

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ogivri 150 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Ogivri 420 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ogivri 150 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass inneholder 150 mg trastuzumab, et humanisert IgG1 monoklonalt antistoff produsert av mammalsk (kinesisk hamster-ovarie) celle-suspensjonskultur og rensed ved affinitet og ionutvekslingskromatografi, inkludert spesifikk viral inaktivering og renseprosedyrer.

Ogivri 420 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass inneholder 420 mg trastuzumab, et humanisert IgG1 monoklonalt antistoff produsert av mammalsk (kinesisk hamster-ovarie) celle-suspensjonskultur og rensed ved affinitet og ionutvekslingskromatografi, inkludert spesifikk viral inaktivering og renseprosedyrer.

Ferdig tilberedt Ogivri oppløsning inneholder 21 mg/ml trastuzumab.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hvert 150 mg hetteglass inneholder 115,2 mg sorbitol (E420).
Hvert 420 mg hetteglass inneholder 322,6 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat).

Hvitt til svakt gulfarget frysetørket pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Brystkreft

Metastatisk brystkreft

Ogivri er indisert til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv metastatisk brystkreft:

- som monoterapi i behandling av pasienter som har fått minst to kjemoterapieregimer mot metastasert sykdom. Tidligere kjemoterapi må ha omfattet minst et antracyklinderivat og et taksan, med mindre slik behandling er uegnet. Hormonreseptorpositive pasienter må også ha vist negativ respons på hormonterapi, med mindre slik behandling er uegnet.
- i kombinasjon med paklitaksel til behandling av pasienter som ikke har fått kjemoterapi mot metastatisk sykdom og når antracyklinbehandling er uegnet.

- i kombinasjon med docetaxel til behandling av pasienter som ikke har fått kjemoterapi mot metastatisk sykdom.
- i kombinasjon med en aromatasehemmer for behandling av postmenopausale pasienter med hormonreseptorpositiv metastatisk brystkreft som tidligere ikke er behandlet med trastuzumab.

Brystkreft i tidlig stadium

Ogivri er indisert til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv brystkreft i tidlig stadium:

- etter kirurgi, kjemoterapi (neoadjuvant eller adjuvant) og stråleterapi (hvis aktuelt) (se pkt. 5.1)
- etter adjuvant kjemoterapi med doksorubicin og cyklofosamid, i kombinasjon med paklitaxel eller docetaxel
- i kombinasjon med adjuvant kjemoterapi som består av docetaxel og karboplatin.
- i kombinasjon med neoadjuvant kjemoterapi etterfulgt av adjuvant Ogivri-behandling, for lokalavansert (inkludert inflammatorisk) sykdom eller tumor > 2 cm i diameter (se pkt. 4.4 og 5.1).

Ogivri skal kun brukes hos pasienter med metastatisk eller brystkreft i tidlig stadium der tumor enten har HER2-overuttrykk eller HER2-genamplifisering, bestemt med en nøyaktig og validert målemetode (se pkt. 4.4 og 5.1).

Metastatisk ventrikkelkreft

Ogivri i kombinasjon med kapecitabin eller 5-fluorouracil og cisplatin er indisert til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv metastatisk adenokarsinom i ventrikkelen eller den gastroøsofageale overgangen, som tidligere ikke har fått behandling for sin metastatiske sykdom.

Ogivri skal kun brukes hos pasienter med metastatisk ventrikkelkreft der tumor har HER2-overuttrykk, definert som IHC2+ og med et bekreftende SISH eller FISH-resultat, eller med et IHC3+ resultat. Nøyaktige og validerte analysemetoder skal benyttes (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

HER2-testing er obligatorisk før behandling starter (se pkt. 4.4 og 5.1). Trastuzumab-behandling bør bare igangsettes av lege med erfaring fra behandling med cytotoxisk kjemoterapi (se pkt. 4.4), og bør kun administreres av helsepersonell.

Ogivri intravenøs formulering er ikke beregnet til subkutan administrasjon og skal kun administreres via en intravenøs infusjon.

Dersom det kreves en alternativ administrasjonsvei, bør det benyttes andre trastuzumab-preparater som tilbyr slike alternativer.

For å unngå medisineringsfeil er det viktig å sjekke etiketten på hetteglasset for å sikre at legemidlet som tilberedes og administreres er Ogivri (trastuzumab), og ikke et annet legemiddel som inneholder trastuzumab (f.eks. trastuzumabemtansin eller trastuzumabderukstekan).

Dosering

Metastatisk brystkreft

Dosering hver tredje uke

Anbefalt startdose er 8 mg/kg kroppsvekt. Anbefalt vedlikeholdsdose gitt hver tredje uke er 6 mg/kg kroppsvekt, med oppstart tre uker etter startdosen.

Ukentlig dosering

Anbefalt startdose av trastuzumab er 4 mg/kg kroppsvekt. Anbefalt ukentlig vedlikeholdsdose med trastuzumab er 2 mg/kg kroppsvekt, med oppstart én uke etter startdosen.

Administrasjon ved kombinasjon med paklitaksel eller docetaksel

I de pivotale studiene (H0648g, M77001) ble paklitaksel eller docetaksel administrert dagen etter første dose med trastuzumab (for dosering, se preparatomtalen for paklitaksel eller docetaksel) og umiddelbart etter påfølgende doser med trastuzumab dersom foregående dose med trastuzumab ble godt tolerert.

Administrasjon ved kombinasjon med en aromatasehemmer

I den pivotale studien (BO16216) ble trastuzumab og anastrozol administrert på dag 1. Det var ingen restriksjoner på tidspunkt for administrasjon av trastuzumab og anastrozol i forhold til hverandre (se preparatomtalen for anastrozol eller andre aromatasehemmere for informasjon om dosering).

Brystkreft i tidlig stadium

Dosering hver tredje uke og hver uke

Ved dosering hver tredje uke er anbefalt startdose av trastuzumab 8 mg/kg kroppsvekt. Anbefalt vedlikeholdsdose med trastuzumab gitt hver tredje uke er 6 mg/kg kroppsvekt, med oppstart tre uker etter startdosen.

Ved ukentlig dosering (startdose på 4 mg/kg etterfulgt av 2 mg/kg hver uke) i kombinasjon med paklitaksel, etter kjemoterapi med doksorubicin og cyklofosfamid.

Se pkt. 5.1 for dosering av kjemoterapikombinasjoner.

Metastatisk ventrikkeltkreft

Dosering hver tredje uke

Anbefalt startdose er 8 mg/kg kroppsvekt. Anbefalt vedlikeholdsdose gitt hver tredje uke er 6 mg/kg kroppsvekt, med oppstart tre uker etter startdosen.

Brystkreft og ventrikkeltkreft

Behandlingsvarighet

Pasienter med metastatisk brystkreft eller metastatisk ventrikkeltkreft bør behandles med trastuzumab til sykdomsprogresjon.

Pasienter med brystkreft i tidlig stadium bør behandles med trastuzumab i 1 år eller til sykdomsresidiv, alt etter hva som inntreffer først. Forlenget behandling ut over ett år ved brystkreft i tidlig stadium anbefales ikke (se pkt. 5.1).

Dosereduksjon

Ingen dosereduksjon av trastuzumab ble gjort i de kliniske studiene. Pasienter kan fortsette med behandling i perioder med reversibel, kjemoterapi-indusert myelosuppresjon, men bør nøye følges opp med hensyn til komplikasjoner som følge av nøyтроpeni denne tiden. Se preparatomtalen for paklitaksel, docetaksel eller aromatasehemmere for informasjon om dosereduksjon eller -utsettelser.

Hvis prosenten av venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) faller ≥ 10 punkter fra baseline OG kommer under 50 %, bør behandlingen avbrytes og en ny LVEF-måling foretas innen ca. 3 uker.

Seponering av trastuzumab-behandlingen skal vurderes dersom LVEF ikke er forbedret, eller LVEF er ytterligere redusert, eller symptomatisk kongestiv hjertesvikt (CHF) er utviklet, med mindre nytteverdien for den enkelte pasient er vurdert til å veie opp for risikoen. Alle slike pasienter bør henvises til kardiolog og følges opp.

Glemte doser

Hvis pasienten har glemt en trastuzumab-dose i én uke eller mindre, administreres den vanlige vedlikeholdsdosen (ukentlig regime: 2 mg/kg; hver tredje ukes regime: 6 mg/kg) så fort som mulig. Ikke vent til neste planlagte kur. Senere vedlikeholdsdoser administreres 7 dager eller 21 dager senere i henhold til henholdsvis ukentlig eller hver tredje ukes skjema.

Hvis pasienten har glemt en trastuzumab-dose i mer enn én uke, administreres en ny startdose av trastuzumab over ca. 90 minutter (ukentlig regime: 4 mg/kg; hver tredje ukes regime: 8 mg/kg) så tidlig som mulig. Senere vedlikeholdsdoser av trastuzumab (henholdsvis ukentlig regime: 2 mg/kg; hver tredje ukes regime: 6 mg/kg) administreres 7 dager eller 21 dager senere i henhold til henholdsvis ukentlig eller hver tredje ukes skjema.

Spesielle populasjoner

Særskilte farmakokinetiske studier hos eldre eller hos personer med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er ikke utført. En farmakokinetisk populasjonsanalyse har vist at alder og nedsatt nyrefunksjon ikke påvirker eliminasjonen av trastuzumab.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke trastuzumab i den pediatriske populasjonen.

Administrasjonsmåte

Trastuzumab startdose administreres som en intravenøs infusjon over 90 minutter. Dosen skal ikke administreres som intravenøs støtdose eller bolus. Trastuzumab intravenøs infusjon skal administreres av helsepersonell som er forberedt på å håndtere anafylaksi, og nødhjelpsutstyr skal være tilgjengelig. Pasienter skal observeres i minst seks timer etter start av første infusjon og i to timer etter senere infusjoner, for symptomer som feber og frysninger eller andre infusjonsrelaterte symptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). Avbrudd eller nedsatt infusjonshastighet kan hjelpe med å kontrollere slike symptomer. Infusjonen kan fortsette når symptomene avtar.

Dersom startdosen var godt tolerert, kan de etterfølgende infusjonene administreres som en 30-minutters infusjon.

For instruksjoner om rekonstituering av legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, murine proteiner eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig hvile-dyspné på grunn av komplikasjoner ved alvorlig fremskredet sykdom, eller ved behov for oksygentilskudd.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

HER2-testing må utføres ved spesiallaboratorium som kan sørge for adekvat validering av testprosedyrene (se pkt. 5.1).

Det er på nåværende tidspunkt ingen data fra kliniske studier om rebehandling av pasienter som tidligere er eksponert for trastuzumab ved adjuvant behandling.

Nedsatt hjertefunksjon

Generelle hensyn

Pasienter behandlet med trastuzumab har høyere risiko for å utvikle kongestiv hjertesvikt (CHF) (New York Heart Association [NYHA] klasse II-IV) eller asymptomatisk nedsatt hjertefunksjon. Disse hendelsene er observert hos pasienter behandlet med trastuzumab alene eller i kombinasjon med paklitaksel eller docetaksel, særlig etter behandling med antracyklinholdig (doksorubicin eller epirubicin) kjemoterapi. Disse hendelsene kan være moderate til alvorlige og har blitt forbundet med dødsfall (se pkt. 4.8). Det bør i tillegg utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med økt hjertefunksjonsrisiko, f.eks. hypertensjon, dokumentert koronarsykdom, CHF, LVEF på < 55 % og høy alder.

Før behandling med trastuzumab bør baseline hjertefunksjon kartlegges hos alle pasienter, men særlig pasienter med tidligere eksponering for antracyklin og cyklofosfamid (AC), ved hjelp av anamnese, fysisk undersøkelse, elektrokardiogram (EKG), ekkokardiogram og/eller «multigated acquisition» (MUGA)-scan eller magnetisk resonanstomografi. Overvåkning kan bidra til å identifisere pasienter som utvikler hjerteproblemer. Evaluering av hjertet, som utført ved baseline, bør gjentas hver tredje måned under behandling og hver sjette måned etter avsluttet behandling inntil 24 måneder etter siste administrering av trastuzumab. Det skal foretas en grundig nytte-risikovurdering før det besluttes å gjennomføre behandling med trastuzumab.

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser av alle tilgjengelige data (se pkt. 5.2) kan trastuzumab forbli i sirkulasjonen i opptil 7 måneder etter avsluttet Ogivri-behandling. Pasienter som får antracykliner etter avsluttet trastuzumab-behandling kan muligens ha økt risiko for nedsatt hjertefunksjon. Om mulig skal antracyklin-basert behandling unngås i opptil 7 uker etter avsluttet trastuzumab-behandling. Dersom antracykliner blir brukt, skal pasientens hjertefunksjon overvåkes nøye.

Rutinemessig kardiologisk oppfølging bør vurderes hos pasienter hvor kardiovaskulære forhold påvises ved baseline screening. Hos alle pasienter bør hjertefunksjonen overvåkes under behandling (f.eks. hver 12. uke). Overvåkning kan bidra til å identifisere pasienter som utvikler hjerteproblemer. Pasienter som utvikler asymptomatisk nedsatt hjertefunksjon kan ha nytte av hyppigere kontroller (f.eks. hver 6.–8. uke). Dersom funksjonen i venstre ventrikel fortsatt avtar, men ennå uten å gi symptomer, samtidig som ingen klinisk effekt av trastuzumab-behandlingen kan observeres, bør legen vurdere å seponere behandlingen.

Sikkerheten ved fortsatt eller gjenopptatt bruk av trastuzumab hos pasienter som har hatt nedsatt hjertefunksjon er ikke undersøkt prospektivt. Hvis LVEF prosentvis faller ≥ 10 punkter fra baseline OG kommer under 50 %, bør behandlingen avbrytes og en ny LVEF-måling foretas innen ca. 3 uker. Seponering av trastuzumab-behandlingen skal vurderes dersom LVEF ikke er forbedret, eller LVEF er ytterligere redusert, eller symptomatisk kongestiv hjertesvikt (CHF) er utviklet, med mindre nytteverdien for den enkelte pasient er vurdert til å veie opp for risikoen. Alle slike pasienter bør henvises til kardiolog og følges opp.

Hvis symptomatisk hjertesvikt utvikles under trastuzumab-behandling, bør det behandles med standard medisiner for CHF. De fleste pasienter som utviklet CHF eller asymptomatisk nedsatt hjertefunksjon i de pivotale studiene, ble bedre ved standard CHF-behandling, bestående av en angiotensin-konverterende enzymhemmer (ACE-hemmer) eller angiotensin-reseptorblokker (ARB) og en betablokker. De fleste pasientene med hjertesymptomer og bevis for en klinisk nytte av behandling med trastuzumab, fortsatte behandlingen med Ogivri uten ytterligere kliniske hjertehendelser.

Metastatisk brystkreft

Trastuzumab og antracykliner bør ikke gis samtidig i kombinasjon ved metastatisk brystkreft.

Pasienter med metastatisk brystkreft som tidligere har fått antracykliner har også økt risiko for nedsatt hjertefunksjon med trastuzumab-behandling, selv om risikoen er lavere enn ved samtidig behandling med trastuzumab og antracykliner.

Brystkreft i tidlig stadium

Pasienter med brystkreft i tidlig stadium bør følges opp med hjertemålinger, utført ved baseline, hver 3. måned under behandling og hver 6. måned etter avsluttet behandling i inntil 24 måneder fra siste administrasjon med trastuzumab. For pasienter som får antracyklinholdig kjemoterapi anbefales ytterligere monitorering, som bør gjøres årlig inntil 5 år etter siste administrasjon av trastuzumab, eller lenger dersom man observerer en fortsatt synkende venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF).

Pasienter med tidligere hjerteinfarkt, angina pectoris som krever medisinsk behandling, tidligere eller eksisterende CHF (NYHA klasse II–IV), LVEF på < 55 %, annen kardiomyopati, hjertearytmi som krever medisinsk behandling, klinisk signifikant klaffesykdom, dårlig kontrollert hypertensjon (hypertensjon kontrollert ved adekvat standard medisinsk behandling) og hemodynamisk effektiv perikardial effusjon var ekskludert fra adjuvante og neoadjuvante pivotale studier med trastuzumab ved brystkreft i tidlig stadium og derfor kan ikke behandling anbefales til slike pasienter.

Adjuvant behandling

Trastuzumab og antracykliner bør ikke gis samtidig i kombinasjon ved adjuvant behandling.

Hos pasienter med brystkreft i tidlig stadium ble det observert høyere forekomst av symptomatiske og asymptomatiske hjertehendelser når trastuzumab ble gitt etter antracyklinholdig kjemoterapi, sammenlignet med trastuzumab gitt i kombinasjon med et ikke-antracyklinregime bestående av docetaxel og karboplatin, og økningen var tydeligere når trastuzumab ble gitt i kombinasjon med taksaner enn når det ble gitt etter taksaner. Uavhengig av hvilket regime som ble benyttet, oppstod de fleste symptomatiske hjertehendelsene innen de første 18 månedene. I en av de 3 pivotale studiene med en median oppfølgingstid på 5,5 år (BCIRG006), ble det observert en kontinuerlig kumulativ økt forekomst av symptomatiske hjertehendelser eller LVEF-hendelser på opptil 2,37 % hos pasienter som ble gitt trastuzumab sammen med taksaner etter antracyklin-behandling, sammenlignet med ca. 1 % i de to kontrollarmene (antracyklin pluss cyklofosamid etterfulgt av taksan, og taksan, karboplatin og trastuzumab).

Risikofaktorer for en hjertehendelse identifisert i fire store adjuvante studier inkluderte høy alder (> 50 år), lav LVEF (< 55 %) ved baseline, før eller etter oppstart av paklitaxel-behandling, nedgang i LVEF med 10–15 punkter, og tidligere eller samtidig bruk av anti-hypertensive legemidler. Hos pasienter som fikk trastuzumab etter fullført adjuvant kjemoterapi, var risiko for hjerteproblemer forbundet med en høyere kumulativ dose av antracykliner gitt før oppstart av trastuzumab og en kroppsmasseindeks (KMI) > 25 kg/m².

Neoadjuvant-adjuvant behandling

Hos pasienter med brystkreft i tidlig stadium, egnet for neoadjuvant-adjuvant behandling, bør trastuzumab kun brukes samtidig med antracykliner til kjemoterapi-naive pasienter og kun ved lavdose antracyklinregimer, dvs. maksimum kumulative doser av doksorubicin 180 mg/m² eller epirubicin 360 mg/m².

Hvis pasienter har blitt behandlet samtidig med en full kur med lavdose antracykliner og fått neoadjuvant behandling med trastuzumab, bør ingen ytterligere cytotoksisk kjemoterapi gis etter

kirurgi. I andre situasjoner er avgjørelsen om behovet for ytterligere cytotoksisk kjemoterapi bestemt ut ifra individuelle faktorer.

Erfaring med samtidig administrering av trastuzumab med lavdose antracyklinregimer er for tiden begrenset til studien MO16432.

I den pivotale studien MO16432, ble trastuzumab administrert samtidig med neoadjuvant kjemoterapi bestående av tre sykluser med doksorubicin (kumulativ dose 180 mg/m²).

Forekomsten av symptomatiske hjerteproblemer var 1,7 % i trastuzumab-armen.

Klinisk erfaring er begrenset for pasienter eldre enn 65 år.

Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) og hypersensitivitet

Det er rapportert om alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner ved infusjon av trastuzumab, inkludert dyspné, hypotensjon, hvesende pust, hypertensjon, bronkospasme, supraventrikulær takyarytmi, redusert oksygenmetning, anafylaksi, pustevansker, urtikaria og angioødem (se pkt. 4.8). Pre-medisinering kan benyttes for å redusere risikoen for disse reaksjonene. De fleste av disse hendelsene oppstår i løpet av eller innen 2,5 timer etter oppstart av første infusjon. Dersom en infusjonsreaksjon oppstår, skal infusjonen avbrytes eller infusjonshastigheten reduseres, og pasienten skal overvåkes inntil alle observerte symptomer avtar (se pkt. 4.2). Disse symptomene kan behandles med analgetika/antipyretika, slik som meperidin eller paracetamol, eller et antihistamin som difenhydramid. De fleste pasientene erfarte avtagende symptomer og mottok senere infusjoner med trastuzumab. Alvorlige bivirkninger har med godt resultat blitt behandlet med støttebehandling som oksygen, beta-agonister og kortikosteroider. I sjeldne tilfeller har disse reaksjonene blitt assosiert med et klinisk forløp med dødelig utgang. Pasienter som opplever hvile-dyspné på grunn av komplikasjoner ved langt fremskreden kreft og andre samtidige sykdommer, kan ha en økt risiko for en fatal infusjonsreaksjon. Disse pasientene skal derfor ikke behandles med trastuzumab (se pkt. 4.3).

Det er også rapportert om initiell bedring etterfulgt av klinisk forverring, og forsinkede reaksjoner med rask klinisk forverring. Det har forekommet dødsfall i løpet av timer og opptil en uke etter en infusjon. I svært sjeldne tilfeller har pasienter opplevd infusjonsrelaterte symptomer og symptomer i lungene, som har oppstått mer enn seks timer etter start av trastuzumab-infusjonen. Pasienter bør opplyses om muligheten for at symptomer kan oppstå på et senere tidspunkt, og de bør rådes til å kontakte lege dersom slike symptomer oppstår.

Lungekomplikasjoner

Det er rapportert om alvorlige lungekomplikasjoner ved bruk av trastuzumab etter markedsføring (se pkt. 4.8). Disse hendelsene har enkelte ganger vært fatale. I tillegg er det rapportert om tilfeller av interstitiell lungesykdom inkludert lungeinfiltrater, akutt lungesviktsyndrom, pneumoni, pneumonitt, pleural effusjon, pustevansker, akutt lungeødem og respirasjonsinsuffisiens. Risikofaktorer forbundet med interstitiell lungesykdom inkluderer tidligere eller samtidig behandling med andre antineoplastiske behandlinger som er kjent for å være forbundet med dette, slik som taksaner, gemcitabin, vinorelbin og strålebehandling. Disse hendelsene kan oppstå som del av en infusjonsrelatert reaksjon, eller ved senere inntreden. Pasienter med hvile-dyspné på grunn av komplikasjoner ved langt fremskreden kreft og andre samtidige sykdommer, kan ha økt risiko for lungekomplikasjoner. Disse pasientene skal derfor ikke behandles med trastuzumab (se pkt. 4.3). Det skal utvises forsiktighet ved pneumonitt, særlig hos pasienter som samtidig behandles med taksaner.

Hjelpestoffer

Sorbitolinnhold

Ogivri 150 mg inneholder 115,2 mg sorbitol i hvert hetteglass.

Ogivri 420 mg inneholder 322,6 mg sorbitol i hvert hetteglass.

Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse skal ikke gis dette legemidlet uten at det er strengt nødvendig.

En detaljert sykdomshistorie med symptomer på medfødt fruktoseintoleranse skal registreres for hver enkelt pasient før legemidlet gis til pasienten.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført. Det er ikke observert klinisk signifikante interaksjoner mellom trastuzumab og samtidig administrerte legemidler brukt i kliniske studier.

Effekt av trastuzumab på farmakokinetikken til andre antineoplastiske legemidler

Farmakokinetiske data fra studiene BO15935 and M77004 hos kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreft tydet på at eksponering for paklitaksel og doksorubicin (og deres hovedmetabolitter 6- α hydroksyl-paklitaksel, POH, og doksorubicinol, DOL) ikke ble endret i nærvær av trastuzumab (8 mg/kg eller 4 mg/kg intravenøs startdose etterfulgt av henholdsvis 6 mg/kg intravenøst hver tredje uke eller 2 mg/kg intravenøst én gang ukentlig).

Trastuzumab kan imidlertid heve den samlede eksponeringen av en doksorubicinmetabolitt, (7-deoksy-13 dihydro-doksorubicinon, D7D). Bioaktiviteten av D7D og den kliniske effekten av økt eksponering for denne metabolitten var uklar.

Data fra studie JP16003, en enkeltarmet studie med trastuzumab (4 mg/kg intravenøs startdose og 2 mg/kg intravenøst ukentlig) og docetaksel (60 mg/m² intravenøst) til japanske kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreft, tydet på at samtidig administrering av trastuzumab ikke hadde noen effekt på farmakokinetikken til docetaksel gitt som enkeltdose. Studie JP19959 var en understudie av BO18255 (ToGA), utført med mannlige og kvinnelige japanske pasienter med fremskreden ventrikkelkreft, for å undersøke farmakokinetikken til kapecitabin og cisplatin når disse ble brukt med eller uten trastuzumab. Resultatene av denne understudien antydde at eksponeringen for de bioaktive metabolittene (f.eks. 5-FU) av kapecitabin ikke ble påvirket av samtidig bruk av cisplatin eller ved samtidig bruk av cisplatin pluss trastuzumab. Imidlertid viste kapecitabin selv høyere konsentrasjoner og en lengre halveringstid i kombinasjon med trastuzumab. Dataene antydde også at farmakokinetikken til cisplatin ikke ble påvirket av samtidig bruk av kapecitabin eller ved samtidig bruk av kapecitabin pluss trastuzumab.

Farmakokinetiske data fra studie H4613g/GO01305 hos pasienter med metastatisk eller lokalavansert inoperabel HER2-positiv kreft antydde at trastuzumab ikke hadde noen innvirkning på farmakokinetikken til karboplatin.

Effekt av antineoplastiske legemidler på farmakokinetikken til trastuzumab

Ved sammenligning av simulerte serum trastuzumabkonsentrasjoner etter monoterapi med trastuzumab (4 mg/kg startdose, 2 mg/kg intravenøst én gang ukentlig) og observerte serumkonsentrasjoner i japanske kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreft (studie JP16003) ble det ikke funnet holdepunkter for en farmakokinetisk effekt på trastuzumab ved samtidig administrering av docetaksel.

Sammenligning av farmakokinetiske resultater fra to fase II-studier (BO15935 og M77004) og en fase III-studie (H0648g) der pasientene ble behandlet samtidig med trastuzumab og paklitaksel og to fase II-studier der trastuzumab ble administrert som monoterapi (W016229 og MO16982) hos kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreft, indikerer at individuelle og gjennomsnittlige minimumskonsentrasjoner (trough-konsentrasjoner) av trastuzumab i serum varierte innenfor og på tvers av studier, men det var ingen klar effekt ved samtidig administrering av paklitaksel på farmakokinetikken til trastuzumab. Farmakokinetiske data for trastuzumab fra studie M77004 hvor

kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreft samtidig ble behandlet med trastuzumab, paklitaksel og doksorubicin ble sammenlignet med farmakokinetiske data for trastuzumab i studier der trastuzumab ble administrert som monoterapi (H0649g) eller i kombinasjon med antracyklin pluss cyklofosfamid eller paklitaksel (studie H0648g). Sammenligningen indikerte at doksorubicin og paklitaksel ikke hadde noen effekt på farmakokinetikken til trastuzumab.

Farmakokinetiske data fra studie H4613g/GO01305 antydte at karboplatin ikke hadde effekt på farmakokinetikken til trastuzumab.

Samtidig administrering av anatrozol ser ikke ut til å påvirke farmakokinetikken til trastuzumab.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner skal anbefales å bruke sikker prevensjon under behandling med trastuzumab og i 7 måneder etter at behandlingen er avsluttet (se pkt. 5.2).

Graviditet

Reproduksjonsstudier er utført på Cynomolgus-aper med doser opptil 25 ganger ukentlig human vedlikeholdsdose på 2 mg/kg trastuzumab intravenøs formulering. Det ble ikke observert nedsatt fertilitet eller fosterskade. Overføring av trastuzumab via placenta ble observert under tidlig (dag 20–50 av drektigheten) og sen (dag 120–150 av drektigheten) fosterutviklingsperiode. Det er ikke kjent om trastuzumab kan påvirke reproduksjonsevnen. Da resultater fra reproduksjonsstudier med dyr ikke direkte kan overføres til mennesker, skal trastuzumab ikke brukes under graviditet med mindre potensielle fordeler for moren oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Etter markedsføring er tilfeller av hemmet nyrevekst og/eller svekket nyrefunksjon hos fosteret forbundet med oligohydramniose, eller i noen tilfeller fatal lungehypoplasi hos fosteret, rapportert hos gravide kvinner som får trastuzumab. Kvinner som blir gravide skal informeres om muligheten for fosterskader. Hvis en gravid kvinne behandles med trastuzumab, eller hvis en pasient blir gravid mens hun bruker trastuzumab eller innen 7 måneder etter den siste dosen med trastuzumab, bør hun overvåkes nøye av et tverrfaglig team.

Amming

En studie utført på Cynomolgus-aper med doser opptil 25 ganger ukentlig human vedlikeholdsdose på 2 mg/kg trastuzumab intravenøs formulering fra dag 120 til 150 av drektigheten, viser at trastuzumab utskilles i melk etter fødselen. Eksponeringen for trastuzumab i livmoren og forekomsten av trastuzumab i serum hos apeunger ble ikke funnet å forårsake noen bivirkninger knyttet til apeungenes vekst eller utvikling fra fødselen og til én måneds alder. Det er ikke kjent om trastuzumab utskilles i morsmelk hos mennesker. Da humant IgG1 utskilles i morsmelk hos mennesker, og potensialet for skade på spedbarnet er ukjent, skal amming unngås under behandling med trastuzumab og i 7 måneder etter siste dose.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige fertilitetsdata.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ogivri har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8). Svimmelhet og søvnighet kan forekomme under behandling med Ogivri (se pkt. 4.8). Pasienter som utvikler infusjonsrelaterte symptomer (se pkt. 4.4) bør frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner inntil symptomene avtar.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Blant de mest alvorlige og/eller vanlige bivirkningene rapportert ved bruk av trastuzumab (intravenøs og subkutan formulering) per i dag er nedsatt hjertefunksjon, infusjonsrelaterte reaksjoner, hematotoksisitet (spesielt nøytropeni), infeksjoner og pulmonære hendelser.

Bivirkningstabell

I dette avsnittet er følgende frekvenskategorier benyttet: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

I tabell 1 vises bivirkninger som har blitt rapportert i forbindelse med bruk av intravenøs trastuzumab alene eller i kombinasjon med kjemoterapi i pivotale kliniske studier og etter markedsføring.

Alle oppgitte frekvenstermer er basert på den høyeste prosentandelen sett i pivotale kliniske studier. I tillegg er frekvenstermer rapportert etter markedsføring inkludert i tabell 1.

Tabell 1: Bivirkninger rapportert med intravenøs trastuzumab som monoterapi eller i kombinasjon med kjemoterapi i pivotale kliniske studier (N = 8386) og etter markedsføring.

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon	Svært vanlige
	Nasofaryngitt	Svært vanlige
	Nøytropen sepsis	Vanlige
	Cystitt	Vanlige
	Influensa	Vanlige
	Sinusitt	Vanlige
	Hudinfeksjon	Vanlige
	Rhinitt	Vanlige
	Øvre luftveisinfeksjon	Vanlige
	Urinveisinfeksjon	Vanlige
	Faryngitt	Vanlige
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)	Ondartet neoplasmaprogresjon	Ikke kjent
	Neoplasmaprogresjon	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Febril nøytropeni	Svært vanlige
	Anemi	Svært vanlige
	Nøytropeni	Svært vanlige
	Redusert antall hvite blodceller/leukopeni	Svært vanlige
	Trombocytopeni	Svært vanlige
	Hypoprotrombinemi	Ikke kjent
	Immun trombocytopeni	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet	Vanlige
	⁺ Anafylaktisk reaksjon	Sjeldne
	⁺ Anafylaktisk sjokk	Ikke kjentSjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vektreduksjon/vekttap	Svært vanlige
	Anoreksi	Svært vanlige
	Tumorlysesyndrom	Ikke kjent
	Hyperkalemi	Ikke kjent

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet	Svært vanlige
	Angst	Vanlige
	Depresjon	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	¹ Tremor	Svært vanlige
	Svimmelhet	Svært vanlige
	Hodepine	Svært vanlige
	Parestesi	Svært vanlige
	Dysgeusi	Svært vanlige
	Perifer nevropati	Vanlige
	Hypertoni	Vanlige
	Somnolens	Vanlige
Øyesykdommer	Konjunktivitt	Svært vanlige
	Økt lakrimasjon	Svært vanlige
	Tørre øyne	Vanlige
	Papilleødem	Ikke kjent
	Netthinneblødning	Ikke kjent
Sykdommer i øre og labyrint	Døvhhet	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	¹ Redusert blodtrykk	Svært vanlige
	¹ Økt blodtrykk	Svært vanlige
	¹ Uregelmessige hjerteslag	Svært vanlige
	¹ Hjerteflutter	Svært vanlige
	Nedsatt ejeksjonsfraksjon*	Svært vanlige
	⁺ Hjertesvikt (kongestiv)	Vanlige
	⁺ ¹ Supraventrikulær takyarytmi	Vanlige
	Kardiomyopati	Vanlige
	¹ Palpitasjon	Vanlige
	Perikardial effusjon	Mindre vanlige
	Kardiogent sjokk	Ikke kjent
	Galopptrytme	Ikke kjent
Karsykdommer	Hetetokter	Svært vanlige
	⁺ ¹ Hypotensjon	Vanlige
	Vasodilatasjon	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	⁺ Dyspné	Svært vanlige
	Hoste	Svært vanlige
	Neseblødning	Svært vanlige
	Rennende nese	Svært vanlige
	⁺ Pneumoni	Vanlige
	Astma	Vanlige
	Lungesykdom	Vanlige
	⁺ Pleural effusjon	Vanlige
	⁺ ¹ Tung pust (“wheezing”)	Mindre vanlige
	Pneumonitt	Mindre vanlige
	⁺ Lungefibrose	Ikke kjent
	⁺ Respiratorisk lidelse	Ikke kjent
	⁺ Respirasjonssvikt	Ikke kjent
	⁺ Lungeinfiltrasjon	Ikke kjent
	⁺ Akutt lungeødem	Ikke kjent
	⁺ Akutt lungesviktsyndrom (ARDS)	Ikke kjent
	⁺ Bronkospasme	Ikke kjent
	⁺ Hypoksi	Ikke kjent
	⁺ Nedsatt oksygenmetning	Ikke kjent
	Laryngealt ødem	Ikke kjent

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
	Ortopné	Ikke kjent
	Lungeødem	Ikke kjent
	Interstitiell lungesykdom	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige
	Oppkast	Svært vanlige
	Kvalme	Svært vanlige
	¹ Hovne lepper	Svært vanlige
	Abdominale smerter	Svært vanlige
	Dyspepsi	Svært vanlige
	Forstoppelse	Svært vanlige
	Stomatitt	Svært vanlige
	Hemorroider	Vanlige
	Munntørhet	Vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Hepatocellulær skade	Vanlige
	Hepatitt	Vanlige
	Leverømheter	Vanlige
	Gulsott	Sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	Erytem	Svært vanlige
	Utslett	Svært vanlige
	¹ Hevelse i ansiktet	Svært vanlige
	Håravfall	Svært vanlige
	Neglførstyrrelser	Svært vanlige
	Palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom	Svært vanlige
	Akne	Vanlige
	Tørr hud	Vanlige
	Ekkymose	Vanlige
	Økt svetteproduksjon	Vanlige
	Makulopapulært utslett	Vanlige
	Pruritus	Vanlige
	Onykoklase	Vanlige
	Dermatitt	Vanlige
	Urtikaria	Mindre vanlige
	Angioødem	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Svært vanlige
	¹ Stramme muskler	Svært vanlige
	Myalgi	Svært vanlige
	Artritt	Vanlige
	Ryggsmerter	Vanlige
	Skjelettsmerter	Vanlige
	Muskelspasmer	Vanlige
	Nakkesmerter	Vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Smerter i ekstremiteter	Vanlige
	Nyresykdom	Vanlige
	Membranøs glomerulonefritt	Ikke kjent
	Glomerulonefropati	Ikke kjent
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser	Nyresvikt	Ikke kjent
	Redusert mengde amnionvæske	Ikke kjent
	Renal hypoplasi	Ikke kjent
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Pulmonær hypoplasi	Ikke kjent
	Brystbetennelse/mastitt	Vanlige

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni	Svært vanlige
	Brystsmerter	Svært vanlige
	Frysninger	Svært vanlige
	Kronisk utmattelse (fatigue)	Svært vanlige
	Influensalignende symptomer	Svært vanlige
	Infusjonsrelaterte reaksjoner	Svært vanlige
	Smerter	Svært vanlige
	Pyreksi (feber)	Svært vanlige
	Slimhinnebetennelse	Svært vanlige
	Perifert ødem	Svært vanlige
	Sykdomsfølelse	Vanlige
	Ødem	Vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Kontusjon	Vanlige

+ Betegner bivirkninger som er rapportert i forbindelse med fatalt utfall.

1 Betegner bivirkninger som hovedsakelig er rapportert i forbindelse med infusjonsrelaterte reaksjoner.

Spesifikk prosentandel for disse finnes ikke.

* Observert med kombinasjonsbehandling etter antracyklin og kombinert med taksaner.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nedsatt hjertefunksjon

Kongestiv hjertesvikt (NYHA klasse II – IV) er en vanlig bivirkning assosiert med bruk av trastuzumab og har blitt assosiert med dødelig utfall (se pkt. 4.4). Tegn og symptomer på hjertesvikt, slik som dyspné, ortopné, hoste, lungeødem, S3 galopp eller nedsatt ejeksjonsfraksjon er blitt observert hos pasienter behandlet med trastuzumab (se pkt. 4.4).

I 3 pivotale kliniske studier med adjuvant trastuzumab gitt i kombinasjon med kjemoterapi, var forekomsten av nedsatt hjertefunksjon (spesielt symptomatisk kongestiv hjertesvikt – CHF) grad 3/4 lik hos pasienter som fikk kjemoterapi alene (dvs. ikke fikk trastuzumab) og hos pasienter som fikk trastuzumab gitt etter et taksan (0,3–0,4 %). Frekvensen var høyest hos pasienter som fikk trastuzumab i kombinasjon med et taksan (2,0 %). Ved neoadjuvant behandling er erfaringen begrenset med hensyn til samtidig administrering av trastuzumab og lavdose antracyklinregime (se pkt. 4.4).

Når trastuzumab ble administrert etter avsluttet adjuvant kjemoterapi ble hjertesvikt, NYHA klasse III-IV observert hos 0,6 % av pasientene i den ett-årige armen, etter en median oppfølgingstid på 12 måneder. I studie BO16348, etter en median oppfølgingstid på 8 år var forekomsten av alvorlig CHF (NYHA klasse III-IV) etter 1 år i behandlingsarmen som fikk trastuzumab 0,8 %, og frekvensen av mild symptomatisk og asymptomatisk venstre ventrikkels dysfunksjon var 4,6 %.

Reversibiliteten av alvorlig CHF (definert som en sekvens av minst to etterfølgende LVEF-verdier ≥ 50 % etter hendelsen) var tydelig for 71,4 % av pasientene behandlet med trastuzumab.

Reversibiliteten av mild symptomatisk og asymptomatisk venstre ventrikkels dysfunksjon ble demonstrert for 79,5 % av pasientene.

Omtrent 17 % av hendelsene relatert til nedsatt hjertefunksjon oppstod etter avsluttet behandling med trastuzumab.

I de pivotale studiene ved metastaserende sykdom med trastuzumab intravenøs formulering varierte forekomsten av nedsatt hjertefunksjon fra 9 % til 12 % da det ble gitt sammen med paklitaksel, sammenlignet med 1 % til 4 % med paklitaksel alene. Ved monoterapi var frekvensen på 6–9 %. Den høyeste frekvensen av nedsatt hjertefunksjon ble sett hos pasienter som ble behandlet samtidig med trastuzumab og antracyklin/cyklofosamid (27 %), og var signifikant høyere enn for antracyklin/cyklofosamid (7–10 %) alene. I en påfølgende studie med prospektiv overvåking av hjertefunksjon, var forekomsten av symptomatisk kongestiv hjertesvikt 2,2 % hos pasienter som fikk

trastuzumab og docetaksel, sammenlignet med 0 % hos pasienter som fikk docetaksel alene. De fleste pasientene (79 %) som utviklet nedsatt hjertefunksjon i disse studiene opplevde en forbedring ved medisinsk standardbehandling mot symptomatisk kongestiv hjertesvikt.

Infusjonsrelaterte reaksjoner, allergilignende reaksjoner og hypersensitivitet

Det er estimert at ca. 40 % av pasientene som behandles med trastuzumab vil oppleve en form for infusjonsrelatert reaksjon. De fleste infusjonsrelaterte reaksjoner er imidlertid milde til moderate i intensitet (NCI-CTC graderingssystem) og pleier å oppstå tidlig i behandlingen, f.eks. i løpet av første, andre og tredje infusjon og avtar i hyppighet i de påfølgende infusjonene. Reaksjonene inkluderer frysninger, feber, dyspné, hypotensjon, hvesende pust, bronkospasmer, takykardi, redusert oksygenmetning, respiratorisk lidelse, utslett, kvalme, oppkast og hodepine (se pkt. 4.4). Frekvensen av infusjonsrelaterte reaksjoner av alle typer varierte mellom studiene avhengig av indikasjon, metodikk for datainnsamlingen og om trastuzumab ble gitt samtidig med kjemoterapi eller som monoterapi.

Alvorlige anafylaktiske reaksjoner som krever umiddelbar intervensjon kan oppstå, vanligvis i løpet av enten den første eller andre infusjonen med trastuzumab (se pkt. 4.4), og har blitt assosiert med dødelig utfall.

Anafylaktiske reaksjoner har blitt observert i isolerte tilfeller.

Hematotoksisitet

Forekomst av febril nøytropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni og nøytropeni er svært vanlig. Hyppigheten av hypoprotrombinemi er ikke kjent. Risikoen for nøytropeni kan være noe økt når trastuzumab administreres i kombinasjon med docetaksel etter antracyklinbehandling.

Lungetoksisitet

Alvorlige pulmonære bivirkninger forekommer i forbindelse med bruk av trastuzumab og har blitt assosiert med et dødelig utfall. Dette inkluderer, men er ikke begrenset til, lungeinfiltrater, akutt lungesviktsyndrom (ARDS), pneumoni, pneumonitt, pleural effusjon, pustevansker, akutt lungeødem og respirasjonsinsuffisiens (se pkt. 4.4).

Detaljer vedrørende tiltak for risikominimering i overensstemmelse med EUs risikohåndteringsplan er presentert under advarsler og forsiktighetsregler (se pkt. 4.4).

Immunogenisitet

I den neoadjuvant–adjuvante studien (BO22227) hos kvinner med tidlig brystkreft utviklet 10,1 % (30/296) av pasientene som ble behandlet med trastuzumab intravenøst antistoffer mot trastuzumab, ved median oppfølging på over 70 måneder.

Nøytraliserende anti-trastuzumab antistoffer ble påvist i prøver tatt etter baseline hos 2 av 30 pasienter som fikk trastuzumab intravenøst.

Den kliniske relevansen av disse antistoffene er ikke kjent. Tilstedeværelsen av anti-trastuzumab antistoffer hadde ingen innvirkning på farmakokinetikken, effekten (bestemt av pCR [patologisk komplett respons] og EFS [hendelsesfri overlevelse]) og sikkerheten bestemt ved forekomst av administrasjonsrelaterte reaksjoner av trastuzumab intravenøst.

Det finnes ingen data vedrørende immunogenisiteten av trastuzumab fra pasienter med ventrikkeltkreft.

Bytte av behandling mellom trastuzumab intravenøs og trastuzumab subkutan formulering og omvendt

I studien MO22982 ble bytte av behandling mellom trastuzumab intravenøs og trastuzumab subkutan formulering undersøkt. Den primære hensikten var å evaluere pasientenes preferanser for enten intravenøs eller subkutan administrasjon av trastuzumab. I studien ble 2 grupper (én fikk subkutan formulering i hetteglass og én fikk subkutan formulering i administrasjonssystem) undersøkt ved en toarmet «cross-over» studie der 488 pasienter ble randomisert til én av to forskjellige tre ukers

behandlingssekvenser med trastuzumab (intravenøs [syklus 1 - 4] → subkutan [syklus 5 - 8], eller subkutan [syklus 1 - 4] → intravenøs [syklus 5 - 8]). Pasientene hadde enten aldri fått intravenøs trastuzumab (20,3 %) eller hadde tidligere fått intravenøs trastuzumab (79,7 %). For sekvensen intravenøs → subkutan (subkutan formulering i hetteglass og subkutan formulering i administrasjonssystem kombinert i én gruppe), var forekomsten av bivirkninger (alle grader) før bytte (syklus 1 - 4) og etter bytte (syklus 5 - 8) på henholdsvis 53,8 % vs. 56,4 %. For sekvensen subkutan → intravenøs (subkutan formulering i hetteglass og subkutan formulering i administrasjonssystem kombinert i én gruppe), var forekomsten av bivirkninger (alle grader) før og etter bytte på henholdsvis 65,4 % vs. 48,7 %.

Før bytte av behandling (syklus 1 - 4) var forekomsten av alvorlige bivirkninger, grad 3 bivirkninger og behandlingsavbrudd grunnet bivirkninger lav (< 5 %) og tilsvarende lav etter bytte av behandling (syklus 5 - 8). Det ble ikke rapportert om bivirkninger av grad 4 eller grad 5.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er ingen erfaring med overdosering i kliniske studier. Enkelt doser større enn 10 mg/kg, med trastuzumab alene, er ikke gitt i kliniske studier. En vedlikeholdsdose på 10 mg/kg hver tredje uke etter en startdose på 8 mg/kg har blitt undersøkt i en klinisk studie hos pasienter med metastaserende ventrikkelkreft. Doser opp til dette nivået ble godt tolerert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01FD01

Ogivri er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Trastuzumab er et rekombinant humanisert IgG1 monoklonalt antistoff mot den humane epidermale vekstfaktor-reseptor 2 (HER2). Økt forekomst av HER2 sees i 20–30 % av tilfellene av primær brystkreft. Studier av HER2-positivitetsrater ved ventrikkelkreft ved bruk av immunohistokjemi (IHC) og fluorescens *in situ*-hybridisering (FISH) eller kromogen *in situ*-hybridisering (CISH) har vist at det er en bred variasjon i HER2-positivitet som varierer fra 6,8 % til 34,0 % for IHC og 7,1 % til 42,6 % for FISH. Studier indikerer at brystkreftpasienter med tumorer med økt forekomst av HER2 har kortere sykdomsfri overlevelsestid enn pasienter med tumorer uten økt forekomst av HER2. Den ekstracellulære delen av reseptoren (ECD, p105) kan utskilles i blodet og måles i serum.

Virkningsmekanisme

Trastuzumab bindes med høy affinitet og spesifisitet til sub-domenet IV, en juxta-membran-region av HER2 sitt ekstracellulære domene. Binding av trastuzumab til HER2 hemmer ligand-uavhengig HER2-signalisering og hindrer den proteolytiske spaltningen av det ekstracellulære domene, en aktiveringsmekanisme for HER2. Som et resultat har trastuzumab, både i *in vitro*-forsøk og i dyreforsøk, vist seg å hemme proliferasjonen av humane tumorceller med økt forekomst av HER2. Dessuten er trastuzumab en potent mediator av antistoff-avhengig cellemediert cytotoxiskitet (ADCC). *In vitro* er trastuzumab-mediert ADCC påvist i høyere grad for kreftceller med økt forekomst av HER2 enn for kreftceller uten økt forekomst av HER2.

Påvisning av HER2-overuttrykk eller HER2-genamplifisering

Påvisning av HER2-overuttrykk eller HER2-genamplifisering ved brystkreft

Trastuzumab skal kun brukes til behandling av pasienter med tumorer som har HER2-overuttrykk eller HER2-genamplifisering, bestemt med en nøyaktig og validert målemetode. HER2-overuttrykk skal påvises ved hjelp av immunohistokjemisk (IHC) vurdering av fiksert tumorvev (se pkt. 4.4). HER2-genamplifisering skal påvises ved hjelp av fluorescens *in situ*-hybridisering (FISH) eller kromogen *in situ*-hybridisering (CISH) på fiksert tumorvev. Pasienter er egnet for Ogivri-behandling dersom de viser høy HER2-forekomst, beskrevet som immunohistokjemisk score 3+ eller positivt testresultat for FISH eller CISH.

For å sikre nøyaktige og reproducerbare resultater, må testingen foretas av spesialisert laboratorium med validerte testprosedyrer.

Anbefalt poengsystem for å evaluere IHC-resultater er angitt i tabell 2:

Tabell 2: Anbefalt poengsystem for å evaluere IHC-farging ved brystkreft

Score	Fargingsmønster	Vurdering av HER2 overuttrykk
0	Ingen farging observert, eller membranfarging er observert i < 10 % av tumorcellene	Negativ
1+	Svak, nesten usynlig membranfarging av > 10 % av tumorcellene. Bare deler av cellemembranene er farget.	Negativ
2+	Svak til moderat fullstendig membranfarging av > 10 % av tumorcellene.	Tvetydig
3+	Sterk, fullstendig membranfarging av > 10 % av tumorcellene.	Positiv

FISH-testen er vanligvis positiv hvis forholdet mellom HER2 genkopier per tumorcelle og kromosom 17 er større enn eller lik 2, eller hvis det er mer enn 4 HER2 genkopier per tumorcelle hvis kromosom 17 ikke benyttes som kontroll.

CISH-testen er vanligvis positiv hvis det er mer enn 5 HER2 genkopier per nukleus i mer enn 50 % av tumorcellene.

Det henvises til pakningsvedleggene for validerte FISH- og CISH-tester for fullstendig instruksjon om bruk og fortolkning av testresultater. Offisielle anbefalinger om HER2-testing kan også foreligge.

For andre målemetoder som kan benyttes for bestemmelse av HER2-protein eller genuttrykk, bør analysene kun foretas i laboratorier som utfører validerte metoder i henhold til nyeste viten på området. Slike målemetoder må helt klart være presise og nøyaktige nok til å kunne påvise økt forekomst av HER2 og må kunne skille mellom moderat (i samsvar med 2+) og stor (i samsvar med 3+) økt forekomst av HER2.

Påvisning av HER2-overuttrykk eller HER2-genamplifisering ved ventrikkeltkreft

Kun en nøyaktig og validert målemetode bør brukes til å påvise økt forekomst av HER2 eller HER2-gen-amplifisering. IHC anbefales som første testmetode. Ved tilfeller der status for HER2-gen-amplifisering også er nødvendig, må det brukes en teknikk basert på sølvfarging eller fluorescens *in situ*-hybridisering (SISH eller FISH). SISH-teknologi anbefales imidlertid for å muliggjøre en parallell evaluering av tumorhistologi og -morfologi. For å sikre validering av testprosedyrer samt nøyaktige og reproducerbare resultater må HER2-testing foretas i et laboratorium med medarbeidere som har erfaring med slike tester. Fullstendige instruksjoner for gjennomføring av målemetoden og tolking av resultatene bør hentes fra produktinformasjonen som leveres sammen med HER2-analysene som benyttes.

I ToGA-studien (BO18255) ble pasienter med tumorer som var enten IHC3+- eller FISH-positive definert som HER2-positive. Disse pasientene ble inkludert i studien. De gunstige effektene var, basert på resultatene av den kliniske studien, begrenset til pasienter med høyeste nivå av HER2-protein-overekspresjon, definert som immunohistokjemisk score 3+, eller immuno-histokjemisk score 2+ sammen med positivt FISH testresultat.

I en metode-sammenligningsstudie (studie D008548) ble en høy grad av samsvar (> 95 %) observert for SISH- og FISH-teknikker for påvisning av HER2-genamplifisering hos pasienter med ventrikkeltkreft. Økt forekomst av HER2 skal påvises ved hjelp av immunohistokjemisk (IHC)-basert vurdering av fiksert tumorvev. HER2-genamplifisering skal påvises ved hjelp av *in situ*-hybridisering, ved bruk av enten SISH eller FISH på fiksert tumorvev.

Anbefalt poengsystem for å evaluere IHC-resultater er angitt i tabell 3:

Tabell 3: Anbefalt poengsystem for å evaluere IHC-farging ved ventrikkeltkreft

Score	Kirurgiske prøver – fargingsmønster	Biopsiprøver – fargingsmønster	HER2 overuttrykk
0	Ingen reaktivitet eller membranreaktivitet i < 10 % av tumorcellen	Ingen reaktivitet eller membranreaktivitet i noen tumorceller	Negativ
1+	Svak, nesten usynlig membranreaktivitet i ≥ 10 % av tumorcellene. Reaktivitet kun i deler av cellemembranene	Tumorcelleklase med svak, nesten usynlig membranreaktivitet, uavhengig av prosentandel fargede tumorceller	Negativ
2+	Svak til moderat komplett, basolateral eller lateral membranreaktivitet i ≥ 10 % av tumorcellene	Tumorcelleklase med svak til moderat, komplett, basolateral eller lateral membranreaktivitet, uavhengig av prosentandel fargede tumorceller	Tvetydig
3+	Sterk komplett, basolateral eller lateral membranreaktivitet i ≥ 10 % av tumorcellene	Tumorcelleklase med en sterk, komplett, basolateral eller lateral membranreaktivitet, uavhengig av prosentandel fargede tumorceller	Positiv

Generelt er SISH- eller FISH-testen vanligvis positiv hvis forholdet mellom HER2-genkopier per tumorcelle og kromosom 17 er større enn eller lik 2.

Klinisk sikkerhet og effekt

Metastatisk brystkreft

Trastuzumab har blitt brukt i kliniske studier som monoterapi for pasienter med metastatisk brystkreft som har tumorer med overuttrykk av HER2 og som ikke har hatt effekt av ett eller flere kjemoterapiregimer for sin metastatiske sykdom (trastuzumab alene).

Trastuzumab har også blitt brukt i kombinasjon med paklitaksel eller docetaksel for behandlingen av pasienter som ikke har fått kjemoterapi for sin metastatiske sykdom. Pasienter som tidligere har fått antracyklinbasert adjuvant kjemoterapi ble behandlet med paklitaksel (175 mg/m² infusjon gitt over 3 timer) med eller uten trastuzumab. I den pivotale studien med docetaksel (100 mg/m² infusjon gitt

over 1 time) med eller uten trastuzumab, hadde 60 % av pasientene fått tidligere antracyklinbasert adjuvant kjemoterapi. Pasienter ble behandlet med trastuzumab inntil progresjon av sykdommen.

Effekten av trastuzumab i kombinasjon med paklitaksel hos pasienter som ikke tidligere hadde fått adjuvant antracyklin har ikke blitt studert. Trastuzumab pluss docetaksel hadde imidlertid effekt hos pasienter enten de hadde mottatt tidligere adjuvant antracyklin eller ikke.

Testmetoden for HER2-overuttrykk som ble brukt til å bestemme om pasientene kunne inkluderes i de pivotale kliniske studiene for trastuzumab som monoterapi og trastuzumab pluss paklitaksel, var immunohistokjemisk farging av HER2 med de murine monoklonale antistoffene CB11 og 4D5 av fiksert materiale fra brysttumorer. Disse vevsprøvene ble fiksert med formalin eller Bouin's fikseringsvæske. Denne utprøvende kliniske studieanalysen ble utført i et sentralt laboratorium og vurdert på en skala fra 0 til 3+. Pasienter klassifisert med farging på skalaen 2+ eller 3+ ble inkludert, mens de med farging på skalaen 0 eller 1+ ble ekskludert. Over 70 % av pasientene som ble inkludert hadde 3+ overuttrykk. Dataene viste at nytten var større for de pasientene som hadde høyere nivå av HER2-overuttrykk (3+).

Hovedtestmetoden for å bestemme HER2-positivitet i den pivotale kliniske studien med docetaksel, med eller uten trastuzumab, var immunohistokjemi. En liten del av pasientene ble testet med fluorescens *in-situ*-hybridisering (FISH). I denne studien, hadde 87 % av pasientene sykdom som var IHC3+, og 95 % av pasientene som var inkludert hadde sykdom som var IHC3+ og/eller FISH-positiv.

Ukentlig dosering ved metastatisk brystkreft

Tabell 4 sammenfatter effektresultatene fra monoterapi og kombinasjonsbehandling:

Tabell 4: Effektresultater fra studier med monoterapi og kombinasjonsbehandling

Parameter	Monoterapi	Kombinasjonsbehandling			
	Trastuzumab ¹ N = 172	Trastuzumab pluss paklitaksel ² N = 68	Paklitaksel ² N = 77	Trastuzumab pluss docetaksel ³ N = 92	Docetaksel ³ N = 94
Responstrate (95 % KI)	18 % (13 - 25)	49 % (36 - 61)	17 % (9 - 27)	61 % (50 - 71)	34 % (25 - 45)
Median responsvarighet, måneder (95 % KI)	9,1 (5,6 - 10,3)	8,3 (7,3 - 8,8)	4,6 (3,7 - 7,4)	11,7 (9,3 - 15,0)	5,7 (4,6 - 7,6)
Median TTP (måneder) (95 % KI)	3,2 (2,6 - 3,5)	7,1 (6,2 - 12,0)	3,0 (2,0 - 4,4)	11,7 (9,2 - 13,5)	6,1 (5,4 - 7,2)
Median overlevelse (måneder) (95 % KI)	16,4 (12,3 - ne)	24,8 (18,6 - 33,7)	17,9 (11,2 - 23,8)	31,2 (27,3 - 40,8)	22,74 (19,1 - 30,8)

TTP = tid til progresjon; «ne» betyr at det ikke kunne estimeres eller ikke var nådd.

1. Studie H0649g: Undergruppe av IHC3+-pasienter
2. Studie H0648g: Undergruppe av IHC3+-pasienter
3. Studie M77001: Fullstendig analyse («intent-to-treat»), resultater etter 24 måneder

Kombinasjonsbehandling med Trastuzumab og anastrozol

Trastuzumab er blitt undersøkt i kombinasjon med anastrozol som førstelinjebehandling av metastatisk brystkreft hos postmenopausale pasienter med HER2-overuttrykk og som er hormonreseptorpositive (dvs. østrogenreseptor (ER) og/eller progesteronreseptor (PR)). Progresjonsfri overlevelse var doblet i armen som fikk trastuzumab pluss anastrozol sammenlignet med anastrozol (4,8 måneder versus 2,4 måneder). Andre parametre der forbedring ble sett for kombinasjonen var: totalrespons (16,5 % versus 6,7 %), klinisk nytterate (42,7 % versus 27,9 %), tid til progresjon (4,8 måneder versus 2,4 måneder). For tid til respons og responsvarighet kunne det ikke dokumenteres noen forskjell mellom behandlingsarmene. Median total overlevelse ble økt med 4,6 måneder hos pasienter i

kombinasjonsarmen. Forskjellen var ikke statistisk signifikant, men mer enn halvparten av pasientene i anastrozol-armen byttet etter sykdomsprogresjon over til et regime med trastuzumab.

Dosering hver tredje uke ved metastatisk brystkreft

Tabell 5 sammenfatter effektresultatene fra studiene med ikke-komparativ monoterapi og kombinasjonsbehandling:

Tabell 5: Effektresultater fra studiene med ikke-komparativ monoterapi og kombinasjonsbehandling

Parameter	Monoterapi		Kombinasjonsbehandling	
	Trastuzumab ¹ N = 105	Trastuzumab ² N = 72	Trastuzumab pluss paklitaksel ³ N = 32	Trastuzumab pluss docetaksel ⁴ N = 110
Responsrate (95 % KI)	24 % (15 - 35)	27 % (14 - 43)	59 % (41 - 76)	73 % (63 - 81)
Median responsvarighet (måneder) (område)	10,1 (2,8 - 35,6)	7,9 (2,1 - 18,8)	10,5 (1,8 - 21)	13,4 (2,1 - 55,1)
Median TTP (måneder) (95 % KI)	3,4 (2,8 - 4,1)	7,7 (4,2 - 8,3)	12,2 (6,2 - ne)	13,6 (11 - 16)
Median overlevelse (måneder) (95 % KI)	ne	ne	ne	47,3 (32 - ne)

TTP = tid til progresjon; «ne» betyr at det ikke kunne estimeres eller ikke var nådd.

1. Studie WO16229: startdose på 8 mg/kg, etterfulgt av 6 mg/kg hver 3. uke
2. Studie MO16982: startdose på 6 mg/kg ukentlig i 3 uker; etterfulgt av 6 mg/kg hver 3. uke
3. Studie BO15935
4. Studie MO16419

Målgangen for progresjon

Frekvensen av progresjon i lever ble signifikant redusert hos pasienter behandlet med kombinasjonen av trastuzumab og paklitaksel, sammenlignet med paklitaksel alene (21,8 % versus 45,7 %; $p = 0,004$). Flere pasienter behandlet med trastuzumab og paklitaksel hadde progresjon i sentralnervesystemet enn de som ble behandlet med paklitaksel alene (12,6 % versus 6,5 %; $p = 0,377$).

Brystkreft i tidlig stadium (adjuvant)

Brystkreft i tidlig stadium er definert som primært invasivt karsinom i brystet, uten metastaser.

Som adjuvant behandling ble trastuzumab undersøkt i 4 store randomiserte multisenterstudier.

- BO16348-studien var designet for å sammenligne ett og to år med trastuzumab-behandling hver tredje uke versus observasjon hos pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft etter kirurgi, etablert kjemoterapi og stråleterapi (hvis aktuelt). I tillegg ble det gjort en sammenligning av trastuzumab-behandling i to år versus ett år. Pasientene som var randomisert til trastuzumab fikk en startdose på 8 mg/kg, etterfulgt av 6 mg/kg hver tredje uke i enten ett eller to år.
- NSABP B-31 og NCCTG N9831-studiene ble analysert samlet og var designet for å undersøke den kliniske effekten av å kombinere trastuzumab-behandling i kombinasjon med paklitaksel etter kjemoterapi med antracyklin og cyklofosamid (AC). NCCTG N9831-studien undersøkte også trastuzumab gitt sekvensielt, altså etter kjemoterapi med AC → paklitaksel (P) hos pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft etter kirurgi.
- BCIRG 006-studien var designet for å undersøke kombinasjonen av trastuzumab-behandling med docetaksel, enten etter AC kjemoterapi eller i kombinasjon med docetaksel og karboplatin hos pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft etter kirurgi.

I HERA-studien var brystkreft i tidlig stadium begrenset til operabel, primær, invasiv adenokarsinom i brystet, med positive lymfeknuter i armhulen eller negative lymfeknuter i armhulen med tumorer på minst 1 cm i diameter.

I den samlede analysen av NSABP B-31- og NCCTG N9831-studiene var brystkreft i tidlig stadium begrenset til kvinner med operabel, brystkreft med høy risiko, definert som HER2-positiv og positive lymfeknuter i armhulen eller HER2-positiv og negative lymfeknuter i armhulen med høy risiko (tumorstørrelse > 1 cm og østrogenreseptor-(ER)-negativ eller tumorstørrelse > 2 cm, uavhengig av hormonreseptorstatus).

I BCIRG 006-studien var HER2-positiv brystkreft i tidlig stadium begrenset til enten lymfeknute-positiv pasienter eller lymfeknute-negative pasienter med høy risiko (definert som negativ (pN0) lymfeknutestatus, og minst én av følgende faktorer: tumorstørrelse over 2 cm, østrogenreseptor- og progesteronreseptor-negativ, histologisk og/eller nukleær grad 2 - 3 eller alder < 35 år).

Effektresultatene fra BO16348-studien etter 12 måneder* og 8 år** median oppfølgingstid sammenfattes i tabell 6:

Tabell 6: Effektresultater fra BO16348-studien

Parameter	Median oppfølgingstid 12 måneder*		Median oppfølgingstid 8 år**	
	Observasjon N = 1693	Trastuzumab 1 år N = 1693	Observasjon N = 1697***	Trastuzumab 1 år N = 1702***
Sykdomsfri overlevelse				
- antall pasienter med hendelse	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- antall pasienter uten hendelse	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
P-verdi versus observasjon	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio versus observasjon	0,54		0,76	
Residivfri overlevelse				
- antall pasienter med hendelse	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- antall pasienter uten hendelse	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
P-verdi versus observasjon	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio versus observasjon	0,51		0,73	
Avmålt sykdomsfri overlevelse				
- antall pasienter med hendelse	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- antall pasienter uten hendelse	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
P-verdi versus observasjon	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio versus observasjon	0,50		0,76	
Total overlevelse (død)				
- antall pasienter med hendelse	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- antall pasienter uten hendelse	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
P-verdi versus observasjon	0,24		0,0005	
Hazard ratio versus observasjon	0,75		0,76	

*Ko-primært endepunkt av sykdomsfri overlevelse (DFS) ved 1 år versus observasjon møtte predefinert statistisk grense

**Endelig analyse (inkludert «cross-over» for 52 % av pasientene fra observasjonsarmen til trastuzumab)

*** Det er et avvik i total utvalgsstørrelse pga. et lite antall pasienter som ble randomisert etter cut-off-datoen for 12-måneders median oppfølgingsanalyse

Effektresultatene fra den interim effektanalysen krysset den pre-spesifiserte statistiske grensen i protokollen ved sammenligning av 1 år med trastuzumab versus observasjon. Etter en median oppfølgingstid på 12 måneder, var hazard ratio (HR) for sykdomsfri overlevelse (DFS) lik 0,54 (95 % KI 0,44, 0,67) som betyr en absolutt nytteverdi i form av 2 års sykdomsfri overlevelse på 7,6 prosentpoeng (85,8 % versus 78,2 %) i favør av trastuzumab-armen.

En endelig analyse ble utført etter en median oppfølgingstid på 8 år, som viste at 1 år med trastuzumab-behandling er assosiert med en 24 % risikoreduksjon i forhold til kun observasjon (HR = 0,76, 95 % KI 0,67, 0,86). Dette betyr en absolutt nytteverdi i form av 8 års sykdomsfri overlevelse på 6,4 prosentpoeng i favør av 1 år med trastuzumab-behandling.

I denne endelige analysen, viste forlenget trastuzumab-behandling over to år ingen ekstra nytteverdi fremfor behandling i 1 år [DFS HR i ITT (intent to treat)-populasjonen for to år versus 1 år = 0,99 (95 % KI: 0,87, 1,13), p-verdi = 0,90 og OS HR = 0,98 (0,83, 1,15), p-verdi = 0,78]. Frekvensen av asymptomatisk nedsatt hjertefunksjon økte i den 2-årige behandlingsarmen (8,1 % versus 4,6 % i den 1-årige behandlingsarmen). Flere pasienter opplevde minst én bivirkning av grad 3 eller 4 i den 2-årige behandlingsarmen (20,4 %) sammenlignet med den 1-årige behandlingsarmen (16,3 %).

I NSABP B-31- og NCCTG N9831-studiene ble trastuzumab administrert i kombinasjon med paklitaksel, etter AC kjemoterapi.

Doksorubicin gitt samtidig med cyklofosfamid ble administrert slik:

- intravenøs bolus doksorubicin, 60 mg/m², gitt hver tredje uke i 4 sykluser.
- intravenøs bolus cyklofosfamid, 600 mg/m² over 30 minutter, gitt hver tredje uke i 4 sykluser.

Paklitaksel, i kombinasjon med trastuzumab, ble administrert slik:

- intravenøs paklitaksel – 80 mg/m² som en kontinuerlig intravenøs infusjon, gitt hver uke i 12 uker

eller

- intravenøs paklitaksel – 175 mg/m² som en kontinuerlig intravenøs infusjon, gitt hver tredje uke i 4 sykluser (dag 2 av hver syklus)

Effektresultatene fra samleanalysen av NSABP B-31- og NCCTG N9831-studiene, ved tidspunktet for den endelige analysen av DFS* sammenfattes i tabell 7. Median oppfølgingstid var 1,8 år for pasienter i AC→P-armen og 2,0 år for pasienter i AC→PH-armen.

Tabell 7: Sammendrag av effektresultater fra samleanalysen av NSABP B-31- og NCCTG N9831-studiene, ved tidspunktet for den endelige analysen av DFS*:

Parameter	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	Hazard ratio vs. AC→P (95 % KI) p-verdi
Sykdomsfri overlevelse	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001
Antall pasienter med hendelse (%)			
Utvikling av fjernmetastaser	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p < 0,0001
Antall pasienter med hendelse			
Dødsfall (OS-hendelse):	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p = 0,014**
Antall pasienter med hendelse			

A: doksorubicin; C: cyklofosfamid; P: paklitaksel; H: trastuzumab

* Ved median oppfølgingstid på 1,8 år for pasienter i AC→P-armen og 2,0 år for pasienter i AC→PH-armen

** p-verdi for OS krysset ikke prespesifisert statistisk grense for sammenligning av AC→PH vs. AC→P

For det primære endepunktet, sykdomsfri overlevelse (DFS), ga tillegg av trastuzumab til kjemoterapi med paklitaksel en 52 % reduksjon i risiko for tilbakefall av sykdommen. Hazard ratioen fører videre til en absolutt nytte ved 3 års sykdomsfri overlevelse på 11,8 prosentpoeng (87,2 % versus 75,4 %) i favør av AC→PH (trastuzumab)-armen.

Ved sikkerhetsoppdatering etter 3,5–3,8 års median oppfølgingstid, bekrefter igjen en DFS-analyse størrelsesordenen av nytte vist i den endelige analysen av DFS. Til tross for «cross-over» til trastuzumab i kontrollarmen, resulterte tillegg av trastuzumab til kjemoterapi med paklitaksel i en 52 % redusert risiko for tilbakefall av sykdom. Tillegg av trastuzumab til kjemoterapi med paklitaksel resulterte også i en 37 % redusert risiko for død.

Den forhåndsplanlagte endelige analysen av OS fra samleanalysen av NSABP B-31- og NCCTG N9831-studiene ble utført da 707 dødsfall hadde inntruffet (median oppfølging på 8,3 år i AC→PH gruppen). Behandling med AC →PH resulterte i en statistisk signifikant forbedring i OS sammenlignet med AC →P (stratifisert HR = 0,64, 95 % KI [0,55, 0,74], log-rank p-verdi < 0,0001). Etter åtte år ble overlevelse estimert til 86,9 % i AC →PH-armen og 79,4 % i AC →P-armen, en absolutt nytteverdi på 7,4 % (95 % KI 4,9 %, 10,0 %).

De endelige OS-resultatene fra samleanalysen av NSABP B-31- og NCCTG N9831-studiene er oppsummert i tabell 8 nedenfor:

Tabell 8: Endelig analyse av totaloverlevelse fra samleanalysen av NSABP B-31- og NCCTG N9831-studiene

Parameter	AC→P (N = 2032)	AC→PH (N = 2031)	p-verdi versus AC→P	Hazard ratio versus AC→P (95 % KI)
Dødsfall (OS-hendelse): Antall pasienter med hendelse (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

A: doksorubicin; C: cyklofosamid; P: paklitaksel; H: trastuzumab

En analyse av DFS ble også utført samtidig med endelig analyse av OS fra samleanalysen for studiene NSABP B-31 og NCCTG N9831. De oppdaterte DFS analyseresultatene (stratifisert HR = 0,61; 95 % KI [0,54, 0,69]) viste en liknende DFS nytteverdi sammenlignet med den endelige primære DFS-analysen, til tross for at 24,8 % av pasientene i AC→P-armen krysset over til å få trastuzumab. Etter 8 år var raten for sykdomsfri overlevelse estimert til å være 77,2 % (95 % KI: 75,4, 79,1) i AC→PH-armen, en absolutt nytteverdi på 11,8 % sammenlignet med AC→P-armen.

I BCIRG 006-studien ble trastuzumab administrert enten i kombinasjon med docetaksel, etter AC kjemoterapi (AC→DH), eller i kombinasjon med docetaksel og karboplatin (DCarbH).

Docetaksel ble administrert slik:

- intravenøs docetaksel – 100 mg/m² som en intravenøs infusjon over 1 time, gitt hver tredje uke i 4 sykluser (dag 2 av første docetaksel-syklus, så dag 1 for etterfølgende sykluser).
- eller
- intravenøs docetaksel – 75 mg/m² som en intravenøs infusjon over 1 time, gitt hver tredje uke i 6 sykluser (dag 2 av syklus 1, så dag 1 for etterfølgende sykluser).
- som ble etterfulgt av:
- karboplatin – dosert etter AUC = 6 mg/ml/minutt, administrert ved intravenøs infusjon over 30–60 minutter, gjentatt hver tredje uke i tilsammen seks sykluser.

Trastuzumab ble administrert ukentlig med kjemoterapi og deretter hver tredje uke i totalt 52 uker.

Effektresultatene fra BCIRG 006 er oppsummert i tabell 9 og 10. Median oppfølgingstid var 2,9 år for pasienter i AC→D-armen og 3,0 år for pasienter i AC→DH- og DCarbH-armene.

Tabell 9. Oversikt over effektanalyser BCIRG 006 AC→D versus AC→DH

Parameter	AC→D (n = 1073)	AC→DH (n = 1074)	Hazard ratio vs. AC→D (95 % KI) p-verdi
Sykdomsfri overlevelse Antall pasienter med hendelse	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001
Utvikling av fjernmetastaser Antall pasienter med hendelse	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p < 0,0001
Dødsfall (OS-hendelse) Antall pasienter med hendelse	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p = 0,0024

AC→D = doksorubicin pluss cyklofosfamid, etterfulgt av docetaxsel; AC→DH = doksorubicin pluss cyklofosfamid, etterfulgt av docetaxsel pluss trastuzumab; KI = konfidensintervall

Tabell 10: Oversikt over effektanalyser BCIRG 006 AC→D versus DCarbH

Parameter	AC→D (n = 1073)	DCarbH (n = 1074)	Hazard ratio vs. AC→D (95 % KI) p-verdi
Sykdomsfri overlevelse Antall pasienter med hendelse	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Utvikling av fjernmetastaser Antall pasienter med hendelse	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p = 0,0008
Dødsfall (OS-hendelse) Antall pasienter med hendelse	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p = 0,0182

AC→D = doksorubicin pluss cyklofosfamid, etterfulgt av docetaxsel; DCarbH = docetaxsel, carboplatin og trastuzumab; KI = konfidensintervall

I BCIRG 006-studien viser hazard ratio for det primære endepunktet, sykdomsfri overlevelse, en absolutt nytteverdi ved 3 års sykdomsfri overlevelse, på 5,8 prosentpoeng (86,7 % versus 80,9 %) i favør av AC→DH (trastuzumab)-armen og 4,6 prosentpoeng (85,5 % versus 80,9 %) i favør av DcarbH (trastuzumab)-armen, sammenlignet med AC→D.

I BCIRG 006-studien hadde 213/1075 pasienter i DCarbH-(TCH)-armen, 221/1074 pasienter i AC→DH (AC→TH)-armen, og 217/1073 i AC→D (AC→T)-armen en Karnofsky funksjonsstatus ≤ 90 (enten 80 eller 90). Ingen nytteverdi i sykdomsfri overlevelse (DFS) ble konstatert i denne undergruppen av pasienter (hazard ratio = 1,16, 95 % KI [0,73, 1,83] for DCarbH (TCH) versus AC→D (AC→T); hazard ratio 0,97, 95 % KI [0,60, 1,55] for AC→DH (AC→TH) versus AC→D).

I tillegg ble det utført en post-hoc forsøksanalyse med dataene fra samleanalysen (JA) fra de kliniske studiene NSABP B-31/NCCTG N9831* og BCIRG006, som sammenfattet sykdomsfri overlevelse og symptomatiske hjertehendelser og er oppsummert i tabell 11:

Tabell 11: Resultater fra post-hoc forsøksanalyse fra samleanalysen fra de kliniske studiene NSABP B-31/NCCTG N9831* og BCIRG 006, som sammenfattet sykdomsfri overlevelse og symptomatiske hjertehendelser

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 og NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Primære effektanalyser			
DFS Hazard ratio (95 % KI) p-verdi	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Langtidsoppfølging effektanalyser**			
Sykdomsfri overlevelse (DFS) Hazard ratio (95 % KI) p-verdi	0,61 (0,54, 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61, 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65, 0,90) p = 0,0011
Post-hoc forsøksanalyser med sykdomsfri overlevelse (DFS) og symptomatiske hjertehendelser			
Langtidsoppfølging** Hazard ratio (95 % KI)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

A: doksorubicin; C: cyklofosfamid; P: paklitaxel; D: docetaxel; Carb: karboplatin; H: trastuzumab

KI = konfidensintervall

* Ved tidspunktet for den endelige analysen av DFS. Median oppfølgingstid var 1,8 år for pasienter i AC→P-armen and 2,0 år i AC→PH-armen

** Median varighet av langtidsoppfølging for samlet analyse av kliniske studier var 8,3 år (område: 0,1 til 12,1) for AC→PH-armen og 7,9 år (område: 0,0 til 12,2) for AC→P-armen; Median varighet av langtidsoppfølging av BCIRG 006-studien var 10,3 år både i AC→D-armen (område: 0,0 til 12,6) og DCarbH-armen (område: 0,0 til 13,1), og var 10,4 år (område: 0,0 til 12,7) i AC→DH-armen

Brystkreft i tidlig stadium (neoadjuvant-adjuvant)

Så langt finnes det ikke tilgjengelige resultater som sammenligner effekten av trastuzumab administrert med kjemoterapi i adjuvant behandling med det som er oppnådd i neoadjuvant/adjuvant behandling.

Den randomiserte multisenterstudien MO16432, ble utformet for å undersøke den kliniske effekten av trastuzumab administrert samtidig med neoadjuvant kjemoterapi som inkluderte både et antracyklin og et taksan, og etterfulgt av adjuvant trastuzumab, opptil en total behandlingsvarighet på ett år. Studien rekrutterte pasienter med nylig diagnostisert lokalavansert (stadium III) eller inflammatorisk brystkreft i tidlig stadium. Pasienter med HER2+ tumorer ble randomisert til å få enten neoadjuvant kjemoterapi samtidig med neoadjuvant-adjuvant trastuzumab, eller neoadjuvant kjemoterapi alene.

I MO16432-studien ble trastuzumab (8 mg/kg startdose, etterfulgt av 6 mg/kg vedlikeholdsdose hver tredje uke) administrert samtidig med 10 sykluser med neoadjuvant kjemoterapi. Denne kjemoterapien var som følger:

- Doksorubicin 60 mg/m² og paklitaksel 150 mg/m², administrert hver tredje uke i 3 sykluser, etterfulgt av
 - Paklitaksel 175 mg/m², administrert hver tredje uke i 4 sykluser, etterfulgt av
 - CMF på dag 1 og 8 hver fjerde uke i 3 sykluser
- som etter kirurgi ble etterfulgt av
- tilleggssykluser av adjuvant trastuzumab (for å komplettere ett års behandling)

Effektresultatene fra MO16432-studien er oppsummert i tabell 12. Median varighet av oppfølging i trastuzumab-armen var 3,8 år.

Tabell 12: Effektresultater fra MO16432-studien

Parameter	Kjemo + Trastuzumab (n = 115)	Kun kjemo (n = 116)	
Hendelsesfri overlevelse			Hazard ratio (95 % KI)
Antall pasienter med hendelse	46	59	0,65 (0,44, 0,96) p = 0,0275
Komplett patologisk respons* (95 % KI)	40 % (31,0, 49,6)	20,7 % (13,7, 29,2)	p = 0,0014
Total overlevelse			Hazard ratio (95 % KI)
Antall pasienter med hendelse	22	33	0,59 (0,35, 1,02) p = 0,0555

* definert som fravær av enhver invasiv kreft både i brystet og i lymfeknuter i armhulen

En absolutt nytteverdi på 13 prosentpoeng i favør av trastuzumab-armen var estimert i form av 3-års hendelsesfri overlevelse (65 % versus 52 %).

Metastatisk ventrikkeltkreft

Trastuzumab har blitt undersøkt i én randomisert, åpen fase III-studie, ToGA (BO18255), i kombinasjon med kjemoterapi versus kjemoterapi alene.

Kjemoterapi ble administrert slik:

- kapecitabin – 1000 mg/m² oralt to ganger daglig i 14 dager hver tredje uke gjennom 6 sykluser (ettermiddag dag 1 til morgen dag 15 i hver syklus)

eller

- intravenøs 5-fluorouracil – 800 mg/m²/dag som kontinuerlig intravenøs infusjon over 5 dager, gitt hver tredje uke gjennom 6 sykluser (dag 1 til 5 i hver syklus)

Begge ble administrert sammen med:

- cisplatin – 80 mg/m² hver tredje uke gjennom 6 sykluser på dag 1 i hver syklus.

Effektresultatene fra BO18225-studien er oppsummert i tabell 13.

Tabell 13: Effektresultater fra BO18225

Parameter	FP N = 290	FP +H N = 294	HR (95 % KI)	p-verdi
Total overlevelse, median måneder	11,1	13,8	0,74 (0,60 - 0,91)	0,0046
Progresjonsfri overlevelse, median måneder	5,5	6,7	0,71 (0,59 - 0,85)	0,0002
Tid til sykdomsprogresjon, median måneder	5,6	7,1	0,70 (0,58 - 0,85)	0,0003
Total responsrate, %	34,5 %	47,3 %	1,70 ^a (1,22, 2,38)	0,0017
Varighet av respons, median måneder	4,8	6,9	0,54 (0,40 - 0,73)	< 0,0001

FP + H: Fluoropyrimidin/cisplatin + Trastuzumab

FP: Fluoropyrimidin/cisplatin

a Oddsratio

Pasienter som var tidligere ubehandlet for HER2-positiv, inoperabel, lokalavansert eller residiv og/eller metastatisk adenokarsinom i magen eller den gastroøsofageale overgangen, og som ikke var mottagelige for kurativ behandling, ble rekruttert til studien. Primært endepunkt var total overlevelse, definert som tid fra dato for randomisering til dato for død av enhver årsak. Ved analysetidspunktet var totalt 349 randomiserte pasienter døde: 182 pasienter (62,8 %) i kontrollarmen og 167 pasienter (56,8 %) i behandlingsarmen. Flesteparten av dødsfallene skyldtes hendelser relatert til den underliggende kreftsykdommen.

Post-hoc subgruppeanalyser indikerte at positiv behandlingseffekt er begrenset til måltumorer med høyere nivå av HER2-protein (IHC2+/FISH+ eller IHC3+). Median total overlevelse for gruppen med høy ekspresjon av HER2, var 11,8 måneder versus 16 måneder, HR 0,65 (95 % KI 0,51 - 0,83) og median progresjonsfri overlevelse var 5,5 måneder versus 7,6 måneder, HR 0,64 (95 % KI 0,51 - 0,79) for henholdsvis FP versus FP+H. For total overlevelse var HR 0,75 (95 % KI 0,51 - 1,11) i IHC2+/FISH+ -gruppen og HR var 0,58 (95 % KI 0,41 - 0,81) i IHC3+/FISH+ -gruppen.

I en undersøkende subgruppe-analyse utført i TOGA- studien (BO18255) var det tilsynelatende ingen fordel for total overlevelse ved tillegg av trastuzumab hos pasienter med ECOG PS 2 ved baseline [HR 0,96 (95 % KI 0,51 - 1,79)], ikke målbar [HR 1,78 (95 % KI 0,87 - 3,66)] og lokalavansert sykdom [HR 1,20 (95 % KI 0,29 - 4,97)].

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Ogivri i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved bryst- og ventrikkelkreft (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til trastuzumab ble undersøkt i en populasjonsanalyse av samlede farmakokinetiske data fra totalt 1582 personer, inkludert pasienter med HER2-positiv metastatisk brystkreft (MBC), brystkreft i tidlig stadium (EBC), avansert ventrikkelkreft (AGC) eller andre krefttyper, og friske frivillige i 18 fase I, II og III studier som fikk trastuzumab intravenøst. En to-kompartiment modell med parallell lineær og ikke-lineær eliminasjon fra det sentrale kompartiment beskrev konsentrasjon-tidsprofilen for trastuzumab. På grunn av ikke-lineær eliminasjon, økte total clearance med redusert konsentrasjon. Derfor kunne ingen konstant verdi for halveringstiden av trastuzumab utledes. Halveringstiden ($t_{1/2}$) reduseres med avtagende konsentrasjoner innenfor et doseringsintervall (se tabell 16). MBC- og EBC-pasienter hadde lignende farmakokinetiske (PK) parametre (f.eks. clearance (CL), det sentrale kompartimentvolumet (V_c)) og populasjonspredikert eksponering ved steady-state (C_{min} , C_{max} og AUC). Lineær clearance var 0,136 liter/dag for MBC, 0,112 liter/dag for EBC og 0,176 liter/dag for AGC. De ikke-lineære eliminasjons- parameterverdiene

var 8,81 mg/dag for maksimal eliminasjonshastighet ($V_{\max}$) og 8,92 mikrog/milliliter for Michaelis-Menten-konstanten (K_m) for MBC-, EBC- og AGC-pasienter. Volumet på det sentrale kompartiment var 2,62 liter for pasienter med MBC og EBC, og 3,63 liter for pasienter med AGC. I den endelige farmakokinetiske populasjonsanalysemodellen ble kroppsvekt, serumverdier for aspartataminotransferase og albumin, i tillegg til type primærtumor, identifisert som statistisk signifikante kovariater som påvirker eksponeringen av trastuzumab. Omfanget av effekten av disse variablene på trastuzumabeksponering antyder imidlertid at det er usannsynlig at disse kovariatene har en klinisk relevant effekt på trastuzumabkonsentrasjoner.

Populasjonspredikerte farmakokinetiske eksponeringsverdier (median med 5 - 95 percentiler) og farmakokinetiske parameterverdier ved klinisk relevante konsentrasjoner ($C_{\max}$ og $C_{\min}$) for MBC-, EBC- og AGC-pasienter, behandlet med de godkjente doseringsregimene (ukentlig og hver tredje uke), er vist i tabell 14 (syklus 1), tabell 15 (steady-state) og tabell 16 (PK-parametre).

Tabell 14: Populasjonspredikerte farmakokinetiske eksponeringsverdier i syklus 1 (median med 5-95 percentiler) for doseringsregimer med intravenøs trastuzumab hos MBC-, EBC- og AGC-pasienter

Regime	Primær tumortype	N	$C_{\min}$ (mikrog/ml)	$C_{\max}$ (mikrog/ml)	$AUC_{0-21\text{dager}}$ (mikrog x dag/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg hver 3. uke	MBC	805	28,7 (2,9 - 46,3)	182 (134 - 280)	1376 (728 - 1998)
	EBC	390	30,9 (18,7 - 45,5)	176 (127 - 227)	1390 (1039 - 1895)
	AGC	274	23,1 (6,1 - 50,3)	132 (84,2 - 225)	1109 (588 - 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg én gang ukentlig	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)

Tabell 15: Populasjonspredikerte farmakokinetiske eksponeringsverdier ved steady-state (median med 5–95 percentiler) for doseringsregimer med intravenøs trastuzumab hos MBC-, EBC- og AGC-pasienter

Regime	Primær tumortype	N	$C_{\min,ss}^*$ (mikrog/ml)	$C_{\max,ss}^{**}$ (mikrog/ml)	$AUC_{ss, 0-21\text{days}}$ (mikrog x dag/ml)	Tid til steady- state*** (uker)
8 mg/kg + 6 mg/kg hver 3. uke	MBC	805	44,2 (1,8 - 85,4)	179 (123 - 266)	1736 (618 - 2756)	12
	EBC	390	53,8 (28,7 - 85,8)	184 (134 - 247)	1927 (1332 - 2771)	15
	AGC	274	32,9 (6,1 - 88,9)	131 (72,5 - 251)	1338 (557 - 2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg én gang ukentlig	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

* $C_{\min,ss}$ – $C_{\min}$ ved steady-state

** $C_{\max,ss}$ = $C_{\max}$ ved steady-state

*** tid til 90 % av steady-state

Tabell 16: Populasjonspredikerte farmakokinetiske parameterverdier ved steady-state for doseringsregimer med intravenøs trastuzumab hos MBC-, EBC- og AGC-pasienter

Regime	Primær tumortype	N	Total CL range fra $C_{max,ss}$ til $C_{min,ss}$ (liter/dag)	$t_{1/2}$ range fra $C_{max,ss}$ til $C_{min,ss}$ (dager)
8 mg/kg + 6 mg/kg hver 3. uke	MBC	805	0,183 - 0,302	15,1 - 23,3
	EBC	390	0,158 - 0,253	17,5 - 26,6
	AGC	274	0,189 - 0,337	12,6 - 20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg én gang ukentlig	MBC	805	0,213 - 0,259	17,2 - 20,4
	EBC	390	0,184 - 0,221	19,7 - 23,2

Trastuzumab utvasking

Utvaskingsperioden for trastuzumab ble undersøkt etter intravenøs administrering én gang ukentlig eller hver tredje uke ved bruk av farmakokinetisk populasjonsmodell. Resultatene av disse simuleringene indikerte at minst 95 % av pasientene vil nå konsentrasjoner som er < 1 mikrog/ml (ca. 3 % av populasjonen predikerte $C_{min,ss}$, eller ca. 97 % utvasking) innen 7 måneder.

Sirkulerende utskilt HER2-ECD (HER2 extraceullular domain)

Utforskende analyser av kovariater med informasjon fra bare én undergruppe av pasienter antyder at pasienter med større utskilt HER2-ECD-nivå hadde raskere ikke-lineær clearance (lavere K_m) ($p < 0,001$). Det var en korrelasjon mellom utskilt antigen og SGOT/ASAT-nivå; deler av virkningen av utskilt antigen på clearance kan forklares av SGOT/ASAT-nivåene.

Baseline-nivåene av utskilt HER2-ECD observert hos mgC-pasienter var sammenlignbar med nivåene hos MBC- og EBC-pasienter. Ingen tilsynelatende påvirkning på utskillelse av trastuzumab ble observert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det ble ikke observert funn i studier på akutt toksisitet, eller multidose-relatert toksisitet i studier av opptil 6 måneders varighet. Reproduksjonstoksiske eller teratogene effekter, effekter på fertilitet hos hunner eller toksisitet i sene fosterstadier er heller ikke observert: Trastuzumab er ikke gentoksisk.

Det er ikke utført noen langtidsstudier på dyr for å undersøke trastuzumabs karsinogene potensiale eller for å bestemme eventuelle effekter på fertilitet hos menn.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

L-histidinhydroklorid
L-histidin
Sorbitol (E420)
Makrogol 3350
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes eller fortynnes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

Glukoseoppløsning skal ikke brukes til fortynning, da dette vil forårsake aggregering av proteinet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

4 år

Rekonstituert og fortynnet oppløsning

Etter rekonstituering med sterilt vann til injeksjonsvæsker er den rekonstituerte oppløsningen fysikalsk og kjemisk stabil i 10 dager ved 2 °C - 8 °C. Ubrukt rekonstituert oppløsning skal destrueres.

Ferdig tilberedte oppløsninger av Ogivri til intravenøs infusjon er fysikalsk og kjemisk stabile i polyvinylklorid-, polyetylen- eller polypropylenposer med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon, i opptil 90 dager ved 2 °C - 8 °C, og 24 timer ved temperaturer som ikke overstiger 30 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør rekonstituert oppløsning og Ogivri infusjonsvæske brukes umiddelbart. Dette legemidlet er ikke beregnet til oppbevaring etter rekonstituering og fortynning, med mindre dette har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -forhold før bruk brukerens ansvar.

Rekonstituert oppløsning skal ikke fryses.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3. og 6.6.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ogivri 150 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

15 ml hetteglass i klart type I-glass med fluororesin-filmlaminert butylgummipropp, som inneholder 150 mg trastuzumab.

Hver pakning inneholder ett hetteglass

Ogivri 420 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

50 ml hetteglass i klart type I glass med fluororesin-filmlaminert butylgummipropp, som inneholder 420 mg trastuzumab.

Hver pakning inneholder ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ogivri må håndteres forsiktig under rekonstituering. Skumdannelse under rekonstituering eller ved risting av den rekonstituert oppløsningen kan skape problemer i forhold til mengden av Ogivri som kan trekkes opp av hetteglasset.

Ogivri 150 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Relevant aseptisk teknikk skal benyttes. Hvert hetteglass med Ogivri 150 mg oppløses i 7,2 ml vann til injeksjonsvæsker (følger ikke med i pakningen). Bruk av andre oppløsningsmidler skal unngås. Dette gir 7,4 ml oppløsning til engangsbruk. Den inneholder ca. 21 mg/ml trastuzumab og har en pH på ca. 6,0. Et overskuddsvolum på 4 % sikrer at den angitte dosen på 150 mg kan trekkes opp fra hvert hetteglass.

Ogivri 420 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass med Ogivri 420 mg oppløses i 20 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker (følger ikke med i pakningen). Bruk av andre oppløsningsmidler skal unngås. Dette gir 21 ml oppløsning til engangsbruk. Den inneholder ca. 21 mg/ml trastuzumab, og har en pH på ca. 6,0. Et overskuddsvolum på 4,8 % sikrer at den angitte dosen på 420 mg kan trekkes opp fra hvert hetteglass.

Ogivri hetteglass		Mengde sterilt vann til injeksjonsvæsker		Endelig konsentrasjon
150 mg hetteglass	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg hetteglass	+	20 ml	=	21 mg/ml

Instruksjoner for rekonstituering

1) Bruk en steril sprøyte. Injiser sakte den korrekte mengde (som angitt over) sterilt vann til injeksjonsvæsker ned i hetteglasset med frysetørret Ogivri, slik at vannstrålen treffer tørrstoffet.

2) Sving forsiktig på hetteglasset slik at tørrstoffet løses opp. IKKE RIST!

Svak skumdannelse ved oppløsning er ikke uvanlig. La hetteglasset stå i ro i ca. 5 minutter. Rekonstituert oppløsning av Ogivri gir en fargeløs til blekgul, gjennomsiktig oppløsning uten synlige partikler.

Bestem volumet på oppløsningen som trengs:

- basert på en startdose på 4 mg trastuzumab/kg kroppsvekt, eller en påfølgende ukentlig dose på 2 mg trastuzumab/kg kroppsvekt:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Kroppsvekt (kg)} \times \text{dose (4 mg/kg startdose eller 2 mg/kg vedlikeholdsdose)}}{21 \text{ (mg/ml, konsentrasjon i tilberedt oppløsning)}}$$

- basert på en startdose på 8 mg trastuzumab/kg kroppsvekt, eller en påfølgende dose hver tredje uke på 6 mg trastuzumab/kg kroppsvekt:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Kroppsvekt (kg)} \times \text{dose (8 mg/kg startdose eller 6 mg/kg vedlikeholdsdose)}}{21 \text{ (mg/ml, konsentrasjon i tilberedt oppløsning)}}$$

Det beregnede antall ml oppløsning trekkes opp av hetteglasset ved bruk av steril kanyler og sprøyte og tilsettes en infusjonspose med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon. Oppløsninger som inneholder glukose skal ikke brukes (se pkt. 6.2). For å unngå skumdannelse blandes løsningen ved å snu infusjonsposen forsiktig. Når infusjonsoppløsningen er klargjort, bør den brukes umiddelbart. Ved fortynning under aseptiske forhold, kan den oppbevares i opptil 90 dager ved 2 °C - 8 °C, og 24 timer ved temperaturer som ikke overstiger 30 °C.

Parenterale legemidler bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering.

Ogivri er kun til engangsbruk, siden legemidlet ikke inneholder noen konserveringsmidler.

Det er ikke observert uforlikeligheter med Ogivri og polyvinylklorid-, polyetylen- eller polypropylenposer.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. desember 2018
Dato for siste fornyelse: 4. august 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettsiden til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ogivri 150 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
trastuzumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hetteglasset inneholder 150 mg trastuzumab.
Etter tilberedning inneholder 1 ml konsentrat 21 mg trastuzumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

L-histidinhydroklorid, L-histidin, sorbitol (E420), makrogol 3350, saltsyre og natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk kun etter oppløsning og fortynning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/18/1341/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Ogivri 150 mg pulver til konsentrat
trastuzumab
Kun til intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ogivri 420 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
trastuzumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hetteglasset inneholder 420 mg trastuzumab.
Etter tilberedning inneholder 1 ml konsentrat 21 mg trastuzumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

L-histidinhydroklorid, L-histidin, sorbitol (E420), makrogol 3350, saltsyre og natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk kun etter oppløsning og fortynning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/18/1341/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Ogivri 420 mg pulver til konsentrat
trastuzumab
Kun til intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Ogivri 150 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Ogivri 420 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

trastuzumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet.

Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ogivri er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du gis Ogivri
3. Hvordan du gis Ogivri
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ogivri
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ogivri er og hva det brukes mot

Ogivri inneholder virkestoffet trastuzumab, som er et monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer binder seg til spesifikke proteiner eller antigener. Trastuzumab er laget for å binde seg selektivt til et antigen som kalles human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2). HER2 finnes i store mengder på overflaten av enkelte kreftceller og stimulerer veksten av disse. Når Ogivri bindes til HER2, stopper det veksten av slike kreftceller og medfører at de dør.

Legen din kan forskrive Ogivri for behandling av brystkreft og ventrikkeltkreft når:

- du har brystkreft i tidlig stadium, med høye verdier av et protein som kalles HER2.
- du har metastaserende brystkreft (brystkreft som har spredd seg fra den opprinnelige svulsten) med høye HER2-verdier. Ogivri kan forskrives i kombinasjon med cellegiftene paklitaksel eller docetaksel som førstelinjebehandling mot brystkreft med spredning eller det kan forskrives alene dersom annen behandling ikke har gitt ønsket resultat. Det brukes også i kombinasjon med legemidler som kalles aromatasehemmere ved behandling av pasienter med høye HER2-verdier og hormonreseptorpositiv metastatisk brystkreft (kreft som er følsom for kvinnelige kjønnshormoner).
- du har metastatisk ventrikkeltkreft med høye HER2-verdier, i kombinasjon med kapecitabin eller 5-fluorouracil, som er andre legemidler mot kreft.

2. Hva du må vite før du gis Ogivri

Bruk ikke Ogivri:

- dersom du er allergisk overfor trastuzumab, proteiner fra mus eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du på grunn av kreften har alvorlige pustevansker ved hvile, eller dersom du trenger oksygentilførsel.

Advarsler og forsiktighetsregler

Legen din vil overvåke behandlingen din nøye.

Hjerteundersøkelser

Behandling med Ogivri alene eller med et taksan kan påvirke hjertet, spesielt hvis du noen gang har brukt et antracyklin (taksaner og antracykliner er to andre typer legemidler brukt til å behandle kreft). Effektene kan være moderate til alvorlige og kan forårsake død. Hjertefunksjonen din vil derfor bli undersøkt før, i løpet av (hver tredje måned) og etter (opptil to til fem år) behandlingen med Ogivri. Hvis du utvikler tegn på hjertesvikt (dvs. at hjertet ikke pumper blodet tilfredsstillende), kan det hende at hjertefunksjonen kontrolleres oftere (hver sjette til åttende uke), og du kan få behandling for hjertesvikt, eller du kan være nødt til å stoppe behandlingen med Ogivri.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du gis Ogivri dersom:

- du har hatt hjertesvikt, hjerte-kar sykdom, hjerteklapp (hjertelyder), høyt blodtrykk, har tatt eller tar legemidler mot høyt blodtrykk.
- du noen gang har blitt behandlet med et legemiddel som kalles doksorubicin eller epirubicin (legemidler som brukes til behandling av kreft). Disse legemidlene (eller andre antracykliner) kan skade hjertemuskelen og øke risikoen for hjerteproblemer med Ogivri.
- du er kortpustet, spesielt hvis du for tiden bruker et taksan. Ogivri kan gi pustevansker, spesielt første gang det gis. Dette kan være mer alvorlig dersom du allerede er kortpustet. I svært sjeldne tilfeller har pasienter, som allerede før behandlingen hadde alvorlige pusteproblemer, dødd når de har fått Ogivri.
- du noen gang har mottatt annen behandling mot kreft.

Hvis du får Ogivri i kombinasjon med noen andre legemidler for å behandle kreft, slik som paklitaksel, docetaksel, en aromatasehemmer, kapecitabin, 5-fluorouracil eller cisplatin, bør du også lese pakningsvedleggene for disse legemidlene.

Barn og ungdom

Ogivri er ikke anbefalt til barn og ungdommer under 18 år.

Andre legemidler og Ogivri

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det kan ta inntil 7 måneder før Ogivri er utskilt fra kroppen. Du bør derfor fortelle legen din, apotek eller sykepleier at du har fått Ogivri hvis du begynner med et annet legemiddel før det er gått 7 måneder etter at Ogivri-behandlingen ble avsluttet.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet

- Du skal bruke sikker prevensjon under behandlingen med Ogivri og i minst 7 måneder etter at behandlingen er avsluttet.
- Legen din vil informere deg om fordeler og ulemper ved å bruke Ogivri under graviditet. I sjeldne tilfeller er det sett en reduksjon i mengden fostervann som omgir fosteret i fostersekken hos gravide kvinner som får trastuzumab. Denne tilstanden kan være skadelig for fosteret og har blitt forbundet med svekket utvikling av lungene, noe som kan føre til fosterdød.

Amming

Amming skal opphøre under Ogivri-behandling og i 7 måneder etter siste dose, siden dette legemidlet kan skilles ut i morsmelk og overføres til barnet ditt. Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for legemidler.

Kjøring og bruk av maskiner

Ogivri kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Dersom du under behandling opplever symptomer som svimmelhet, søvnighet, frysninger eller feber, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner før disse symptomene blir borte.

Ogivri inneholder sorbitol (E420) og natrium

Ogivri 150 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Dette legemidlet inneholder 115,2 mg sorbitol i hvert hetteglass.

Ogivri 420 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Dette legemidlet inneholder 322,6 mg sorbitol i hvert hetteglass.

Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis du har medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, skal du ikke bruke dette legemidlet. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse kan ikke bryte ned fruktose og dette kan føre til alvorlige bivirkninger.

Før dette legemidlet gis til deg må du informere legen din, dersom du har medfødt fruktoseintoleranse eller ikke lenger kan innta søt mat eller drikke fordi du føler deg dårlig, kaster opp eller opplever ubehag slik som oppblåst mage, magekramper og diaré.

Ogivri inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du gis Ogivri

Før behandlingen starter vil legen din bestemme mengden HER2 i svulsten. Kun pasienter som har en stor mengde HER2, vil bli behandlet med Ogivri. Ogivri skal bare gis av en lege eller sykepleier. Legen din vil forskrive en dosering og et behandlingsregime spesielt for *deg*. Ogivri doseres etter kroppsvekt.

Den første dosen vil bli gitt over 90 minutter. Du vil være under observasjon av helsepersonell når du får den, i tilfelle du opplever bivirkninger. Dersom startdosen tolereres godt, kan påfølgende doser gis over 30 minutter (se avsnitt 2 under «Advarsler og forsiktighetsregler»). Hvor mange infusjoner du skal få, vil avgjøres etter hvert som man ser resultatene av behandlingen. Legen din vil forklare dette nærmere for deg.

Ogivri gis som en infusjon i en blodåre (intravenøs infusjon, drypp). Denne intravenøse formuleringen er ikke beregnet til subkutan bruk, og skal kun gis som en intravenøs infusjon.

Ved tidlig brystkreft, metastatisk brystkreft og metastatisk ventrikkelkreft gis Ogivri hver 3. uke. Ogivri kan også gis én gang i uken ved metastatisk brystkreft.

For å unngå medisineringsfeil er det viktig å sjekke etiketten på hetteglasset for å sikre at legemidlet som tilberedes og gis er Ogivri (trastuzumab), og ikke et annet legemiddel som inneholder trastuzumab (f.eks. trastuzumabemtansin eller trastuzumabderukstekan).

Dersom du avbryter behandling med Ogivri

Du må ikke slutte å bruke dette legemidlet uten å snakke med legen din først. Alle doser bør tas til rett tid hver uke eller hver tredje uke (avhengig av doseringsplan). Dette bidrar til at legemidlet fungerer best mulig.

Det kan ta inntil 7 måneder før Ogivri er utskilt fra kroppen din. Derfor kan legen bestemme seg for å fortsette å sjekke hjertefunksjonen din, selv etter at du er ferdig med behandlingen.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen av disse bivirkningene kan være alvorlige og kreve behandling på sykehus.

Under behandling med Ogivri-infusjon kan reaksjoner som frysninger, feber og andre influensaliknende symptomer forekomme. Disse symptomene er svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer).

Andre infusjonsbetingede reaksjoner er: kvalme, brekninger, smerter, økt muskelspenning og skjelving, hodepine, svimmelhet, pustevansker, høyt eller lavt blodtrykk, hjerterytmeforstyrrelser (hjerterbank, hjerteflimmer eller uregelmessige hjerteslag), hevelse i ansikt og lepper, utslett og utmattelse.

Noen av disse symptomene kan være alvorlige og noen pasienter har dødd (se avsnitt 2 under «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Disse reaksjonene forekommer som regel i forbindelse med den første intravenøse infusjonen (drypp inn i din blodåre) og i løpet av de første timene etter infusjonsstart. De er vanligvis forbigående. Du vil være under observasjon av helsepersonell mens infusjonen gis og i minst seks timer etter at første infusjon ble startet, og i to timer etter start av andre infusjoner. Dersom du får en reaksjon, vil infusjonshastigheten trappes ned eller stoppes, og nødvendig behandling kan gis for å motvirke bivirkningene. Når symptomene avtar, kan infusjonen fortsette.

Av og til starter symptomene senere enn seks timer etter infusjonsstart. Kontakt lege umiddelbart om du opplever dette. I noen tilfeller kan symptomene bli bedre og så senere forverres.

Alvorlige bivirkninger

Andre bivirkninger kan oppstå når som helst ved Ogivri-behandling, og ikke bare i forbindelse med en infusjon.

Kontakt lege eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:

- Hjerterproblemer kan i enkelte tilfeller oppstå i perioden behandlingen pågår og av og til etter at behandlingsperioden er avsluttet, og disse kan være alvorlige. Det kan dreie seg om svekkelse av hjertermuskulaturen som kan føre til hjertesvikt, betennelse i hjerterosen og hjerterytmeforstyrrelser. Dette kan føre til symptomer som pustevansker (inkludert nattlige pustevansker), hoste, væskeansamling (hevelse) i ben eller armer, hjerterbank (hjerteflimmer eller uregelmessige hjerteslag) (se avsnitt 2: Hjerterundersøkelser).

Legen din vil regelmessig kontrollere hjertet ditt under og etter behandlingen, men du må straks informere legen din dersom du merker noen av symptomene ovenfor.

- Tumorlysesyndrom: en gruppe stoffskiftekomplikasjoner som oppstår etter kreftbehandling og kjennetegnes av høye blodnivåer av kalium og fosfat, og lave blodnivåer av kalsium. Symptomer kan være nyreproblemer (svakhet, tungpust, utmattelse (fatigue) og forvirring), hjerterproblemer (hjerteflimmer eller raskere eller langsommere hjerterytmeforstyrrelser), anfall, oppkast eller diaré, og prikking i munnen, hendene eller føttene.

Hvis du opplever noen av symptomene ovenfor etter at behandlingsperioden med Ogivri er avsluttet, skal du kontakte legen din og informere om at du tidligere har blitt behandlet med Ogivri.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- infeksjoner
- diaré
- forstoppelse
- sure oppstøt (dyspepsi)
- utmattelse (fatigue)
- hudutslett

- brystmerter
- magesmerter
- leddmerter
- lavt antall røde blodceller og hvite blodceller (som hjelper med å bekjempe infeksjoner), noen ganger med feber
- muskelsmerter
- øyekatarr (rennende øyne med kløe og sammenklistrede øyelokk)
- rennende øyne
- neseblødninger
- rennende nese
- hårtap
- skjelvninger
- hetetokter
- svimmelhet
- neglelidelser
- vekttap
- manglende appetitt
- søvnløshet (insomni)
- endret smakssans
- lavt antall blodplater
- blåmerker
- nummenhet eller kribling i fingre eller tær, som noen ganger kan strekke seg til resten av armen/benet
- rødhet, hevelse eller sår i munn og/eller hals
- smerter, opphovning, rødhet eller prikking i hender og/eller føtter
- kortpustethet
- hodepine
- hoste
- oppkast
- kvalme

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- allergiske reaksjoner
- munntørrehet og tørr hud
- halsinfeksjoner
- tørre øyne
- blære- og hudinfeksjoner
- svetting
- uvelhet og slapphet
- betennelse i brystet
- angst
- betennelse i leveren
- depresjon
- nyresykdommer
- økt muskeltonus eller –spenning (hypertoni)
- astma
- lungebetennelse
- smerter i armer og/eller ben
- lungesykdom
- kløende utslett
- ryggmerter
- søvnighet (somnolens)
- nakkesmerter
- hemorroider (hevelse i blodårene i endetarmen)

- skjelettsmerter
- kløe
- kviser
- leggekramper

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- døvhet
- vablete utslett
- hvesende pust
- betennelse eller arrdannelse i lungene

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- gulsott (gulfarging av huden og det hvite i øynene)
- anafylaktiske reaksjoner (plutselig alvorlig allergisk reaksjon med symptomer som utslett, kløende hud, pustevansker eller følelse av svimmelhet eller ørhet)

Andre bivirkninger som er rapportert ved bruk av Ogivri (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- unormal eller svekket koaguleringsfaktor
- høye kaliumnivåer
- hevelse eller blødning bak øynene
- sjokk (et farlig fall i blodtrykk som forårsaker symptomer som rask, overfladisk pust, kald, klam hud, rask, svak puls, svimmelhet, svakhet og besvimelse)
- unormal hjerterytme
- pusteproblemer
- respirasjonssvikt
- akutt oppsamling av væske i lungene
- akutt innsnevring av luftveiene
- unormalt lavt oksygennivå i blodet
- pusteproblemer når man ligger flatt
- leverskade
- hevelse i ansikt, lepper og hals
- nyresvikt
- unormalt lite fostervæske
- svikt i lungeutvikling hos fosteret i livmoren
- unormal nyreutvikling hos fosteret i livmoren

Noen av disse bivirkningene kan også skyldes den underliggende kreftsykdommen. Dersom du får Ogivri sammen med annen cellegift, kan noen av bivirkningene skyldes cellegiftbehandlingen.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ogivri

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytterpakningen og på etiketten på hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Infusjonsoppløsninger bør brukes umiddelbart etter fortynning. Bruk ikke Ogivri hvis du oppdager partikler eller misfarging før administrering.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ogivri

- Virkestoff er trastuzumab. Hvert hetteglass inneholder enten;
 - o 150 mg trastuzumab som skal oppløses i 7,2 ml vann til injeksjonsvæsker, eller
 - o 420 mg trastuzumab som skal oppløses i 20 ml vann til injeksjonsvæsker.
- Denne oppløsningen inneholder ca. 21 mg/ml trastuzumab.
- Andre innholdsstoffer er L-histidinhydroklorid, L-histidin, sorbitol (E420 [se avsnitt 2 «Ogivri inneholder sorbitol (E420) og natrium»]), makrogol 3350, saltsyre og natriumhydroksid (til pH-justering).

Hvordan Ogivri ser ut og innholdet i pakningen

Ogivri er et pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, som leveres i et hetteglass med gummipropp som inneholder enten 150 mg eller 420 mg trastuzumab. Pulveret er en hvit til lysegul kule (pellet). Hver pakning inneholder 1 hetteglass med pulver.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien
Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

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

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

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

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 8004316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell

For å unngå medisineringsfeil er det viktig å sjekke etiketten på hetteglasset for å sikre at legemidlet som tilberedes og gis er Ogivri (trastuzumab), og ikke et annet legemiddel som inneholder trastuzumab (f.eks trastuzumabemtansin eller trastuzumabderukstekan).

Oppbevar alltid dette legemidlet i lukket originalpakning ved 2 °C – 8 °C i kjøleskap. Et hetteglass med Ogivri oppløst i vann til injeksjonsvæsker (medfølger ikke) er stabilt i 10 dager ved 2 °C – 8 °C etter oppløsning og skal ikke fryses.

Ogivri må håndteres forsiktig under rekonstituering. Skumdannelse under rekonstituering eller ved risting av den rekonstituerte oppløsningen kan skape problemer i forhold til mengden av Ogivri som kan trekkes opp av hetteglasset.

Ogivri 150 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Relevant aseptisk teknikk skal benyttes. Hvert hetteglass med Ogivri 150 mg oppløses i 7,2 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker (følger ikke med i pakningen). Bruk av andre oppløsningsmidler skal unngås. Dette gir 7,4 ml oppløsning til engangsbruk. Den inneholder ca. 21 mg/ml trastuzumab. Et overskuddsvolum på 4 % sikrer at den angitte dosen på 150 mg kan trekkes opp fra hvert hetteglass.

Ogivri 420 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Relevant aseptisk teknikk skal benyttes. Hvert hetteglass med Ogivri 420 mg oppløses i 20 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker (følger ikke med i pakningen). Bruk av andre oppløsningsmidler må unngås. Dette gir 21 ml oppløsning til engangsbruk. Den inneholder ca. 21 mg/ml trastuzumab. Et overskuddsvolum på 4,8 % sikrer at den angitte dosen på 420 mg kan trekkes opp fra hvert hetteglass.

Ogivri hetteglass		Mengde sterilt vann til injeksjonsvæsker		Endelig konsentrasjon
150 mg hetteglass	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg hetteglass	+	20 ml	=	21 mg/ml

Instruksjoner for rekonstituering

1) Bruk en steril sprøyte. Injiser sakte den korrekte mengde (som angitt over) sterilt vann til injeksjonsvæsker ned i hetteglasset med frysetørret Ogivri, slik at vannstrålen treffer tørrstoffet.

2) Sving forsiktig på hetteglasset slik at tørrstoffet løses opp. IKKE RIST!

Svak skumdannelse ved oppløsning er ikke uvanlig. La hetteglasset stå i ro i ca. 5 minutter. Rekonstituert oppløsning av Ogivri gir en fargeløs til blekgul, gjennomsiktig oppløsning uten synlige partikler.

Bestem volumet på oppløsningen som trengs:

- basert på en startdose på 4 mg trastuzumab/kg kroppsvekt, eller en påfølgende ukentlig dose på 2 mg trastuzumab/kg kroppsvekt:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Kroppsvekt (kg)} \times \text{dose (4 mg/kg startdose eller 2 mg/kg vedlikeholdsdose)}}{21 \text{ (mg/ml, konsentrasjon i tilberedt oppløsning)}}$$

- basert på en startdose på 8 mg trastuzumab/kg kroppsvekt, eller en påfølgende dose hver tredje uke på 6 mg trastuzumab/kg kroppsvekt:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Kroppsvekt (kg)} \times \text{dose (8 mg/kg startdose eller 6 mg/kg vedlikeholdsdose)}}{21 \text{ (mg/ml, konsentrasjon i tilberedt oppløsning)}}$$

Det beregnede antall ml oppløsning trekkes opp av hetteglasset ved bruk av steril kanyler og sprøyte og tilsettes en polyvinylklorid-, polyetylen- eller polypropylen-infusjonspose med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon. Oppløsninger som inneholder glukose skal ikke brukes. For å unngå skumdannelse blandes løsningen ved å snu infusjonsposen forsiktig. Parenterale oppløsninger bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging før legemidlet administreres. Når infusjonsoppløsningen er klargjort, bør den brukes umiddelbart. Ved fortynning under aseptiske forhold, kan den oppbevares i opptil 90 dager ved 2 °C – 8 °C, og 24 timer ved temperaturer som ikke overstiger 30 °C.