoną, dotyczącego stosowania (podawanego dożylnie w dawce nasycającej wynoszącej 4 mg/kg mc. i 2 mg/kg mc. tygodniowo) i docetakselu (podawanego dożylnie w dawce 60 mg/m²) u japońskich kobiet z HER2-dodatnim przerzutowym rakiem piersi, wskazywały, że jednoczesne podawanie trastuzumabu nie wpływało na farmakokinetykę pojedynczej dawki docetakselu. Badanie JP19959 było badaniem dodatkowym do badania BO18255 (ToGA) prowadzonym z udziałem kobiet i mężczyzn z Japonii z zaawansowanym rakiem żołądka (AGC - *Advanced Gastric Cancer*) w celu oceny farmakokinetyki kapecytabiny i cisplatyny stosowanymi w skojarzeniu z trastuzumabem lub bez trastuzumabu. Wyniki tego dodatkowego badania wskazywały na brak wpływu jednoczesnego stosowania cisplatyny bądź jednoczesnego stosowania cisplatyny i trastuzumabu na ekspozycję na bioaktywne metabolity (np. 5-FU) kapecytabiny. Jednak stwierdzono większe stężenie i dłuższy okres półtrwania kapecytabiny, jeśli podawano ją w połączeniu z trastuzumabem. Dane wskazywały także na brak wpływu jednoczesnego stosowania kapecytabiny bądź jednoczesnego stosowania kapecytabiny i trastuzumabu na farmakokinetykę cisplatyny.

Dane farmakokinetyczne z badania H4613g/GO01305 z udziałem pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem HER2-dodatnim wskazują na brak wpływu trastuzumabu na farmakokinetykę karboplatyny.

Wpływ leków przeciwnowotworowych na farmakokinetykę trastuzumabu

Przez porównanie symulowanych stężeń trastuzumabu w surowicy po jego stosowaniu w monoterapii (podawanego dożylnie w dawce nasycającej 4 mg/kg mc./w dawce 2 mg/kg mc. raz w tygodniu) i odnotowanych stężeń leku w surowicy u japońskich kobiet z HER2-dodatnim przerzutowym rakiem piersi (badanie JP16003) nie stwierdzono efektu farmakokinetycznego jednoczesnego podawania docetakselu na farmakokinetykę trastuzumabu.

Porównanie wyników analiz farmakokinetycznych z dwóch badań fazy II (BO15935 i M77004) oraz jednego badania fazy III (H0648g), w których pacjentki leczono jednocześnie trastuzumabem i paklitakselem, oraz z dwóch badań fazy II, w których trastuzumab podawano w monoterapii (W016229 i MO 16982) kobietom z HER2-dodatnim przerzutowym rakiem piersi, wskazuje na to, że poszczególne i średnie stężenia minimalne trastuzumabu w surowicy były zróżnicowane w obrębie poszczególnych badań i ogólnie we wszystkich badaniach, jednak nie stwierdzono wyraźnego wpływu jednoczesnego podawania paklitakselu na farmakokinetykę trastuzumabu. Porównanie danych farmakokinetycznych trastuzumabu z badania M77004, w którym pacjentki z HER2-dodatnim

przerzutowym rakiem piersi leczono równocześnie trastuzumabem, paklitakselem i doksorubicyną, z danymi farmakokinetycznymi trastuzumabu z badań, w których trastuzumab stosowano w monoterapii (H0649g) lub w skojarzeniu z antracyklinami i cyklofosfamidem lub paklitakselem (badanie H0648g) wskazywało na brak wpływu doksorubicyny i paklitakselu na farmakokinetykę trastuzumabu.

Dane farmakokinetyczne z badania H4613g/GO01305 wskazywały na brak wpływu karboplatyny na farmakokinetykę trastuzumabu.

Jednoczesne podawanie anastrozolu nie wpływało na farmakokinetykę trastuzumabu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia trastuzumabem i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 5.2).

Ciąża

Badania dotyczące rozrodczości przeprowadzono na małpach *Cynomolgus*, podając im dożylnie trastuzumab w dawce 25-krotnie większej od cotygodniowej dawki podtrzymującej 2 mg/kg mc. stosowanej u ludzi. Nie stwierdzono zaburzeń płodności ani szkodliwego wpływu na płód. Obserwowano transport łożyskowy trastuzumabu we wczesnym (20–50 dni ciąży) i późnym (120–150 dni ciąży) okresie rozwoju płodowego. Nie wiadomo, czy trastuzumab może wpływać na zdolności rozrodcze. Ponieważ nie zawsze na podstawie badań wpływu na rozród u zwierząt można przewidzieć odpowiedź u ludzi, trastuzumabu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalna korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u kobiet w ciąży otrzymujących trastuzumab obserwowano przypadki zaburzeń rozwoju i (lub) czynności nerek u płodu w związku z małowodziem, niektóre związane ze śmiertelnym niedorozwojem płuc płodu. Kobiety w ciąży należy poinformować o możliwości szkodliwego wpływu leku na płód. Jeśli kobieta w ciąży jest leczona trastuzumabem lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas otrzymywania trastuzumabu, bądź w okresie 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki trastuzumabu, powinna być uważnie obserwowana przez wielodyscyplinarny zespół lekarski.

Karmienie piersią

W badaniu przeprowadzonym na małpach *Cynomolgus* w okresie od 120. do 150. dnia ciąży, z zastosowaniem 25-krotnie większych dawek trastuzumabu niż cotygodniowa dożylna dawka podtrzymująca 2 mg/kg mc. stosowana u ludzi, wykazano, że trastuzumab przenika do mleka po porodzie. Narażenie na trastuzumab w macicy i obecność trastuzumabu w surowicy krwi u noworodków małp nie była związana z jakimkolwiek niekorzystnym wpływem na ich wzrost i rozwój w okresie od urodzenia do 1. miesiąca życia. Nie wiadomo, czy trastuzumab przenika do mleka ludzkiego. Z uwagi na to, że ludzka IgG przenika do mleka ludzkiego, a potencjalny szkodliwy wpływ trastuzumabu na karmione niemowlę jest nieznany, nie należy karmić piersią podczas leczenia trastuzumabem oraz przez 7 miesięcy od podania ostatniej dawki leku.

Płodność

Nie są dostępne dane dotyczące wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Ogivri wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8). Podczas leczenia produktem Ogivri mogą wystąpić zawroty

głowy i nadmierna senność (patrz punkt 4.8). Pacjentom, u których wystąpią objawy reakcji związanej z podaniem wlewu (patrz punkt 4.4), należy odradzić prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn do czasu ich ustąpienia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Wśród zgłaszanych dotychczas najcięższych i (lub) najczęściej występujących działań niepożądanych po zastosowaniu trastuzumabu (podawanego dożylnie i podskórnym), wymieniane są zaburzenia czynności serca, reakcje związane z podaniem wlewu, toksyczność hematologiczna (zwłaszcza neutropenia) oraz zakażenia i działania niepożądane związane z układem oddechowym.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tym punkcie zastosowano następujące kategorie częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

W tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane, które zgłaszano w związku z dożylnym stosowaniem trastuzumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią, podczas podstawowych badań klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu.

Wszystkie działania niepożądane przedstawiono na podstawie najczęściej procentowo odnotowanych działań w podstawowych badaniach klinicznych. Ponadto, w Tabeli 1 uwzględniono działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu.

Tabela 1. Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem podawanego dożylnie trastuzumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią w ramach podstawowych badań klinicznych (n = 8386) oraz w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie	bardzo często
	zapalenie nosogardzieli	bardzo często
	posocznica neutropeniczna	często
	zapalenie pęcherza	często
	grypa	często
	zapalenie zatok	często
	zakażenie skóry	często
	zapalenie błony śluzowej nosa	często
	zakażenie górnych dróg oddechowych	często
	zakażenie dróg moczowych	często
	zapalenie gardła	często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	progresja nowotworu złośliwego	nieznana
	progresja choroby nowotworowej	nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	gorączka neutropeniczna	bardzo często
	niedokrwistość	bardzo często
	neutropenia	bardzo często
	zmniejszenie liczby krwinek białych / leukopenia	bardzo często
	małopłytkowość	bardzo często
	hipoprotrombinemia	nieznana

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
	trombocytopenia immunologiczna	nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość	często
	+reakcja anafilaktyczna	rzadko
	+wstrząs anafilaktyczny	rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie/utrata masy ciała	bardzo często
	jadłowstręt	bardzo często
	zespół rozpadu guza	nieznana
	hiperkaliemia	nieznana
Zaburzenia psychiczne	bezsenna	bardzo często
	lęk	często
	depresja	często
Zaburzenia układu nerwowego	¹ drżenie	bardzo często
	zawroty głowy	bardzo często
	ból głowy	bardzo często
	parestezje	bardzo często
	zaburzenie smaku	bardzo często
	neuropatia obwodowa	często
	wzmoczone napięcie mięśniowe	często
	senność	często
Zaburzenia oka	zapalenie spojówek	bardzo często
	zwiększone wydzielanie łez	bardzo często
	zespół suchego oka	często
	obrzęk tarczy nerwu wzrokowego	nieznana
	krwotok siatkówkowy	nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	głuchota	niezbyt często
Zaburzenia serca	¹ zmniejszenie ciśnienia krwi	bardzo często
	¹ zwiększenie ciśnienia krwi	bardzo często
	¹ nieregularna akcja serca	bardzo często
	¹ trzepotanie serca	bardzo często
	zmniejszenie frakcji wyrzutowej*	bardzo często
	+niewydolność serca (zastoinowa)	często
	+ ¹ tachyarytmia nadkomorowa	często
	kardiomiopatia	często
	¹ kołatanie serca	często
	wysięk osierdziowy	niezbyt często
	wstrząs kardiogeny	nieznana
	obecność rytmu cwałowego	nieznana
	Zaburzenia naczyniowe	uderzenia gorąca
+ ¹ niedociśnienie		często
rozszerzenie naczyń krwionośnych		często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	+duszność	bardzo często
	kaszel	bardzo często
	krwawienie z nosa	bardzo często
	wodnisty wyciek z nosa	bardzo często
	+zapalenie płuc	często
	astma	często
	zaburzenie czynności płuc	często
	+wysięk opłucnowy	często
	+ ¹ świszczący oddech	niezbyt często
	zapalenie płuc	niezbyt często
	+włóknienie płuc	nieznana
	+zaburzenia oddechowe	nieznana

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
	+niewydolność oddechowa	nieznana
	+nacieki płucne	nieznana
	+ostry obrzęk płuc	nieznana
	+zespół ostrej niewydolności oddechowej	nieznana
	+skurcz oskrzeli	nieznana
	+niedotlenienie	nieznana
	+zmniejszona saturacja tlenem	nieznana
	obrzęk krtani	nieznana
	prawidłowe oddychanie tylko w pozycji pionowej	nieznana
	obrzęk płuc	nieznana
	śródmiąższowa choroba płuc	nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	bardzo często
	wymioty	bardzo często
	nudności	bardzo często
	¹ obrzęk warg	bardzo często
	ból brzucha	bardzo często
	niestrawność	bardzo często
	zaparcie	bardzo często
	zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	bardzo często
	żylaki odbytu	często
	suchość jamy ustnej	często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	uszkodzenie komórek wątroby	często
	zapalenie wątroby	często
	tkliwość wątroby	często
	żółtaczka	rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	rumień	bardzo często
	wysypka	bardzo często
	¹ obrzęk twarzy	bardzo często
	łysienie	bardzo często
	zaburzenie paznokci	bardzo często
	erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	bardzo często
	trądzik	często
	suchość skóry	często
	wybroczyny krwawe	często
	nadmierna potliwość	często
	wysypka plamisto-grudkowa	często
	świąd	często
	łamliwość paznokci	często
	zapalenie skóry	często
	pokrzywka	niezbyt często
obrzęk naczynioruchowy	nieznana	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów	bardzo często
	¹ napiecie mięśniowe	bardzo często
	ból mięśni	bardzo często
	zapalenie stawów	często
	ból pleców	często
	ból kości	często
	skurcze mięśni	często
	ból szyi	często
	ból kończyny	często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zaburzenie czynności nerek	często
	bólone kłębuszkowe zapalenie nerek	nieznana
	glomerulonefropatia	nieznana
	niewydolność nerek	nieznana
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	małowodzie	nieznana
	niedorozwój nerek	nieznana
	niedorozwój płuc	nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zapalenie piersi / zapalenie sutka	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie	bardzo często
	ból w klatce piersiowej	bardzo często
	dreszcze	bardzo często
	uczucie zmęczenia	bardzo często
	objawy grypopodobne	bardzo często
	reakcje związane z podaniem wlewu	bardzo często
	ból	bardzo często
	gorączka	bardzo często
	zapalenie błon śluzowych	bardzo często
	obrzęk obwodowy	bardzo często
	złe samopoczucie	często
	obrzęk	często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	stłuczenie	często

⁺ Oznacza działania niepożądane, które zostały zgłoszone w związku ze zgonem.

¹ Oznacza działania niepożądane, które zostały zgłoszone głównie w związku z reakcjami związanymi z podaniem wlewu. Szczegółowe dane procentowe nie są dostępne.

* Obserwowane w terapii skojarzonej po leczeniu antracyklinami oraz w skojarzeniu z taksanami.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia czynności serca

Często występującym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem trastuzumabu jest zastoinowa niewydolność serca (klasa II–IV wg NYHA), którą wiązano z przypadkami zgonu (patrz punkt 4.4). U pacjentów leczonych trastuzumabem obserwowano objawy przedmiotowe i podmiotowe zaburzeń czynności serca, takie jak duszność (również w pozycji leżącej), nasilony kaszel, obrzęk płuc, rytm cwałowy S3 lub zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (patrz punkt 4.4).

W 3 podstawowych badaniach klinicznych dotyczących stosowania trastuzumabu (w ramach terapii adiuwantowej) w skojarzeniu z chemioterapią, częstość zaburzeń czynności serca stopnia 3/4 (w szczególności objawowej zastoinowej niewydolności serca) była zbliżona u pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię (tzn. nieotrzymujący trastuzumabu) oraz u pacjentów, którzy otrzymywali trastuzumab sekwencyjnie po chemioterapii taksanem (0,3–0,4%). Wskaźnik ten był największy u pacjentów, którym podawano trastuzumab jednocześnie z taksanem (2,0%). Dane dotyczące jednoczesnego stosowania trastuzumabu i antracykliny w małej dawce w ramach leczenia neoadiuwantowego są ograniczone (patrz punkt 4.4).

Gdy trastuzumab podawano po ukończeniu chemioterapii adiuwantowej, po okresie obserwacji kontrolnej o medianie czasu trwania wynoszącej 12 miesięcy, u 0,6% pacjentów z grupy leczonej jeden rok obserwowano przypadki niewydolności serca klasy III–IV wg NYHA. W badaniu BO16348, po okresie obserwacji kontrolnej o medianie czasu trwania wynoszącej 8 lat, częstość występowania ciężkiej zastoinowej niewydolności serca (klasa III i IV wg NYHA) w grupie leczonej trastuzumabem przez 1 rok, wynosiła 0,8%, a wskaźnik występowania łagodnych objawowych i bezobjawowych zaburzeń czynności lewej komory wynosił 4,6%.

Odwracalność ciężkiej zastoinowej niewydolności serca (definiowanej jako sekwencja co najmniej dwóch kolejnych wartości LVEF $\geq 50\%$ po zdarzeniu) obserwowano u 71,4% pacjentów leczonych trastuzumabem. Odwracalność łagodnych objawowych i bezobjawowych zaburzeń czynności lewej komory wykazano u 79,5% pacjentów.

Około 17% zdarzeń związanych z zaburzeniem czynności serca wystąpiło po ukończeniu terapii trastuzumabem.

W podstawowych badaniach klinicznych dotyczących stosowania trastuzumabu podawanego dożylnie częstość występowania zaburzeń czynności serca wynosiła 9–12% w przypadku terapii skojarzonej z paklitaksem w porównaniu z 1–4% gdy paklitaksel stosowano w monoterapii. U pacjentów, u których trastuzumab stosowano w monoterapii, częstość występowania zaburzeń serca wynosiła 6–9%. Największy odsetek przypadków zaburzeń czynności serca stwierdzono wśród pacjentów otrzymujących trastuzumab jednocześnie z antracykliną/cyklofosfamidem (27%) i był on znacząco większy niż w przypadku stosowania antracykliny/cyklofosfamidu w monoterapii (7–10%).

W kolejnym przeprowadzonym badaniu, w którym czynność serca monitorowano w sposób prospektywny, częstość występowania objawowej zastoinowej niewydolności serca wynosiła 2,2% wśród pacjentów otrzymujących trastuzumab i docetaksel w porównaniu z 0% pacjentów otrzymujących docetaksel w monoterapii. U większości pacjentów (79%), u których wystąpiły zaburzenia czynności serca podczas tych badań, stwierdzono poprawę po zastosowaniu standardowego leczenia zastoinowej niewydolności serca.

Reakcje związane z podaniem wlewu, reakcje rzekomoalergiczne i nadwrażliwość

Szacuje się, że około 40% pacjentów leczonych trastuzumabem doświadczy wystąpienia pewnych rodzajów reakcji związanych z podaniem wlewu. Jednak większość takich reakcji ma nasilenie łagodne do umiarkowanego (według klasyfikacji NCI-CTC) i występuje zazwyczaj we wczesnym okresie leczenia, np. podczas pierwszego, drugiego i trzeciego wlewu, zmniejszając swoją częstość w kolejnych wlewach. Do objawów reakcji należą: dreszcze, gorączka, duszność, niedociśnienie, świszczący oddech, skurcz oskrzeli, tachykardia, zmniejszenie saturacji tlenem, zaburzenia oddechowe, wysypka, nudności, wymioty i ból głowy (patrz punkt 4.4). Częstość występowania reakcji związanych z podaniem wlewu z uwzględnieniem wszystkich stopni nasilenia różniła się pomiędzy badaniami w zależności od wskazania, metodologii zbierania danych oraz od tego, czy trastuzumab stosowano jednocześnie z chemioterapią, czy w monoterapii.

Ciężkie reakcje anafilaktyczne wymagające natychmiastowej dodatkowej interwencji zwykle mogą wystąpić podczas pierwszego lub drugiego wlewu trastuzumabu (patrz punkt 4.4) i mogą wiązać się ze zgonem pacjenta.

Zgłaszano pojedyncze przypadki wystąpienia reakcji anafilaktoidalnych.

Toksyczność hematologiczna

Bardzo często występowały gorączka neutropeniczna, leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenia. Częstość występowania hipoprotrombinemii jest nieznana. Ryzyko neutropenii może być nieznacznie zwiększone przy podawaniu trastuzumabu wraz z docetaksem po leczeniu antracyklinami.

Zdarzenia związane z układem oddechowym

W związku ze stosowaniem trastuzumabu występują ciężkie działania niepożądane ze strony układu oddechowego, które wiązano ze zgonem pacjenta. Należą do nich m.in. nacieki w płucach, ostry zespół zaburzeń oddechowych, zapalenie płuc, wysięk w opłucnej, zaburzenia oddechowe, ostry obrzęk płuc i niewydolność oddechowa (patrz punkt. 4.4).

Szczegółowe informacje dotyczące minimalizacji ryzyka są spójne z europejskim planem zarządzania ryzykiem i przedstawiono je w punkcie 4.4 pt. „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”.

Immunogenność

W badaniu dotyczącym leczenia neoadiuwantowego-adiuwantowego raka piersi we wczesnym stadium (BO22227) z okresem obserwacji kontrolnej przekraczającym średnio 70 miesięcy u 10,1% (30/296) pacjentek leczonych trastuzumabem w postaci dożylniej doszło do rozwoju przeciwciał skierowanych przeciwko trastuzumabowi.

Neutralizujące przeciwciała przeciw trastuzumabowi wykryto w próbkach pobranych po punkcie wyjścia u 2 spośród 30 pacjentek w grupie leczonej trastuzumabem podawanym dożylnie.

Znaczenie kliniczne tych przeciwciał nie jest znane. Obecność przeciwciał przeciwko trastuzumabowi nie ma wpływu na właściwości farmakokinetyczne, skuteczność (określaną na podstawie całkowitej odpowiedzi patologicznej [pCR] oraz czasu przeżycia bez zdarzeń [EFS]) i bezpieczeństwo stosowania określane na podstawie wystąpienia reakcji związanych z podaniem trastuzumabu w postaci dożylniej.

Nie są dostępne dane dotyczące immunogenności trastuzumabu w przypadku raka żołądka.

Zmiana leczenia trastuzumabem podawanym dożylnie na leczenie trastuzumabem podawanym podskórnym i na odwrót.

Badanie MO22982 dotyczyło zmiany leczenia trastuzumabem podawanym dożylnie na leczenie trastuzumabem podawanym podskórnym i na odwrót, a pierwszorzędnym celem tego badania była ocena preferencji pacjentów dotyczących dożylniej lub podskórnej drogi podania trastuzumabu. 2 kohorty pacjentów (jedną stosującą preparat w fiolce podawany podskórnym i jedną stosującą preparat podawany podskórnym w systemie podawania) oceniano w badaniu z 2 grupami leczenia prowadzonym metodą naprzemienną z udziałem 488 pacjentów randomizowanych do jednej z dwóch różnych sekwencji leczenia trastuzumabem podawanym co trzy tygodnie (dożylnie [Cykle 1-4] → podskórnym [Cykle 5-8] lub podskórnym [Cykle 1-4] → dożylnie [Cykle 5-8]). Pacjenci nigdy wcześniej nie byli leczeni trastuzumabem podawanym dożylnie (20,3%) lub otrzymywali już trastuzumab podawany dożylnie (79,7%). W przypadku sekwencji leczenia „dożylnie → podskórnym” (skumulowane dane kohort stosujących preparat podawany podskórnym w fiolce i preparat podawany podskórnym w systemie podawania) opisywany odsetek zdarzeń niepożądanych (wszystkich stopni) występujących przed zmianą leczenia (Cykle 1-4) i po zmianie leczenia (Cykle 5-8) wynosił odpowiednio 53,8% w porównaniu z 56,4%; w przypadku sekwencji leczenia „podskórnym → dożylnie” (skumulowane dane kohort stosujących preparat podawany podskórnym w fiolce i preparat podawany podskórnym w systemie podawania) opisywany odsetek zdarzeń niepożądanych (wszystkich stopni) występujących przed zmianą leczenia i po zmianie leczenia wynosił odpowiednio 65,4% w porównaniu z 48,7%. Odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i przypadków rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych przed zmianą leczenia (Cykle 1-4) był niski (< 5%) i zbliżony do odsetka po zmianie leczenia (Cykle 5-8). Nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych stopnia 4 ani stopnia 5.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczeń dotyczących przedawkowania w badaniach klinicznych z udziałem ludzi. W ramach badań klinicznych nie podawano pojedynczych dawek trastuzumabu w monoterapii większych niż 10 mg/kg mc.; w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka oceniano stosowanie dawki podtrzymującej 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie po wcześniejszym podaniu dawki nasycającej 8 mg/kg mc. Dawki nieprzekraczające tego poziomu były dobrze tolerowane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC03

Ogivri jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Trastuzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko receptorowi ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (receptora HER2). Nadekspresję HER2 obserwuje się w 20–30% przypadków pierwotnych nowotworów złośliwych piersi. Badania mające na celu określenie częstości występowania HER2-dodatnich przypadków raka żołądka z wykorzystaniem badań immunohistochemicznych (IHC) oraz fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) lub chromogenicznej hybrydyzacji *in situ* (CISH) wykazały dużą zmienność w tym zakresie z wartościami od 6,8% do 34,0% dla IHC oraz od 7,1% do 42,6% w przypadku FISH.

Badania wskazują na to, że pacjentki z rakiem piersi wykazującym nadekspresję receptora HER2 cechuje krótszy czas przeżycia bez objawów choroby w porównaniu z pacjentkami z nowotworami bez nadekspresji HER2.

Zewnątrzkomórkowa domena receptora (ECD, p105) może złuszczać się do krwiobiegu i można ją oznaczać w próbkach surowicy krwi.

Mechanizm działania

Trastuzumab wiąże się z dużym powinowactwem i swoistością z subdomeną IV – regionem okołobłonowym zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2. Związanie trastuzumabu z receptorem HER2 hamuje niezależne od ligandu przekazywanie sygnału przez HER2 i zapobiega proteolitycznemu rozszczepieniu domeny zewnątrzkomórkowej będącemu mechanizmem aktywacji HER2. Wykazano, że w rezultacie trastuzumab hamuje proliferację ludzkich komórek nowotworowych, które wykazują nadekspresję receptora HER2, co wykazano zarówno w badaniach *in vitro*, jak i w badaniach na zwierzętach. Ponadto trastuzumab jest silnym mediatorem cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC). W warunkach *in vitro* wykazano, że cytotoksyczność typu ADCC stymulowana trastuzumabem jest preferencyjnie wywierana na komórki guza wykazujące nadekspresję HER2 w porównaniu z komórkami nowotworowymi bez nadekspresji HER2.

Wykrywanie nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu HER2

Wykrywanie nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu HER2 w przypadku raka piersi
Trastuzumab należy stosować wyłącznie u pacjentek z nadekspresją receptora HER2 w komórkach guza lub amplifikacją genu HER2, oznaczonych za pomocą dokładnych i zatwierdzonych testów. Nadekspresję HER2 należy wykrywać za pomocą metody immunohistochemicznej (IHC) z użyciem wycinków tkanki nowotworowej utrwalonych w bloczkach parafinowych (patrz punkt 4.4).

Amplifikacja genu HER2 powinna być badana przy użyciu metody fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) lub chromogenicznej hybrydyzacji *in situ* (CISH) w tkance guza utrwalonej w bloczkach parafinowych. Do leczenia produktem Ogivri kwalifikują się pacjentki, u których występuje silna nadekspresja receptora HER2 wyrażona punktacją 3+ w przypadku metody IHC lub dodatnim wynikiem testu FISH lub CISH.

W celu zapewnienia dokładności i powtarzalności wyników testy należy wykonywać w specjalistycznych laboratoriach gwarantujących walidację procedur analitycznych.

Zalecaną skalę oceny barwienia za pomocą metody IHC przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Zalecana skala oceny barwienia metodą IHC w raku piersi

Punktacja	Wzór barwienia	Wynik oceny nadekspresji HER2
0	Brak wybarwienia lub wybarwienie błony komórkowej obserwowane w <10% komórek guza.	Ujemny
1+	Błede/ledwie zauważalne wybarwienie wykryte w >10% komórek guza. W komórkach są wybarwione jedynie części ich błony komórkowej.	Ujemny
2+	Słabe do umiarkowanego całkowite wybarwienie błony komórkowej wykrywane w >10% komórek guza.	Niejednoznaczny
3+	Silne całkowite wybarwienie błony komórkowej wykrywane w >10% komórek guza.	Dodatni

Wynik badania FISH jest ogólnie uznawany za dodatni, jeśli stosunek liczby kopii genu HER2 w komórce nowotworowej do liczby kopii chromosomów 17 jest większy lub równy 2, a w przypadku gdy nie oznaczano liczby chromosomów 17, jeśli w komórce nowotworowej występuje więcej niż 4 kopie genu HER2.

Wynik badania CISH jest ogólnie uznawany za dodatni, jeśli liczba kopii genu HER2 w ponad 50% komórek nowotworowych jest większa niż 5 kopii na jądro komórkowe.

W celu uzyskania szczegółowych instrukcji wykonywania analizy i interpretacji wyników badań metodami FISH lub CISH należy zapoznać się z informacjami zawartymi w opakowaniach odpowiednich zatwierdzonych zestawów testów. Należy również uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące postępowania diagnostycznego w oznaczaniu HER2.

W przypadku stosowania wszelkich innych metod oceny ekspresji białka HER2 lub amplifikacji genu HER2 analizy należy wykonywać wyłącznie w laboratoriach zapewniających nowoczesne metody wykonywania zatwierdzonych badań. Metody te muszą być wystarczająco precyzyjne i dokładne, aby wykazać nadekspresję HER2, i muszą umożliwiać rozróżnienie pomiędzy umiarkowaną (punktacja 2+) a silną (punktacja 3+) nadekspresją HER2.

Wykrywanie nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu HER2 w raku żołądka

Do wykrywania nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu HER2 powinny być używane tylko dokładne i zatwierdzone testy. Jako pierwszą procedurę zaleca się analizę metodą IHC, a w przypadku gdy konieczna jest także ocena statusu amplifikacji genu HER2, należy stosować metodę hybrydyzacji *in situ* z użyciem srebra (SISH) lub technikę FISH. Metoda SISH jest jednak zalecana do równoległej oceny histologii i morfologii guza. W celu zapewnienia walidacji procedur analitycznych oraz uzyskania dokładnych i powtarzalnych wyników ocenę HER2 należy wykonywać w pracowniach zatrudniających przeszkolony personel. Należy korzystać ze szczegółowych instrukcji wykonywania analizy i interpretacji wyników zamieszczonych w ulotce zawierającej informacje o produkcie dołączonej do zestawów testów do analizy HER2.

W badaniu ToGA (BO18255) pacjenci, u których w analizie komórek nowotworowych uzyskano wynik IHC3+ lub dodatni wynik badania metodą FISH, byli definiowani jako HER2-dodatni i włączani do badania. Na podstawie wyników tego badania klinicznego stwierdzono, że korzystne efekty były ograniczone do pacjentów z najwyższym poziomem nadekspresji białka HER2 definiowanym jako punktacja 3+ w analizie IHC lub punktacja 2+ wg IHC z dodatnim wynikiem oceny metodą FISH.

W badaniu porównującym metody (badanie D008548) odnotowano wysoki stopień zgodności (>95%) dla badań technikami SISH i FISH stosowanych do wykrywania amplifikacji genu HER2 u pacjentów z rakiem żołądka. Nadekspresję HER2 należy wykrywać za pomocą metody immunohistochemicznej (IHC) z użyciem wycinków tkanki nowotworowej utrwalonych w bloczkach parafinowych. Amplifikację genu HER2 należy wykrywać metodą hybrydyzacji *in situ* z zastosowaniem techniki SISH albo FISH w tkance guza utrwalonej w bloczkach parafinowych.

Zalecaną skalę oceny barwienia za pomocą metody IHC przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Zalecana skala oceny barwienia metodą IHC w raku żołądka

Punktacja	Material chirurgiczny – wzór barwienia	Material biopsyjny – wzór barwienia	Wynik oceny nadekspresji HER2
0	Brak wybarwienia lub wybarwienie błony komórkowej w <10% komórek guza	Brak wybarwienia lub wybarwienie błony komórkowej jakiejkolwiek komórki guza	Ujemny
1+	Błede / ledwie zauważalne wybarwienie w $\geq 10\%$ komórek guza; w komórkach są wybarwione jedynie części ich błony komórkowej.	Grupa komórek nowotworowych z bladym / ledwie zauważalnym wybarwieniem błony komórkowej niezależnie od procentowego odsetka wybarwionych komórek	Ujemny
2+	Słabe do umiarkowanego całkowite, podstawnoboczne lub boczne wybarwienie błony komórkowej w $\geq 10\%$ komórek guza	Grupa komórek nowotworowych ze słabym do umiarkowanego całkowitym, podstawnobocznym lub bocznym wybarwieniem błony komórkowej niezależnie od odsetka wybarwionych komórek nowotworowych	Niejednoznaczny
3+	Silne całkowite, podstawnoboczne lub boczne wybarwienie błony komórkowej w $\geq 10\%$ komórek guza	Grupa komórek nowotworowych z silnym całkowitym, podstawnobocznym lub bocznym wybarwieniem błony komórkowej niezależnie od procentowego odsetka wybarwionych komórek nowotworowych	Dodatni

Generalnie wynik analizy SISH lub FISH jest uznawany za dodatni w przypadku, gdy stosunek liczby kopii genu HER2 w komórce nowotworowej do liczby kopii chromosomu 17 jest większy lub równy 2.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak piersi z przerzutami

Trastuzumab był stosowany w badaniach klinicznych w monoterapii u pacjentek z rakiem piersi z przerzutami, u których w komórkach guza stwierdzono nadekspresję receptora HER2 oraz brak odpowiedzi na jeden lub więcej schematów chemioterapii związanej z chorobą przerzutową.

Trastuzumab stosowano również w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem w leczeniu pacjentek, które nie otrzymywały wcześniej chemioterapii z powodu choroby przerzutowej. Pacjentki, które wcześniej otrzymały chemioterapię adiuwantową zawierającą antracykliny, były leczone paklitakselem (175 mg/m² pc. w 3-godzinny wlew dożylny) w połączeniu z trastuzumabem lub bez trastuzumabu. W badaniu podstawowym porównującym docetaksel (podawany w dawce 100 mg/m² pc. drogą 1-godzinnego wlewu) stosowany w połączeniu z trastuzumabem lub bez trastuzumabu 60% pacjentek otrzymywało uprzednio chemioterapię adiuwantową zawierającą antracykliny. Pacjentki były leczone trastuzumabem do czasu wystąpienia progresji choroby.

Nie badano skuteczności trastuzumabu stosowanego w skojarzeniu z paklitakselem u pacjentek, które nie otrzymywały wcześniej leczenia adiuwantowego antracyklinami. Jednak terapia skojarzona trastuzumabem i docetakselem była skuteczna niezależnie od tego, czy pacjentki otrzymywały wcześniej antracykliny w leczeniu adiuwantowym, czy też nie.

Metodą analizy oceniającej nadekspresję receptora HER2, stosowaną w celu określenia kwalifikacji pacjentek do podstawowych badań klinicznych dotyczących stosowania trastuzumabu w monoterapii oraz w skojarzeniu z paklitakselem, była metoda barwienia immunohistochemicznego receptora HER2 w komórkach guza piersi (utrwalonych wycinkach) z użyciem mysich przeciwciał monoklonalnych CB11 i 4D5. Wycinki tkanki były utrwalone w formalinie lub w środku utrwalającym Bouin. Test wykorzystywany w badaniach klinicznych był wykonywany w centralnym laboratorium z wykorzystaniem skali oceny od 0 do 3+. Do badania włączane były pacjentki z punktacją 2+ lub 3+, natomiast pacjentki z punktacją 0 lub 1+ wykluczano z udziału w badaniu. Ponad 70% zakwalifikowanych pacjentek wykazywało nadekspresję na poziomie 3+. Dane wskazują na to, iż większe korzyści z leczenia odniosły pacjentki z większą nadekspresją HER2 (punkcja 3+).

Główną metodą analizy stosowaną do określenia, czy pacjentka jest HER2-dodatnia, w badaniu podstawowym dotyczącym docetakselu w połączeniu z trastuzumabem lub bez trastuzumabu była metoda immunohistochemiczna. Niewielka grupa pacjentek była badana z użyciem metody fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH). W badaniu tym 87% włączonych pacjentek wykazywało nadekspresję na poziomie IHC3+, a u 95% pacjentek stwierdzono nadekspresję na poziomie IHC3+ i (lub) dodatni wynik testu FISH.

Tygodniowy schemat dawkowania w raku piersi z przerzutami

Wyniki oceny skuteczności w badaniach z zastosowaniem monoterapii i terapii skojarzonej podsumowano w tabeli 4.

Tabela 4. Wyniki oceny skuteczności w badaniach z zastosowaniem monoterapii i terapii skojarzonej

Parametr	Monoterapia	Terapia skojarzona			
	Trastuzumab ¹ N=172	Trastuzumab plus paklitaksel ² N=68	Paklitaksel ² N=77	Trastuzumab plus docetaksel ³ N=92	Docetaksel ³ N=94
Odsetek odpowiedzi na leczenie (95% CI)	18% (13 – 25)	49% (36 – 61)	17% (9 – 27)	61% (50 – 71)	34% (25 – 45)
Mediana czasu trwania odpowiedzi (w miesiącach) (95% CI)	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)
Mediana czasu do progresji choroby (w miesiącach) (95% CI)	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)
Mediana czasu przeżycia (w miesiącach) (95% CI)	16,4 (12,3 – nieokreślona)	24,8 (18,6 – 33,7)	17,9 (11,2 – 23,8)	31,2 (27,3 – 40,8)	22,74 (19,1 – 30,8)

Wartość „nieokreślona” oznacza, iż nie można było jej oszacować lub nie została jeszcze uzyskana.

1. Badanie H0649g: podgrupa pacjentek z punktacją IHC3+.

2. Badanie H0648g: podgrupa pacjentek z punktacją IHC3+.
3. Badanie M77001: populacja pacjentek uwzględnionych w analizie statystycznej (*intent-to-treat* – wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem), wyniki po upływie 24 miesięcy.

Terapia skojarzona z zastosowaniem trastuzumabu i anastrozolu

Trastuzumab był badany w leczeniu skojarzonym z anastrozolem, stosowanym w pierwszej linii terapii raka piersi z przerzutami u pacjentek po menopauzie z nadekspresją HER2 oraz obecnością receptorów hormonalnych (tj. receptorów dla estrogenów i (lub) receptorów dla progesteronu). Czas przeżycia wolny od progresji choroby był dwukrotnie wydłużony w grupie otrzymującej trastuzumab i anastrozol w stosunku do grupy przyjmującej anastrozol w monoterapii (4,8 miesiąca względem 2,4 miesiąca). Inne parametry, w przypadku których stwierdzono poprawę w odniesieniu do leczenia skojarzonego, były następujące: ogólna odpowiedź na leczenie (16,5% w stosunku do 6,7%); odsetek przypadków korzyści klinicznej (42,7% w stosunku do 27,9%); czas do wystąpienia progresji choroby (4,8 miesiąca w stosunku do 2,4 miesiąca). Nie odnotowano różnic między grupami badanymi w ocenie czasu do odpowiedzi i czasu trwania odpowiedzi na leczenie. Mediana całkowitego czasu przeżycia była wydłużona do 4,6 miesiąca u pacjentek w grupie z zastosowaniem terapii skojarzonej. Różnica nie była istotna statystycznie, jakkolwiek u ponad połowy pacjentek z grupy otrzymującej anastrozol w monoterapii po progresji choroby zmieniono leczenie na schemat zawierający trastuzumab.

Trzytygodniowy schemat dawkowania w raku piersi z przerzutami

Wyniki oceny skuteczności w badaniach nieporównawczych z zastosowaniem monoterapii oraz terapii skojarzonej podsumowano w tabeli 5.

Tabela 5. Wyniki oceny skuteczności w badaniach nieporównawczych z zastosowaniem monoterapii i terapii skojarzonej

Parametr	Monoterapia		Terapia skojarzona	
	Trastuzumab ¹ N=105	Trastuzumab ² N=72	Trastuzumab plus paklitaksel ³ N=32	Trastuzumab plus docetaksel ⁴ N=110
Odsetek odpowiedzi na leczenie (95% CI)	24% (15 – 35)	27% (14 – 43)	59% (41 – 76)	73% (63 – 81)
Mediana czasu trwania odpowiedzi (w miesiącach) (zakres)	10,1 (2,8 – 35,6)	7,9 (2,1 – 18,8)	10,5 (1,8 – 21)	13,4 (2,1 – 55,1)
Mediana czasu do progresji choroby (w miesiącach) (95% CI)	3,4 (2,8 – 4,1)	7,7 (4,2 – 8,3)	12,2 (6,2 – nieokreślona)	13,6 (11 – 16)
Mediana czasu przeżycia (w miesiącach) (95% CI)	Nieokreślona	Nieokreślona	Nieokreślona	47,3 (32 – nieokreślona)

Wartość „nieokreślona” oznacza, iż nie można było jej oszacować lub nie została jeszcze uzyskana.

1. Badanie WO 16229: dawka nasycająca 8 mg/kg mc., a następnie 6 mg/kg mc. co 3 tygodnie.
2. Badanie MO 16982: dawka nasycająca 6 mg/kg mc. raz w tygodniu x 3, a następnie 6 mg/kg mc. co 3 tygodnie.
3. Badanie BO15935
4. Badanie MO16419

Umiejscowienie przerzutów

Częstość występowania przerzutów w wątrobie była znacząco zmniejszona u pacjentek leczonych trastuzumabem w skojarzeniu z paklitakselem w porównaniu z monoterapią paklitakselem (21,8% w stosunku do 45,7%; $p=0,004$). Większa liczba pacjentek leczonych trastuzumabem w skojarzeniu z paklitakselem wykazywała progresję choroby do ośrodkowego układu nerwowego w porównaniu z pacjentkami leczonymi tylko paklitakselem (12,6% w stosunku do 6,5%; $p=0,377$).

Wczesne stadium raka piersi (terapia adiuwantowa)

Wczesne stadium raka piersi jest definiowane jako nieprzerzutowy, pierwotny, inwazyjny rak piersi.

Trastuzumab w leczeniu adiuwantowym badano w 4 szeroko zakrojonych, wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach:

- W badaniu BO16348 porównywano leczenie trastuzumabem podawanym co trzy tygodnie przez jeden rok i dwa lata z grupą obserwacyjną obejmującą pacjentki z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium po zabiegu chirurgicznym, odbyciu chemioterapii i radioterapii (jeśli była stosowana). Przeprowadzono również porównanie terapii trastuzumabem trwającej dwa lata z terapią trastuzumabem trwającą jeden rok. Pacjentki przydzielone do grupy leczonej trastuzumabem otrzymywały początkową dawkę nasycającą 8 mg/kg mc., a następnie, co trzy tygodnie, dawkę 6 mg/kg mc. przez jeden rok lub dwa lata.
- W badaniach NSABP B-31 i NCCTG N9831, objętych połączoną analizą, badano kliniczną użyteczność połączenia terapii trastuzumabem i paklitakselem po chemioterapii AC. Dodatkowo przedmiotem badania NCCTG N9831 było także sekwencyjne dodawanie trastuzumabu do chemioterapii AC→P u pacjentek z HER2-dodatnim wczesnym stadium raka piersi po zabiegu chirurgicznym.
- W badaniu BCIRG 006 oceniano połączenie leczenia trastuzumabem z docetakselem po chemioterapii AC lub w skojarzeniu z docetakselem i karboplatiną u pacjentek z HER2-dodatnim wczesnym stadium raka piersi po zabiegu chirurgicznym.

W badaniu HERA wczesne stadium raka piersi było ograniczone do przypadków operacyjnego, pierwotnego, inwazyjnego gruczolakoraka piersi z występującymi lub niewystępującymi przerzutami w węzłach chłonnych pachowych, jeśli średnica guza wynosiła co najmniej 1 cm.

W połączonej analizie wyników badań NSABP B-31 i NCCTG N9831 wczesne stadium raka piersi było ograniczone do przypadków pacjentek w grupie wysokiego ryzyka z operacyjnym rakiem piersi, definiowanym jako nowotwór HER2-dodatni z ogniskami w węzłach chłonnych pachowych lub nowotwór HER2-dodatni bez ognisk w węzłach chłonnych, z cechami wysokiego ryzyka (guz wielkości >1 cm bez obecności receptorów dla estrogenów lub guz wielkości >2 cm niezależnie od statusu hormonalnego).

W badaniu BCIRG 006 HER2-dodatni wczesny rak piersi był rozpoznawany u pacjentek z zajęтыми węzłami chłonnymi lub u pacjentek w grupie wysokiego ryzyka bez zajęcia węzłów chłonnych (pN0) oraz z co najmniej jednym (1) z następujących czynników: wielkość guza powyżej 2 cm, brak ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych, stopień histologiczny i (lub) jądrowy 2–3 lub wiek <35 lat.

Wyniki oceny skuteczności w badaniu BO16348 po okresie obserwacji kontrolnej o medianie czasu trwania wynoszącej 12 miesięcy* i 8 lat** podsumowano w tabeli 6.

Tabela 6. Wyniki oceny skuteczności w badaniu BO16348

Parametr	Mediana czasu obserwacji kontrolnej: 12 miesięcy*		Mediana czasu obserwacji kontrolnej: 8 lat**	
	Obserwacja N = 1693	Trastuzumab 1 rok N = 1693	Obserwacja N = 1697***	Trastuzumab 1 rok N = 1702***
Czas przeżycia bez objawów choroby				
- Liczba pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie.	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- Liczba pacjentek, u których nie wystąpiło zdarzenie.	1474 (87,1%)	1566 (92,5%)	1127 (66,4%)	1231 (72,3%)
Wartość p względem obserwacji	<0,0001		<0,0001	
Współczynnik ryzyka względem obserwacji	0,54		0,76	
Czas przeżycia bez nawrotu choroby				
- Liczba pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie.	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
- Liczba pacjentek, u których nie wystąpiło zdarzenie.	1485 (87,7%)	1580 (93,3%)	1191 (70,2%)	1303 (76,6%)
Wartość p względem obserwacji	<0,0001		<0,0001	
Współczynnik ryzyka względem obserwacji	0,51		0,73	
Czas przeżycia bez przerzutów odległych				
- Liczba pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie.	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
- Liczba pacjentek, u których nie wystąpiło zdarzenie.	1508 (89,1%)	1594 (94,6%)	1209 (71,2%)	1303 (76,6%)
Wartość p względem obserwacji	<0,0001		<0,0001	
Współczynnik ryzyka względem obserwacji	0,50		0,76	
Całkowity czas przeżycia (zgon)				
- Liczba pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie.	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- Liczba pacjentek, u których nie wystąpiło zdarzenie.	1653 (97,6%)	1662 (98,2%)	1347 (79,4%)	1424 (83,7%)
Wartość p względem obserwacji	0,24		0,0005	
Współczynnik ryzyka względem obserwacji	0,75		0,76	

* Równorzędny pierwszoplanowy punkt końcowy, tj. czas wolny od objawów choroby (DFS) wynoszący 1 rok względem obserwacji, mieścił się we wcześniej określonym zakresie statystycznym.

** Analiza końcowa (uwzględniająca przeniesienie 52% pacjentek z grupy obserwacji do grupy przyjmującej trastuzumab).

*** Istnieje rozbieżność w zakresie całkowitej liczebności próby z powodu niewielkiej liczby pacjentek, które poddano randomizacji po terminie zakończenia gromadzenia danych do analizy okresu obserwacji kontrolnej o medianie czasu trwania wynoszącej 12 miesięcy.

Dane dotyczące skuteczności z okresowej analizy skuteczności przekroczyły określony w protokole zakres statystyczny dla porównania 1-roczonej terapii trastuzumabem z wyłącznie obserwacją. Po

okresie obserwacji kontrolnej o medianie czasu trwania wynoszącej 12 miesięcy współczynnik ryzyka (HR) dla czasu przeżycia bez objawów choroby (DFS) wynosił 0,54 (95% CI: 0,44; 0,67), co przekłada się na bezwzględną korzyść w odniesieniu do odsetka osób przeżywających 2 lata bez objawów choroby w wysokości 7,6 punktu procentowego (85,8% w stosunku do 78,2%) na korzyść grupy otrzymującej trastuzumab.

Analizę końcową przeprowadzono po okresie obserwacji kontrolnej o medianie czasu trwania wynoszącej 8 lat. Wykazała ona, że 1-roczone leczenie trastuzumabem jest związane ze zmniejszeniem ryzyka o 24% w porównaniu z wyłącznie obserwacją (HR = 0,76; 95% CI: 0,67; 0,86). Przekłada się to na korzyść bezwzględną w zakresie 8-letniego wskaźnika czasu przeżycia bez objawów choroby wynoszącego 6,4 punktu procentowego na korzyść 1-roczonej terapii trastuzumabem.

Ta analiza końcowa wykazała, że wydłużenie leczenia trastuzumabem do okresu dwóch lat nie zapewnia dodatkowych korzyści w porównaniu z leczeniem prowadzonym przez 1 rok [HR dla DFS w populacji ITT (*intent to treat* – wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem) leczonej przez 2 lata w porównaniu z 1 rokiem = 0,99 (95% CI: 0,87; 1,13), wartość $p=0,90$; oraz HR dla OS (całkowity czas przeżycia) = 0,98 (0,83; 1,15); wartość $p = 0,78$]. W grupie leczonej 2 lata obserwowano zwiększony wskaźnik bezobjawowych zaburzeń czynności serca (8,1% względem 4,6% w grupie leczonej 1 rok).

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane 3. lub 4. stopnia wystąpiło u większej liczby pacjentek w grupie leczonej 2 lata (20,4%) niż w grupie leczonej 1 rok (16,3%).

W badaniach NSABP B-31 i NCCTG N9831 trastuzumab podawano w skojarzeniu z paklitakselem, po chemioterapii AC.

Doksorubicynę i cyklofosfamid podawano jednocześnie w następujący sposób:

- doksorubicyna dożylnie – 60 mg/m² pc., co 3 tygodnie przez 4 cykle;
- cyklofosfamid dożylnie – 600 mg/m² pc. w 30-minutowym wlewie, co 3 tygodnie przez 4 cykle.

Paklitaksel w skojarzeniu z trastuzumabem podawano w następujący sposób:

- paklitaksel dożylnie – 80 mg/m² pc. drogą wlewu ciągłego dożylnego, co tydzień przez 12 tygodni;

lub

- paklitaksel dożylnie – 175 mg/m² pc. drogą wlewu ciągłego dożylnego, co 3 tygodnie przez 4 cykle (w 1. dniu każdego cyklu).

Wyniki oceny skuteczności z połączonej analizy badań NSABP B-31 i NCCTG N9831 w czasie ostatecznej analizy DFS* podsumowano w tabeli 7. Mediana czasu trwania obserwacji kontrolnej wyniosła 1,8 roku u pacjentek w grupie AC→P oraz 2,0 lata u pacjentek w grupie AC→PH.

Tabela 7. Wyniki oceny skuteczności z połączonej analizy badań NSABP B-31 i NCCTG N9831 w czasie ostatecznej analizy DFS*

Parametr	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Współczynnik ryzyka (HR) względem AC→P (95% CI) Wartość p
Czas przeżycia bez objawów choroby Liczba pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie (%).	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p<0,0001
Odległy nawrót Liczba pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie.	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p<0,0001
Zgon (zdarzenie dla OS): Liczba pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie.	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p=0,014**

A: doksorubicyna; C: cyklofosfamid; P: paklitaksel; H: trastuzumab.

* Mediana czasu trwania obserwacji kontrolnej wyniosła 1,8 roku u pacjentek w grupie AC→P oraz 2,0 lata u pacjentek w grupie AC→PH.

** Współczynnik p dla OS nie przekroczył wstępnie określonej granicy statystycznej dla porównania AC→P H z AC→P.

W przypadku pierwszoplanowego punktu końcowego – czasu przeżycia bez objawów choroby (DFS) – dodanie trastuzumabu do chemioterapii paklitakselem spowodowało 52-procentowe zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby. Współczynnik ryzyka przekłada się na bezwzględną korzyść w odniesieniu do odsetka 3-letniego czasu przeżycia bez objawów choroby w wysokości 11,8 punktu procentowego (87,2% w stosunku do 75,4%) na korzyść grupy AC→PH (trastuzumab).

W chwili aktualizacji danych o bezpieczeństwie po upływie obserwacji kontrolnej o medianie czasu trwania wynoszącej 3,5–3,8 roku analiza DFS ponownie potwierdziła zakres korzyści wykazany w ostatecznej analizie DFS. Pomimo zmiany leczenia na trastuzumab w grupie kontrolnej dołączenie trastuzumabu do chemioterapii paklitakselem zapewniło 52-procentowe zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby. Dołączenie trastuzumabu do chemioterapii paklitakselem wiązało się również z 37-procentowym zmniejszeniem ryzyka zgonu.

Zaplanowana analiza końcowa OS dla wspólnej analizy badań NSABP B-31 i NCCTG N9831 została przeprowadzona po wystąpieniu 707 przypadków zgonu (mediana czasu obserwacji kontrolnej: 8,3 roku w grupie AC→PH). Leczenie AC→PH spowodowało statystycznie istotną poprawę parametru OS w porównaniu z leczeniem AC→P (stratyfikowany HR=0,64; 95% CI [0,55; 0,74]; wartość p w teście log-rank: <0,0001). Po upływie 8 lat wskaźnik przeżycia oszacowano na 86,9% w grupie AC→PH i 79,4% w grupie AC→P, przy korzyści bezwzględnej wynoszącej 7,4% (95% CI: 4,9%; 10,0%).

Końcowe wyniki analizy OS dla wspólnej analizy badań NSABP B-31 i NCCTG N9831 podsumowano poniżej w tabeli 8.

Tabela 8. Końcowe wyniki dotyczące całkowitego czasu przeżycia dla wspólnej analizy badań NSABP B-31 i NCCTG N9831

Parametr	AC→P (N=2032)	AC→PH (N=2031)	Wartość p względem AC→P	Współczynnik ryzyka względem AC→P (95% CI)
Zgon (zdarzenie dla OS): Liczba pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie (%).	418 (20,6%)	289 (14,2%)	<0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

A: doksorubicyna; C: cyklofosfamid; P: paklitaksel; H: trastuzumab.

Przeprowadzono również analizę czasu wolnego od objawów choroby (DFS) w ramach końcowej analizy przeżycia całkowitego dla łącznej analizy badań NSABP B-31 i NCCTG N9831. Uaktualnione wyniki analizy DFS (stratyfikowany HR=0,61; 95% CI [0,54; 0,69]) wykazały podobną korzyść w zakresie DFS względem ostatecznej pierwszoplanowej analizy DFS, pomimo iż 24,8% pacjentek w grupie AC→P zmieniło leczenie na trastuzumab.

Po upływie 8 lat wskaźnik czasu przeżycia wolnego od objawów choroby oszacowano na 77,2% (95% CI: 75,4; 79,1) w grupie AC→PH; bezwzględna korzyść wyniosła 11,8% w porównaniu z grupą AC→P.

W badaniu BCIRG 006 trastuzumab podawano w skojarzeniu z docetakselem, po chemioterapii AC (AC→DH), lub w skojarzeniu z docetakselem i karboplatyną (DCarbH).

Docetaksel był podawany w następujący sposób:

- docetaksel dożylnie - 100 mg/m² pc. w postaci 1-godzinnej wlewu dożylnego, podawany co 3 tygodnie przez 4 cykle (w 2. dniu pierwszego cyklu docetakselu, a następnie w 1. dniu każdego kolejnego cyklu);

lub

- docetaksel dożylnie - 75 mg/m² pc. w postaci 1-godzinnej wlewu dożylnego, podawany co 3 tygodnie przez 6 cykli (w 2. dniu cyklu 1, a następnie w 1. dniu każdego kolejnego cyklu).

Następnie podawano:

- karboplatynę - w docelowym AUC = 6 mg/ml/min. we wlewie dożylnym trwającym 30–60 minut podawanym co 3 tygodnie przez łącznie sześć cykli.

Trastuzumab podawano co tydzień wraz z chemioterapią, a następnie co 3 tygodnie przez łączny okres 52 tygodni.

Wyniki analizy dotyczącej skuteczności w badaniu BCIRG 006 podsumowano w tabelach 9 i 10. Mediana czasu trwania obserwacji kontrolnej wyniosła 2,9 roku w grupie AC→D oraz 3,0 lata w grupach AC→DH i DCarbH.

Tabela 9. Przegląd wyników analiz skuteczności w badaniu BCIRG 006: AC→D względem AC→DH

Parametr	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Współczynnik ryzyka względem AC→D (95% CI) Wartość p
Czas przeżycia bez objawów choroby Liczba pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie.	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p<0,0001
Odległy nawrót Liczba pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie.	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p<0,0001
Zgon (zdarzenie dla OS) Liczba pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie.	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p=0,0024

AC→D = doksorubicyna plus cyklofosfamid, a następnie docetaksel; AC→DH = doksorubicyna plus cyklofosfamid, a następnie docetaksel plus trastuzumab; CI = przedział ufności.

Tabela 10. Przegląd wyników analiz skuteczności w badaniu BCIRG 006: AC→D względem DCarbH

Parametr	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	Współczynnik ryzyka względem AC→D (95% CI) Wartość p
Czas przeżycia bez objawów choroby Liczba pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie.	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p=0,0003
Odległy nawrót Liczba pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie.	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p=0,0008
Zgon (zdarzenie dla OS) Liczba pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie.	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p=0,0182

AC→D = doksorubicyna plus cyklofosfamid, a następnie docetaksel; DCarbH = docetaksel, karboplatyna i trastuzumab; CI = przedział ufności.

W badaniu BCIRG 006, w przypadku pierwszoplanowego punktu końcowego – czasu przeżycia bez objawów choroby (DFS), współczynnik ryzyka przekłada się na bezwzględną korzyść w odniesieniu do 3-letniego czasu przeżycia bez objawów choroby w wysokości 5,8 punktu procentowego (86,7% w stosunku do 80,9%) na korzyść grupy AC→DH (trastuzumab) i 4,6 punktu procentowego (85,5% w stosunku do 80,9%) na korzyść grupy DCarbH (trastuzumab), w porównaniu z grupą AC→D.

W badaniu BCIRG 006 u 213/1075 pacjentek w grupie DCarbH (TCH), 221/1074 pacjentek w grupie AC→DH (AC→TH) oraz u 217/1073 pacjentek w grupie AC→D (AC→T) wynik oceny stanu sprawności ogólnej wg Karnofsky'ego wynosił ≤90 (80 lub 90).

W tej podgrupie pacjentek nie stwierdzono korzyści pod względem czasu przeżycia wolnego od objawów choroby (DFS) (współczynnik ryzyka = 1,16; 95% CI [0,73; 1,83] dla DCarbH (TCH)

w stosunku do AC→D (AC→T); współczynnik ryzyka = 0,97; 95% CI [0,60; 1,55] dla AC→DH (AC→TH) w stosunku do AC→D).

Ponadto została przeprowadzona analiza eksploracyjna *post-hoc* z użyciem danych z połączonej analizy wyników badań klinicznych NSABP B-31/NCCTG N9831* oraz BCIRG006, w której uwzględniono zdarzenia DFS i przypadki objawowych zdarzeń kardiologicznych. Wyniki analizy podsumowano w tabeli 11.

Tabela 11. Wyniki analizy eksploracyjnej *post-hoc* z użyciem danych z połączonej analizy wyników badań klinicznych NSABP B-31/NCCTG N9831 oraz BCIRG006, w której uwzględniono zdarzenia DFS i przypadki objawowych zdarzeń kardiologicznych.

	AC→PH (względem AC→P) (badania NSABP B-31 oraz NCCTG N9831)*	AC→DH (względem AC→D) (badanie BCIRG 006)	DCarbH (względem AC→D) (badanie BCIRG 006)
Analiza pierwszoplanowa dotycząca skuteczności DFS: współczynniki ryzyka (95% CI) Wartość p	0,48 (0,39; 0,59) p<0,0001	0,61 (0,49; 0,77) <0,0001	0,67 (0,54; 0,83) p=0,0003
Analiza dotycząca skuteczności: okres długoterminowej obserwacji kontrolnej** DFS: współczynniki ryzyka (95% CI) Wartość p	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
Analiza eksploracyjna <i>post-hoc</i> uwzględniająca DFS oraz objawowe zdarzenia kardiologiczne Długoterminowa obserwacja kontrolna** Współczynniki ryzyka (95% CI)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: doksorubicyna; C: cyklofosfamid; P: paklitaksel; D: docetaksel; Carb: karboplatyna; H: trastuzumab.
CI = przedział ufności.

* W czasie ostatecznej analizy dla DFS. Mediana czasu trwania obserwacji kontrolnej wyniosła 1,8 roku w grupie AC→P i 2,0 lata w grupie AC→PH.

** Mediana czasu trwania długoterminowej obserwacji kontrolnej dla połączonej analizy wyników badań klinicznych wyniosła 8,3 roku (zakres: 0,1–12,1) dla grupy AC→PH oraz 7,9 roku (zakres: 0,0–12,2) dla grupy AC→P; mediana czasu trwania długoterminowej obserwacji kontrolnej w badaniu BCIRG 006 wyniosła 10,3 roku zarówno w grupie AC→D (zakres: 0,0–12,6), jak i w grupie DCarbH (zakres: 0,0–13,1), oraz 10,4 roku w grupie AC→DH (zakres: 0,0–12,7).

Wczesne stadium raka piersi (leczenie neoadiuwantowe-adiuwantowe)

Dotychczas nie są dostępne wyniki porównujące skuteczność trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią w terapii adiuwantowej ze skutecznością uzyskaną w terapii neoadiuwantowej/adiuwantowej.

Na potrzeby terapii neoadiuwantowej-adiuwantowej zaprojektowano wielośrodkowe, randomizowane badanie MO16432 w celu oceny skuteczności klinicznej jednoczesnego stosowania trastuzumabu i chemioterapii neoadiuwantowej z zastosowaniem antracyklin i taksanów, a następnie uzupełniającego stosowania trastuzumabu z łącznym czasem trwania leczenia wynoszącym

maksymalnie 1 rok. Do badania rekrutowano pacjentki z nowo rozpoznaną, miejscowo zaawansowaną chorobą (stoper III) lub zapalnym rakiem piersi we wczesnym stadium. Pacjentki z HER2-dodatnimi guzami były randomizowane do grupy otrzymującej chemioterapię neoadiuwantową stosowaną jednocześnie z trastuzumabem w terapii neoadiuwantowej-adiuwantowej lub do grupy otrzymującej tylko chemioterapię neoadiuwantową.

W badaniu MO16432 trastuzumab (w dawce nasycającej 8 mg/kg mc., a następnie w dawce podtrzymującej 6 mg/kg mc. co 3 tygodnie) podawano jednocześnie z 10 cyklami chemioterapii neoadiuwantowej,

w następującej kolejności:

- Doksorubicyna 60 mg/m² pc. i paklitaksel 150 mg/m² pc. podawane co 3 tygodnie przez 3 cykle;

następnie:

- Paklitaksel 175 mg/m² pc. podawany co 3 tygodnie przez 4 cykle;

następnie:

- CMF w 1. i 8. dniu oraz przez 4 tygodnie przez 3 cykle;

a następnie, po zabiegu chirurgicznym:

- dodatkowe cykle adiuwantowe trastuzumabu (do ukończenia 1. roku terapii).

Wyniki oceny skuteczności w badaniu MO16432 podsumowano w tabeli 12. Mediana czasu trwania obserwacji kontrolnej w grupie leczonej trastuzumabem wyniosła 3,8 roku.

Tabela 12. Wyniki oceny skuteczności uzyskane w badaniu MO16432

Parametr	Chemioterapia + trastuzumab (n=115)	Tylko chemioterapia (n=116)	
Czas przeżycia wolny od zdarzeń			Współczynnik ryzyka (95% CI)
Liczba pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie.	46	59	0,65 (0,44; 0,96) p=0,0275
Całkowita odpowiedź patologiczna* (95% CI)	40% (31,0; 49,6)	20,7% (13,7; 29,2)	p=0,0014
Całkowity czas przeżycia			Współczynnik ryzyka (95% CI)
Liczba pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie.	22	33	0,59 (0,35; 1,02) p=0,0555

* Definiowana jako brak jakiegokolwiek raka inwazyjnego zarówno w obrębie piersi, jak i w węzłach chłonnych pachowych.

Bezwzględna korzyść pod względem 3-letniego czasu przeżycia wolnego od zdarzeń została oszacowana na 13 punktów procentowych (65% w stosunku do 52%) na korzyść grupy leczonej trastuzumabem.

Rak żołądka z przerzutami

Trastuzumab oceniano w jednym randomizowanym, otwartym badaniu fazy III o nazwie ToGA (BO18255) w skojarzeniu z chemioterapią względem tylko chemioterapii.

Chemioterapię stosowano w następujący sposób:

- kapecytabina – 1000 mg/m² pc. doustnie dwa razy na dobę przez 14 dni co 3 tygodnie przez 6 cykli (od 1. dnia wieczorem do 15. dnia rano każdego cyklu);

lub

- dożylnie 5-fluorouracyl – 800 mg/m² pc. na dobę w postaci ciągłego wlewu dożylnego przez 5 dni, podawany co 3 tygodnie przez 6 cykli (od 1. do 5. dnia każdego cyklu).

Każdy schemat był stosowany wraz z:

- cisplatyną – 80 mg/m² pc. co 3 tygodnie przez 6 cykli, 1. dnia każdego cyklu.

Wyniki oceny skuteczności uzyskane w badaniu BO18225 podsumowano w tabeli 13.

Tabela 13. Wyniki oceny skuteczności uzyskane w badaniu BO18225

Parametr	FP N = 290	FP +H N = 294	HR (95% CI)	Wartość p
Całkowity czas przeżycia, mediana liczby miesięcy	11,1	13,8	0,74 (0,60–0,91)	0,0046
Czas przeżycia bez progresji choroby, mediana liczby miesięcy	5,5	6,7	0,71 (0,59–0,85)	0,0002
Czas do progresji choroby, mediana liczby miesięcy	5,6	7,1	0,70 (0,58–0,85)	0,0003
Całkowity odsetek odpowiedzi, %	34,5%	47,3%	1,70 ^a (1,22; 2,38)	0,0017
Czas utrzymywania się odpowiedzi, mediana liczby miesięcy	4,8	6,9	0,54 (0,40–0,73)	<0,0001

FP + H: fluoropirymidyna/cisplatyna + trastuzumab

FP: fluoropirymidyna/cisplatyna

^a Iloraz szans

Pacjenci rekrutowani do badania nie byli wcześniej leczeni z powodu HER2-dodatniego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub nawrotowego i (lub) przerzutowego raka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego o typie gruczolakoraka, niekwalifikującego się do terapii w celu wyleczenia choroby. Pierwzoplanowym parametrem oceny był całkowity czas przeżycia definiowany jako czas od randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. W czasie analizy łącznie 349 randomizowanych pacjentów zmarło: 182 (62,8%) pacjentów w grupie kontrolnej oraz 167 (56,8%) pacjentów w grupie leczonej. Większość zgonów była związana z podstawową chorobą nowotworową.

W analizach *post-hoc* danych uzyskanych w podgrupach pacjentów wykazano, że uzyskane korzyści terapeutyczne są ograniczone do guzów z wyższym poziomem białka receptorowego HER2 (IHC 2+ / FISH+ lub IHC 3+). Mediana czasu przeżycia całkowitego dla grupy z wysokim poziomem ekspresji HER2 wynosiła 11,8 miesiąca w stosunku do 16 miesięcy, HR 0,65 (95% CI: 0,51–0,83), a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 5,5 miesiąca w stosunku do 7,6 miesiąca, HR 0,64 (95% CI: 0,51–0,79), dla, odpowiednio, FP względem FP + H. W przypadku całkowitego czasu przeżycia parametr HR wynosił 0,75 (95% CI: 0,51–1,11) w grupie IHC 2+/FISH+ oraz 0,58 (95% CI: 0,41–0,81) w grupie IHC 3+ / FISH+.

Eksploracyjna analiza podgrup przeprowadzona w badaniu ToGA (BO18255) wykazała brak widocznych korzyści w odniesieniu do całkowitego czasu przeżycia z dołączenia trastuzumabu u pacjentów z wynikiem oceny w skali ECOG wynoszącym 2 punkty w punkcie wyjścia [HR 0,96 (95% CI: 0,51–1,79)], z niemożliwymi do zmierzenia zmianami chorobowymi [HR 1,78 (95% CI: 0,87–3,66)] i z miejscowo zaawansowaną chorobą [HR 1,20 (95% CI: 0,29–4,97)].

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego trastuzumab we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w raku piersi i żołądka (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę trastuzumabu oceniano w modelu populacyjnej analizy farmakokinetycznej z wykorzystaniem danych zbiorczych uzyskanych od 1582 pacjentów, w tym pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami (*metastatic breast cancer*, MBC), pacjentek z rakiem piersi we wczesnym stadium (*early breast cancer*, EBC), pacjentów/pacjentek z zaawansowanym rakiem żołądka (*advanced gastric cancer*, AGC) lub pacjentów/pacjentek z innymi typami nowotworów oraz zdrowych ochotników, w ramach 18 badań fazy I, II i III, otrzymujących trastuzumab drogą dożylną. Model dwukompartментowy z równoległą liniową i nieliniową eliminacją z kompartmentu centralnego opisywał profil stężenia trastuzumabu zależnego od czasu. Z powodu nieliniowej eliminacji całkowity klirens wzrastał wraz ze spadkiem stężenia. W związku z tym nie można przewidzieć stałej wartości dla okresu półtrwania trastuzumabu. Wartość $T_{1/2}$ zmniejsza się wraz ze spadkiem stężenia pomiędzy kolejnymi dawkami (patrz tabela 16).

Pacjentki z MBC i EBC wykazywały zbliżone parametry PK (np. klirens [CL], objętość kompartmentu centralnego [V_c]) i populacyjną przewidywaną ekspozycję w stanie stacjonarnym (C_{min} , C_{max} oraz AUC). Klirens liniowy wynosił 0,136 l/dobę dla MBC; 0,112 l/dobę dla EBC i 0,176 l/dobę dla AGC. Wartości nieliniowego parametru eliminacji wynosiły 8,81 mg/dobę dla maksymalnej szybkości eliminacji (V_{max}) i 8,92 $\mu\text{g/ml}$ dla stałej Michaelisa-Mentena (K_m) u pacjentów z MBC, EBC i AGC. Objętość kompartmentu centralnego wynosiła 2,62 l u pacjentek z MBC i EBC oraz 3,63 l u pacjentów/pacjentek z AGC. W końcowym farmakokinetycznym modelu populacyjnym, oprócz rodzaju guza pierwotnego, masa ciała, poziom aminotransferazy asparaginianowej i poziom albumin w surowicy były określone jako istotnie statystycznie współzmiennie wpływające na ekspozycję na trastuzumab. Jednak wielkość wpływu tych współzmiennych na ekspozycję na trastuzumab nie wskazuje na to, aby miały one klinicznie istotny wpływ na stężenia trastuzumabu.

Populacyjne przewidywane farmakokinetyczne wartości ekspozycji (mediana od 5. do 95. percentyla) i wartości parametrów farmakokinetycznych przy stężeniach klinicznie istotnych (C_{max} i C_{min}) u pacjentów/pacjentek z MBC, EBC i AGC leczonych w zatwierdzonych 1-tygodniowych oraz 3-tygodniowych schematach dawkowania przedstawiono w tabeli 14 (cykl 1), tabeli 15 (stan stacjonarny) i tabeli 16 (parametry PK).

Tabela 14. Populacyjne przewidywane farmakokinetyczne wartości ekspozycji w cyklu 1 (mediana od 5. do 95. percentyla) dla schematów dawkowania trastuzumabu w postaci dożylniej u pacjentów/pacjentek z MBC, EBC i AGC

Schemat dawkowania	Pierwotny typ nowotworu	N	C _{min} (µg/ml)	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-21dni} (µg.dobę/ml)
8 mg/kg mc. + 6 mg/kg mc., co 3 tygodnie	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 mc. + 2 mg/kg mc., raz na tydzień	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)

Tabela 15. Populacyjne przewidywane farmakokinetyczne wartości ekspozycji w stanie stacjonarnym (mediana od 5. do 95. percentyla) dla schematów dawkowania trastuzumabu w postaci dożylniej u pacjentów/pacjentek z MBC, EBC i AGC

Schemat dawkowania	Pierwotny typ nowotworu	N	C _{min,ss} * (µg/ml)	C _{max,ss} ** (µg/ml)	AUC _{ss, 0-21dni} (µg.dobę/ml)	Czas do osiągnięcia stanu stacjonarnego*** (tydzień)
8 mg/kg mc. + 6 mg/kg mc., co 3 tygodnie	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 mc. + 2 mg/kg mc., raz na tydzień	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} w stanie stacjonarnym

**C_{max,ss} = C_{max} w stanie stacjonarnym

*** Czas do osiągnięcia 90% stanu stacjonarnego

Tabela 16. Populacyjne przewidywane wartości parametrów farmakokinetycznych w stanie stacjonarnym dla schematów dawkowania trastuzumabu w postaci dożylniej u pacjentów/pacjentek z MBC, EBC i AGC

Schemat leczenia	Pierwotny typ nowotworu	N	Całkowity zakres CL od $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$ (l/dobę)	Zakres $t_{1/2}$ od $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$ (dzień)
8 mg/kg mc. + 6 mg/kg mc., co 3 tygodnie	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 mc. + 2 mg/kg mc., raz na tydzień	MBC	805	0,213 – 0,259	17,2 – 20,4
	EBC	390	0,184 – 0,221	19,7 – 23,2

Eliminacja trastuzumabu z organizmu

Okres eliminacji trastuzumabu z organizmu oceniano po 1-tygodniowych lub 3-tygodniowych wlewach dożylnych przy użyciu farmakokinetycznego modelu populacyjnego. Wyniki tych symulacji wskazują na to, że co najmniej 95% pacjentów osiągnie stężenia poniżej $<1 \mu\text{g/ml}$ (około 3% populacyjnej przewidywanej wartości $C_{min,ss}$ lub około 97% wartości eliminacji) w ciągu 7 miesięcy.

Krząca odszczepiona domena zewnątrzkomórkowa HER2-ECD

Analizy eksploracyjne współzmiennych na podstawie danych uzyskanych tylko w podgrupie pacjentów wskazują na to, że pacjenci z większym poziomem odszczepionej domeny zewnątrzkomórkowej HER2-ECD wykazywali szybszy nieliniowy klirens (niższą wartość K_m) ($P<0,001$). Zaobserwowano korelację pomiędzy złuszczonego antygenem a poziomem SGOT/AST; częściowo jego wpływ na klirens może być wyjaśniony przez poziomy SGOT/AST.

Wyjściowe poziomy odszczepionej domeny zewnątrzkomórkowej HER2-ECD, obserwowane u pacjentów z MGC (rak żołądka z przerzutami), były porównywalne z poziomami stwierdzonymi u pacjentek z MBC oraz EBC i nie zaobserwowano widocznego wpływu na klirens trastuzumabu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach trwających 6 miesięcy nie stwierdzono ostrych działań toksycznych ani toksyczności po podaniu wielokrotnym, jak również nie stwierdzono szkodliwego wpływu na reprodukcję w badaniach teratologicznych, dotyczących płodności u samic lub dotyczących działań toksycznych w późnym okresie ciąży / transportu łożyskowego.

Trastuzumab nie jest genotoksyczny.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań na zwierzętach w celu określenia potencjalnych działań rakotwórczych trastuzumabu lub jego wpływu na płodność u samców.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorowodorek L-histydyny
L-histydyna
Sorbitol (E420)
Makrogol 3350
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać ani nie rozcieńczać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Nie należy stosować roztworów glukozy do rozcieńczania produktu, ponieważ powodują one agregację białek.

6.3 Okres ważności

4 lata.

Po rozpuszczeniu w jałowej wodzie do wstrzykiwań roztwór zachowuje fizyczną i chemiczną trwałość przez 10 dni w temperaturze 2°C – 8°C. Niewykorzystany roztwór po rozpuszczeniu leku należy usunąć.

Roztwór produktu Ogivri do wlewu dożylnego zachowuje stabilność fizyczną i chemiczną w opakowaniach z polichlorku winylu, polietylenu lub polipropylenu zawierających chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań do 90 dni w temperaturze 2°C - 8°C i przez 24 godziny w temperaturze nieprzekraczającej 30°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór po rozpuszczeniu proszku oraz roztwór produktu leczniczego Ogivri do wlewu dożylnego należy zużyć natychmiast. Produkt nie jest przeznaczony do przechowywania po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu, chyba że czynności te zostały przeprowadzone w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. W przypadku gdy roztwór nie został zużyty od razu, za czas i warunki przechowywania po przygotowaniu odpowiedzialna jest osoba przygotowująca i podająca lek.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkty 6.3 i 6.6.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ogivri 150 mg proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji

Fiolka 15 ml z przezroczystego szkła typu I z butylowym gumowym korkiem powlekanym warstwą fluoro-żywicy, zawierająca 150 mg trastuzumabu.

Każde opakowanie kartonowe zawiera jedną fiolkę.

Ogivri 420 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Fiolka 50 ml z przezroczystego szkła typu I z butylowym gumowym korkiem powlekanym warstwą fluoro-żywicy, zawierająca 420 mg trastuzumabu.

Każde opakowanie kartonowe zawiera jedną fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Zaleca się ostrożność podczas rozpuszczania produktu leczniczego Ogivri. Nadmierne spienienie podczas rozpuszczania lub wstrząsanie roztworu po rozpuszczeniu może spowodować trudności w pobraniu odpowiedniej ilości produktu Ogivri z fiolki.

Przygotowanego roztworu nie należy zamrażać.

Ogivri 150 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Należy przestrzegać właściwych technik aseptyki. Zawartość każdej fiolki produktu leczniczego Ogivri 150 mg rozpuszcza się w 7,2 ml jałowej wody do wstrzykiwań (niedołączonej do opakowania). Należy unikać stosowania innych roztworów do rozpuszczania. Roztwór o objętości 7,4 ml zawiera około 21 mg/ml trastuzumabu do użycia w pojedynczej dawce, o pH około 6,0. Nadmiar objętości wynoszący 4% zapewnia pobranie dawki 150 mg trastuzumabu (zgodnie z oznakowaniem) z każdej fiolki.

Ogivri 420 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Zawartość każdej fiolki produktu leczniczego Ogivri 420 mg rozpuszcza się w 20 ml jałowej wody do wstrzykiwań (niedołączonej do opakowania). Należy unikać stosowania innych roztworów do rozpuszczania. Roztwór o objętości 21 ml zawiera około 21 mg/ml trastuzumabu do użycia w pojedynczej dawce, o pH około 6,0. Nadmiar objętości wynoszący 4,8% zapewnia pobranie dawki 420 mg trastuzumabu (zgodnie z oznakowaniem) z każdej fiolki.

Fiolka Ogivri		Objętość jałowej wody do wstrzykiwań		Stężenie końcowe
Fiolka 150 mg	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
Fiolka 420 mg	+	20 ml	=	21 mg/ml

Instrukcja dotycząca rozpuszczania

1) Z użyciem jałowej igły powoli wprowadzić odpowiednią objętość (jak podano powyżej) jałowej wody do wstrzykiwań do fiolki zawierającej liofilizat produktu Ogivri, kierując strumień bezpośrednio na liofilizowany krążek.

2) W celu rozpuszczenia delikatnie poruszać fiolką. **NIE WSTRZĄSAĆ!**

Po rozpuszczeniu niekiedy może wystąpić lekkie spienienie roztworu. Fiolkę należy odstawić na około 5 minut. Produkt Ogivri po rozpuszczeniu jest roztworem o kolorze bezbarwnym do bladożółtego i zasadniczo nie powinien zawierać widocznych cząsteczek.

Ustalenie wymaganej objętości roztworu:

- dla dawki nasycającej 4 mg trastuzumabu/ kg masy ciała oraz dla dawki podtrzymującej 2 mg trastuzumabu/ kg masy ciała podawanej raz w tygodniu, jest następujące:

$$\text{Objętość (ml)} = \frac{\text{Masa ciała (kg)} \times \text{dawka (4 mg/kg dla nasycającej lub 2 mg dla podtrzymującej)}}{21 \text{ (mg/ml, stężenie roztworu po rozpuszczeniu)}}$$

- dla dawki nasycającej 8 mg trastuzumabu/kg masy ciała lub kolejnych, podawanych co 3 tygodnie dawek 6 mg trastuzumabu/ kg masy ciała:

$$\text{Objętość (ml)} = \frac{\text{Masa ciała (kg)} \times \text{dawka (8 mg/kg dla nasycającej lub 6 mg/kg dla podtrzymującej)}}{21 \text{ (mg/ml, stężenie roztworu po rozpuszczeniu)}}$$

Właściwą ilość przygotowanego roztworu należy pobrać z fiolki z użyciem jałowej igły oraz strzykawki i dodać do worka infuzyjnego zawierającego 250 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu sodu chlorku do wstrzykiwań. Nie należy stosować roztworów zawierających glukozę (patrz punkt 6.2). W celu wymieszania roztworu worki należy delikatnie odwracać, aby uniknąć spienienia. Roztwór do infuzji należy podać bezpośrednio po przygotowaniu. Jeśli lek został rozcieńczony w warunkach aseptyki, może być przechowywany do 90 dni w temperaturze 2°C-8°C i przez 24 godziny w temperaturze nieprzekraczającej 30°C.

Produkty lecznicze przeznaczone do stosowania pozajelitowego należy sprawdzić wzrokowo przed podaniem czy nie zawierają widocznych cząstek i czy nie ma zmiany zabarwienia.

Produkt leczniczy Ogivri jest przeznaczony do jednorazowego użytku, ponieważ nie zawiera konserwantów.

Nie obserwowano niezgodności farmaceutycznych między produktem Ogivri i workami z polichloru winylu

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 grudnia 2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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
Indie

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2

dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ogivri 150 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
trastuzumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Fiolka zawiera 150 mg trastuzumabu.
Po przygotowaniu 1 ml koncentratu zawiera 21 mg trastuzumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Chlorowodorek L-histydyny, L-histydyna, sorbitol (E420), makrogol 3350, kwas solny i sodu wodorotlenek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do podawania dożylnego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŻELI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1341/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Ogivri 150 mg proszek do sporządzania koncentratu
trastuzumab
Wyłącznie do podawania i.v.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ogivri 420 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
trastuzumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Fiolka zawiera 420 mg trastuzumabu.
Po przygotowaniu 1 ml koncentratu zawiera 21 mg trastuzumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Chlorowodorek L-histydyny, L-histydyna, sorbitol (E420), makrogol 3350, kwas solny i sodu wodorotlenek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do podawania dożylnego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŻELI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1341/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Ogivri 420 mg proszek do sporządzania koncentratu
trastuzumab
Wyłącznie do podawania i.v.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Ogivri 150 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji Ogivri 420 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji trastuzumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Ogivri i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ogivri
3. Jak stosować lek Ogivri
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ogivri
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ogivri i w jakim celu się go stosuje

Ogivri zawiera substancję czynną trastuzumab, przeciwciało monoklonalne. Przeciwciała monoklonalne wiążą się ze specyficznymi białkami lub antygenami. Trastuzumab zaprojektowano w taki sposób, aby wiązał się wybiórczo z antygenem nazywanym receptorem ludzkiego czynnika wzrostu naskórka typu 2 (HER2). HER2 występuje w dużych ilościach na powierzchni niektórych komórek nowotworowych i pobudza ich wzrost. Lek Ogivri wiążąc się z receptorem HER2, hamuje wzrost takich komórek i powoduje ich śmierć.

Lekarz może przepisać lek Ogivri w leczeniu raka piersi i żołądka:

- w przypadku wczesnego stadium raka piersi, z dużą ilością białka o nazwie HER2;
- w przypadku raka piersi z przerzutami (rak piersi, który rozprzestrzenił się poza ognisko pierwotne), z dużą ilością białka HER2. Lek Ogivri może być przepisany w skojarzonym leczeniu chemioterapeutykami paklitaksellem lub docetaksellem jako leczenie pierwszego rzutu raka piersi z przerzutami, bądź też może być przepisany do stosowania bez innych leków, jeśli inne leczenie okazało się nieskuteczne. Lek może być stosowany także w leczeniu skojarzonym z lekami nazywanymi inhibitorami aromatazy u pacjentów z dużą ilością receptora HER2 i dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych w raku piersi z przerzutami (nowotwór złośliwy, który jest wrażliwy na obecność żeńskich hormonów płciowych);
- w przypadku raka żołądka z przerzutami z dużą ilością receptora HER2, w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w terapii nowotworów złośliwych – kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ogivri

Kiedy nie stosować leku Ogivri:

- jeśli pacjent ma uczulenie na trastuzumab, białka mysie lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- u pacjenta występują ciężkie spoczynkowe zaburzenia oddechowe spowodowane chorobą nowotworową lub jeśli konieczne jest stosowanie tlenoterapii.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lekarz będzie ściśle nadzorować terapię.

Kontrola czynności serca

Leczenie tylko lekiem Ogivri lub lekiem Ogivri w skojarzeniu z taksanem może wpływać na czynność serca, szczególnie jeśli w przeszłości u pacjenta stosowano leczenie antracykliną (taksany i antracykliny to dwa różne rodzaje leków stosowane w leczeniu raka).

Objawy mogą mieć nasilenie umiarkowane do ciężkiego i mogą powodować zgon pacjenta. Z tego względu lekarz zbada czynność serca pacjenta przed, podczas (co trzy miesiące) i po (od dwóch do pięciu lat) leczeniu z użyciem leku Ogivri. W przypadku wystąpienia objawów niewydolności serca (nieprawidłowego tłoczenia krwi przez serce) czynność serca może być sprawdzana częściej (co sześć do ośmiu tygodni), a pacjent może zostać poddany leczeniu niewydolności serca lub może zająć konieczność przerwania terapii lekiem Ogivri.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Ogivri należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeżeli:

- u pacjenta stwierdzono wcześniej niewydolność serca, chorobę wieńcową, wadę zastawkową serca (szmery serca) lub nadciśnienie tętnicze lub jeśli pacjent stosował w przeszłości lub stosuje obecnie leki przeciw nadciśnieniu tętniczemu;
- pacjent kiedykolwiek otrzymywał lub otrzymuje obecnie leki o nazwie doksorubicyna lub epirubicyna (leki stosowane w terapii przeciwnowotworowej). Leki te (lub inne antracykliny) mogą uszkadzać mięsień sercowy i zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności serca pod wpływem terapii lekiem Ogivri;
- u pacjenta występuje duszność, szczególnie gdy obecnie stosuje taksany. Lek Ogivri może powodować trudności w oddychaniu, zwłaszcza podczas pierwszego podania leku. Jeżeli u pacjenta już wcześniej występowała duszność, to objawy te mogą być bardziej nasilone. Bardzo rzadko u pacjentów, u których przed leczeniem występowały ciężkie zaburzenia oddechowe, nastąpił zgon podczas stosowania leku Ogivri;
- pacjent był wcześniej poddawany jakiegokolwiek innej terapii przeciwnowotworowej.

W przypadku terapii lekiem Ogivri jednocześnie z jakimkolwiek innym lekiem stosowanym w leczeniu raka, np. paklitaksemem, docetaksemem, inhibitorem aromatazy, kapecytabiną, 5-fluorouracylem lub cisplatiną, należy zapoznać się również z ulotkami tych leków.

Dzieci i młodzież

Lek Ogivri nie jest zalecany u pacjentów poniżej 18 roku życia.

Lek Ogivri a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Może upłynąć do 7 miesięcy zanim lek zostanie całkowicie wydalony z organizmu. Dlatego należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o stosowaniu leku Ogivri w okresie do 7 miesięcy od jego zakończenia przed rozpoczęciem przyjmowania innego leku.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

- Należy stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie terapii lekiem Ogivri oraz przez co najmniej 7 miesięcy po zakończeniu leczenia.
- Lekarz udzieli pacjentce porady na temat ryzyka i korzyści wynikających ze stosowania leku Ogivri podczas ciąży. U kobiet w ciąży otrzymujących Ogivri rzadko obserwowano zmniejszenie ilości płynu (owodniowego), który otacza rozwijające się dziecko w macicy. Ten stan może być szkodliwy dla dziecka w macicy i wiązać się z niedorozwojem płuc prowadzącym do zgonu płodu.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią w trakcie terapii lekiem Ogivri oraz przez 7 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki leku Ogivri, ponieważ lek ten może przenikać do organizmu dziecka wraz z mlekiem matki. Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lek Ogivri może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn. Jeśli w czasie leczenia u pacjenta wystąpią takie objawy, jak zawroty głowy, nadmierna senność, dreszcze lub gorączka, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn aż do czasu ustąpienia tych objawów.

Lek Ogivri zawiera sorbitol (E420) i sól

Ogivri 150 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Każda fiolka tego leku zawiera 115,2 mg sorbitolu.

Ogivri 420 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Każda fiolka tego leku zawiera 322,6 mg sorbitolu.

Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta dziedziczną nietolerancję fruktozy, rzadką chorobę genetyczną, pacjent nie może przyjmować tego leku. U pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy organizm nie rozkłada fruktozy zawartej w tym leku, co może spowodować ciężkie działania niepożądane.

Należy poinformować lekarza przed przyjęciem tego leku o tym, że pacjent ma dziedziczną nietolerancję fruktozy lub jeżeli pacjent nie powinien przyjmować dłuższej słodkich pokarmów lub napojów z powodu nudności, wymiotów lub nieprzyjemnych działań niepożądanych, tj. wzdęcia, skurcze żołądka lub biegunka.

Lek Ogivri zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Ogivri

Przed rozpoczęciem terapii lekarz ustali ilość receptora HER2 w guzie. Tylko pacjenci z dużą ilością receptora HER2 mogą stosować terapię lekiem Ogivri. Lek Ogivri jest podawany wyłącznie przez lekarza lub pielęgniarkę. Lekarz określi dawkę i schemat leczenia, które będą najbardziej korzystne dla indywidualnego pacjenta. Dawka leku Ogivri zależy od masy ciała pacjenta.

Pierwsza dawka leku jest podawana przez 90 minut, a podczas wlewu pacjent będzie obserwowany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego na wypadek wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych. Jeśli pierwsza dawka będzie dobrze tolerowana, następne dawki mogą być podawane w 30-minutowych wlewach (patrz punkt 2 pt. „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). Liczba wlewów, które pacjent otrzyma, będzie zależeć od odpowiedzi na leczenie. Lekarz omówi tę kwestię z pacjentem.

Lek Ogivri jest podawany jako wlew dożylny (infuzja dożylna, kroplówka). Lek ten jest przeznaczony wyłącznie do podawania w postaci wlewu dożylnego i nie jest przeznaczony do podawania podskórnego.

W przypadku wczesnego stadium raka piersi, raka piersi z przerzutami i raka żołądka z przerzutami lek Ogivri jest podawany co 3 tygodnie. W przypadku raka piersi z przerzutami lek Ogivri może być podawany także raz w tygodniu.

W celu niedopuszczenia do błędów w stosowaniu leku ważne jest sprawdzenie etykiet na fiolkach, aby upewnić się, że lekiem przygotowywanym i podawanym jest Ogivri (trastuzumab) a nie inny produkt zawierający trastuzumab (np. trastuzumab emtanzyna lub trastuzumab derukstekan).

Przerwanie podawania leku Ogivri

Nie należy przerywać stosowania tego leku bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem. Wszystkie dawki leku należy przyjmować w określonym czasie co tydzień lub co trzy tygodnie (w zależności od stosowanego schematu leczenia). Takie postępowanie umożliwi osiągnięcie największej skuteczności terapii.

Może upłynąć do 7 miesięcy zanim lek Ogivri zostanie całkowicie wydalony z organizmu. W związku z tym lekarz może zdecydować o kontynuacji sprawdzania czynności pracy serca nawet po zakończeniu terapii.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z nich mogą być ciężkie i wymagać leczenia w szpitalu.

W trakcie wlewu leku Ogivri mogą wystąpić dreszcze, gorączka oraz inne objawy grypopodobne. Te objawy występują bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób). Inne objawy związane z podaniem wlewu to: nudności, wymioty, ból, zwiększenie napięcia mięśni i drżenie, ból głowy, zawroty głowy, trudności w oddychaniu, wysokie lub niskie ciśnienie tętnicze krwi, zaburzenia rytmu serca (kołatanie serca, trzepotanie serca lub nieregularne bicie serca), obrzęk twarzy i warg, wysypka i uczucie zmęczenia. Niektóre z tych objawów mogą być ciężkie, a w niektórych przypadkach nastąpił zgon (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności” w punkcie 2).

Takie działania niepożądane występują zwykle w trakcie pierwszego wlewu dożylnego („kroplówki” podawanej do żyły) oraz przez pierwszych kilka godzin od rozpoczęcia wlewu. Są one zwykle przemijające. Pacjent będzie nadzorowany przez fachowy personel medyczny w trakcie wlewu i przez co najmniej sześć godzin od rozpoczęcia pierwszego wlewu oraz przez dwie godziny po rozpoczęciu kolejnych wlewów. W razie wystąpienia jakiegokolwiek reakcji personel spowolni lub przerwie wlew, a także może zastosować odpowiednie leczenie w celu opanowania działań niepożądanych. Wlew może być kontynuowany po zmniejszeniu nasilenia objawów.

Sporadycznie objawy pojawiają się po upływie ponad sześciu godzin od rozpoczęcia wlewu. W takim przypadku należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Niekiedy po początkowej poprawie, objawy mogą nasilić się w późniejszym czasie.

Ciężkie działania niepożądane

W każdym czasie podczas terapii lekiem Ogivri mogą wystąpić inne działania niepożądane, nie tylko w związku z podawaniem wlewu. **W przypadku zauważenia któregokolwiek z następujących działań niepożądanych, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce:**

- Niekiedy w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu mogą występować problemy z sercem, które w niektórych przypadkach mogą być poważne. Obejmują one osłabienie mięśnia sercowego, które może prowadzić do niewydolności serca, zapalenie błony otaczającej serce i zaburzenia rytmu serca. Może to prowadzić do wystąpienia następujących objawów: duszności (w tym duszności występujących w nocy), kaszlu, zatrzymania płynów (obrzęku) w obrębie kończyn dolnych i górnych, kołatania serca (trzepotania serca lub nieregularnych uderzeń serca) (Patrz punkt 2. Kontrola czynności serca).

Lekarz będzie regularnie kontrolować czynność serca w trakcie leczenia oraz po jego zakończeniu, jednak w przypadku wystąpienia któregokolwiek z powyższych objawów należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza.

- Zespół rozpadu guza (grupa powikłań metabolicznych występujących po leczeniu raka, charakteryzująca się dużym stężeniem potasu i fosforanów we krwi i małym stężeniem wapnia we krwi). Objawy mogą obejmować zaburzenia nerek (osłabienie, duszność, uczucie zmęczenia i splątanie), zaburzenia serca (trzepotanie serca lub szybsze lub wolniejsze bicie serca), napady drgawkowe, wymioty lub biegunkę oraz mrowienie w obrębie jamy ustnej, dłoni lub stóp.

W razie wystąpienia któregokolwiek z wymienionych powyżej objawów po zakończeniu terapii lekiem Ogivri należy skontaktować się z lekarzem i poinformować go o wcześniejszym leczeniu lekiem Ogivri.

Bardzo często występujące działania niepożądane: mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób

- zakażenia
- biegunka
- zaparcie
- zgaga (niestrawność)
- uczucie zmęczenia
- wysypki skórne
- ból w klatce piersiowej
- ból brzucha (żołądka)
- ból stawów
- mała liczba czerwonych komórek krwi i białych komórek krwi (które uczestniczą w walce z zakażeniem), czasem z towarzyszącą gorączką
- ból mięśni
- zapalenie spojówek (wydzielina ze świądem oczu i zlepianiem powiek)
- łzawienie oczu
- krwawienie z nosa
- katar
- wypadanie włosów
- drżenie
- uderzenia gorąca
- zawroty głowy
- zaburzenia paznokci
- zmniejszenie masy ciała
- utrata apetytu
- trudności w zasypianiu (bezsenność)

- zmiana odczuwania smaku
- mała liczba płytek krwi
- siniaki
- drętwienie lub mrowienie palców dłoni i stóp, które czasami może obejmować pozostałe obszary kończyny
- zaczerwienienie, obrzęk i owrzodzenie w obrębie jamy ustnej i (lub) gardła
- ból, obrzęk, zaczerwienienie bądź mrowienie rąk i (lub) stóp
- duszność
- ból głowy
- kaszel
- wymioty
- nudności (mdłości)

Często występujące działania niepożądane: mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób

- reakcje alergiczne
- suchość jamy ustnej i skóry
- zakażenia gardła
- suchość oczu
- zakażenia pęcherza moczowego i skóry
- nadmierne pocenie się
- uczucie osłabienia i złe samopoczucie
- zapalenie piersi
- niepokój
- zapalenie wątroby
- depresja
- zaburzenia czynności nerek
- wzmożone napięcie mięśni (hipertonia)
- astma
- zakażenie płuc
- ból kończyn górnych i (lub) dolnych
- zaburzenia czynności płuc
- swędząca wysypka
- ból pleców
- nadmierna senność
- ból szyi
- hemoroidy (guzki krwawnicze, czyli obrzęk naczyń krwionośnych w okolicy odbytu)
- bóle kostne
- świąd
- trądzik
- skurcze mięśni nóg

Niezbyt często występujące działania niepożądane: mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób

- utrata słuchu (głuchota)
- grudkowa wysypka
- świszczący oddech
- zapalenie lub bliznowacenie płuc

Rzadko występujące działania niepożądane: mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 osób

- żółtaczka (zażółcenie skóry i białkówki oczu)
- reakcje anafilaktyczne (ciężkie, występujące nagle reakcje alergiczne z towarzyszącymi objawami, takimi jak wysypka, świąd skóry, problemy z oddychaniem lub zawroty głowy albo zasłabnięcia)

Działania niepożądane z częstością nieznaną: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- zaburzenia krzepnięcia krwi
- duże stężenie potasu
- obrzęk lub krwawienie w obrębie tylnej części oka
- wstrząs (niebezpieczny spadek ciśnienia krwi powodujący takie objawy, jak przyspieszony, płytki oddech, zimna i wilgotna skóra, szybkie i słabe tętno, zawroty głowy, osłabienie i omdlenie)
- zaburzenia rytmu serca
- zaburzenia czynności oddechowych
- niewydolność oddechowa
- ostre nagromadzenie płynu w płucach
- ostre zwężenie dróg oddechowych
- zmniejszenie stężenia tlenu we krwi poniżej prawidłowych wartości
- trudności z oddychaniem w pozycji leżącej
- uszkodzenie wątroby
- obrzęk twarzy, warg i gardła
- niewydolność nerek
- zmniejszenie poniżej prawidłowych wartości ilości płynu otaczającego dziecko w macicy
- niewydolność płuc u dziecka w życiu płodowym
- zaburzenia rozwoju nerek u dziecka w życiu płodowym.

Niektóre z występujących działań niepożądanych mogą być związane z chorobą podstawową - rakiem piersi. W przypadku otrzymywania przez pacjenta leku Ogivri w skojarzeniu z chemioterapią, niektóre działania niepożądane mogą być wywołane chemioterapią.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ogivri

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym i na etykiecie fiolki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Roztwory do infuzji powinny być zużyte bezpośrednio po rozcieńczeniu. Nie stosować leku Ogivri, jeśli zauważy się widoczne cząstki lub zmianę zabarwienia roztworu przed podaniem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ogivri

- Substancją czynną leku jest trastuzumab. Każda fiolka zawiera:
 - o 150 mg trastuzumabu, który należy rozpuścić w 7,2 ml wody do wstrzykiwań lub
 - o 420 mg trastuzumabu, który należy rozpuścić w 20 ml wody do wstrzykiwań.
- Przygotowany roztwór zawiera około 21 mg/ml trastuzumabu.
- Pozostałe składniki to: chlorowodorek L-histydyny, L-histydyna, sorbitol (E420) (patrz „Lek Ogivri zawiera sorbitol (E420) i sól” w punkcie 2), makrogol 3350, kwas solny i sodu wodorotlenek (do ustalenia pH).

Jak wygląda lek Ogivri i co zawiera opakowanie

Lek Ogivri jest proszkiem do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji dożyłnej, który dostarczany jest w szklanej fiolce zawierającej 150 mg lub 420 mg trastuzumabu, zamkniętej korkiem z gumy. Proszek ma postać liofilizowanych płatków barwy białej do bladożółtej. Każde opakowanie kartonowe zawiera 1 fiolkę z proszkiem.

Podmiot odpowiedzialny

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

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

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

EestiBGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

GP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.

Τηλ: +30 210 9891 777

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: +34 900 102 712

France

Mylan Medical SAS

Tél: +33 1 56 64 10 70

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland

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

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

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Viatrix d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix OY

Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatrix AB

Tel: +46 (0) 8 630 19 00

Latvija

Mylan Healthcare SIA

Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego.

W celu niedopuszczenia do błędów w stosowaniu leku ważne jest sprawdzenie etykiet na fiolkach, aby upewnić się, że lekiem przygotowywanym i podawanym jest Ogivri (trastuzumab) a nie inny produkt zawierający trastuzumab (np. trastuzumab emtanzyna lub trastuzumab derukstekan).

Lek należy przechowywać w oryginalnym, zamkniętym opakowaniu, w temperaturze 2°C - 8°C w lodówce. Po rozpuszczeniu zawartości fiolki produktu Ogivri w wodzie do wstrzykiwań (niedołączonej do opakowania) roztwór zachowuje trwałość przez 10 dni w temperaturze 2°C - 8°C po rozpuszczeniu. Przygotowanego roztworu nie wolno zamrażać.

Zaleca się ostrożność podczas rozpuszczania produktu Ogivri. Nadmierne spienienie podczas rozpuszczania lub wstrząsanie rozcieńczonego roztworu może spowodować trudności w pobraniu odpowiedniej ilości leku Ogivri z fiolki.

Ogivri 150 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Należy przestrzegać właściwych technik aseptyki. Każdą fiolkę produktu Ogivri 150 mg rozpuszcza się w 7,2 ml jałowej wody do wstrzykiwań (niedołączonej do opakowania). Należy unikać stosowania innych roztworów do rozpuszczania. Roztwór produktu leczniczego Ogivri o objętości 7,4 ml zawiera 21 mg/ml trastuzumabu do jednorazowego użycia. Nadmiar objętości wynoszący 4% zapewnia pobranie dawki 150 mg trastuzumabu (zgodnie z oznakowaniem) z każdej fiolki.

Ogivri 420 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Należy przestrzegać właściwych technik aseptyki. Każdą fiolkę produktu Ogivri 420 mg rozpuszcza się w 20 ml jałowej wody do wstrzykiwań (niedołączonej do opakowania). Należy unikać stosowania innych roztworów do rozpuszczania. Roztwór produktu leczniczego Ogivri o objętości 21 ml zawiera 21 mg/ml trastuzumabu do jednorazowego użycia. Nadmiar objętości wynoszący 4,8% zapewnia pobranie dawki 420 mg trastuzumabu (zgodnie z oznakowaniem) z każdej fiolki.

Fiolka Ogivri		Objętość jałowej wody do wstrzykiwań		Stężenie końcowe
Fiolka 150 mg	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
Fiolka 420 mg	+	20 ml	=	21 mg/ml

Instrukcja dotycząca rozpuszczania

1) Z użyciem jałowej igły powoli wprowadzić odpowiednią objętość (jak podano powyżej) wody do wstrzykiwań do fiolki zawierającej liofilizat produktu Ogivri, kierując strumień bezpośrednio na liofilizowany krążek.

2) W celu rozpuszczenia delikatnie poruszać fiolką. NIE WSTRZĄSAĆ!

Czasami może wystąpić lekkie spienienie roztworu podczas rozpuszczania. Fiolkę należy odstawić na około 5 minut. Po rozpuszczeniu lek Ogivri jest roztworem o kolorze bezbarwnym do białego i zasadniczo nie powinien zawierać widocznych cząsteczek.

Ustalenie wymaganej objętości roztworu:

- dla dawki nasycającej 4 mg trastuzumabu/kg masy ciała oraz dla dawki podtrzymującej 2 mg trastuzumabu/kg masy ciała podawanej raz w tygodniu, jest następujące:

Objętość (ml) = $\frac{\text{Masa ciała (kg)} \times \text{dawka (4 mg/kg dla nasycającej lub 2 mg dla podtrzymującej)}}{21 \text{ (mg/ml, stężenie roztworu po rozpuszczeniu)}}$

- dla dawki nasycającej 8 mg trastuzumabu/kg masy ciała lub kolejnych, podawanych co 3 tygodnie dawek 6 mg trastuzumabu/kg masy ciała:

Objętość (ml) = $\frac{\text{Masa ciała (kg)} \times \text{dawka (8 mg/kg dla nasycającej lub 6 mg/kg dla podtrzymującej)}}{21 \text{ (mg/ml, stężenie roztworu po rozpuszczeniu)}}$

Właściwą ilość przygotowanego roztworu należy pobrać z fiolki z użyciem jałowej igły oraz strzykawki i dodać do worka infuzyjnego, wykonanego z polichloru winylu, polietylenu lub polipropylenu, zawierającego 250 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu sodu chlorku do wstrzykiwań. Nie należy stosować roztworów zawierających glukozę. W celu wymieszania roztworu worek należy delikatnie odwracać, aby uniknąć spienienia. Roztwory przeznaczone do stosowania pozajelitowego należy sprawdzić wzrokowo czy nie zawierają widocznych cząstek i czy nie zmieniły zabarwienia przed podaniem. Przygotowany roztwór do infuzji należy podać bezzwłocznie. Jeśli lek został rozcieńczony w warunkach aseptyki, to może być przechowywany do 90 dni w temperaturze 2°C - 8°C i przez 24 godziny w temperaturze nieprzekraczającej 30°C.