PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ogivri 150 mg prášok na infúzny koncentrát
Ogivri 420 mg prášok na infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ogivri 150 mg prášok na infúzny koncentrát

Jedna injekčná liekovka obsahuje 150 mg trastuzumabu, čo je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG1 vytvorená cicavčou (vaječník čínskeho škrečka) kultúrou bunkovej suspenzie a čistí sa afinitnou a iónomeničovou chromatografiou, vrátane špecifických postupov zameraných na inaktiváciu a odstránenie vírusov.

Ogivri 420 mg prášok na infúzny koncentrát

Jedna injekčná liekovka obsahuje 420 mg trastuzumabu, čo je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG1 vytvorená cicavčou (vaječník čínskeho škrečka) kultúrou bunkovej suspenzie a čistí sa afinitnou a iónomeničovou chromatografiou, vrátane špecifických postupov zameraných na inaktiváciu a odstránenie vírusov.

Rekonštituovaný roztok Ogivri obsahuje 21 mg/ml trastuzumabu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 150 mg injekčná liekovka obsahuje 115,2 mg sorbitolu (E420).
Každá 420 mg injekčná liekovka obsahuje 322,6 mg sorbitolu (E420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny koncentrát (prášok na koncentrát).

Biely až svetložltý lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karcinóm prsníka

Metastatický karcinóm prsníka

Ogivri sa indikuje na liečbu dospelých pacientov s HER2 pozitívnym metastatickým karcinómom prsníka (MKP):

- ako monoterapia na liečbu tých pacientov, ktorí dostali aspoň dva režimy chemoterapie pre metastatické nádorové ochorenie. Predchádzajúce režimy chemoterapie museli obsahovať aspoň antracyklín a taxán, s výnimkou pacientov, pre ktorých nie sú vhodné tieto lieky. U pacientov s pozitivitou hormonálnych receptorov musela byť predchádzajúca hormonálna liečba neúspešná, s výnimkou pacientov, pre ktorých nie je vhodná hormonálna liečba.

- v kombinácii s paklitaxelom na liečbu tých pacientov, ktorí nedostávali chemoterapiu pre metastatické nádorové ochorenie a pre ktorých nie je vhodná liečba antracyklínom.

- v kombinácii s docetaxelom na liečbu tých pacientov, ktorí nedostávali chemoterapiu pre metastatické ochorenie.

- v kombinácii s inhibítorom aromatázy na liečbu pacientok po menopauze s MKP s pozitivitou hormonálnych receptorov, ktoré neboli predtým liečené trastuzumabom.

Včasný karcinóm prsníka

Ogivri sa indikuje na liečbu dospelých pacientov s VKP s pozitivitou HER2:

- po operácii, chemoterapii (neoadjuvantnej alebo adjuvantnej) a rádioterapii (ak je aplikovateľná) (pozri časť 5.1)

- po adjuvantnej chemoterapii doxorubicínom a cyklofosfamidom, v kombinácii s paklitaxelom alebo docetaxelom

- v kombinácii s adjuvantnou chemoterapiou pozostávajúcou z docetaxelu a karboplatiny

- v kombinácii s neoadjuvantnou chemoterapiou nasledovanou adjuvantnou liečbou Ogivri pri lokálne pokročilom ochorení (vrátane inflamatórneho) alebo nádoroch s priemerom > 2 cm (pozri časti 4.4 a 5.1)

Ogivri sa má použiť iba u pacientov s metastatickým karcinómom alebo VKP, ktorých tumory majú nadmernú expresiu receptora HER2, alebo amplifikáciu HER2 génu, stanovené presnou a validnou skúškou (pozri časti 4.4 a 5.1).

Metastatický karcinóm žalúdka

Ogivri v kombinácii s kapecitabínom alebo 5-fluóruracilom a cisplatinou sa indikuje na liečbu dospelých pacientov s HER2-pozitívnym metastatickým adenokarcinómom žalúdka alebo gastroezofágového spojenia, ktorí doteraz nedostávali protinádorovú liečbu na metastatické ochorenie.

Ogivri sa má použiť iba u pacientov s metastatickým karcinómom žalúdka (MKŽ), ktorých tumory majú nadmernú expresiu receptora HER2, ktorá je definovaná prostredníctvom IHC2+ a potvrdzujúcim SISH alebo FISH+ výsledkom, alebo IHC3+ výsledkom. Majú sa používať presné a validované skúšky (pozri časti 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Testovanie HER2 je povinné pred začiatkom liečby (pozri časti 4.4 a 5.1). Liečbu trastuzumabom má začať iba lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním cytotoxickej chemoterapie (pozri časť 4.4) a liek má podávať iba zdravotnícky pracovník.

Ogivri na intravenózne podanie nie je určený na subkutánne podanie a môže sa podať len intravenóznou infúziou.

Ak sa vyžaduje alternatívna cesta podania, majú sa použiť iné lieky s obsahom trastuzumabu, ktoré ponúkajú takúto možnosť.

Aby sa predišlo chybám v medikácii, je dôležité skontrolovať označenie na injekčných liekovkách, aby sa zabezpečilo, že liek, ktorý sa pripravuje a podáva je Ogivri (trastuzumab) a nie iný liek obsahujúci trastuzumab (napr. trastuzumab emtanzin alebo trastuzumab deruxtekan).

Dávkovanie

Metastatický karcinóm prsníka

Schéma s dávkou podávanou každé 3 týždne
Odporúčaná začiatočná nasycovacia dávka je 8 mg/kg telesnej hmotnosti. Odporúčaná udržiavacia dávka podávaná v trojtýždňových intervaloch je 6 mg/kg telesnej hmotnosti a začína sa ňou tri týždne po začiatočnej nasycovacej dávke.

Týždenná schéma
Odporúčaná začiatočná nasycovacia dávka trastuzumabu je 4 mg/kg telesnej hmotnosti. Odporúčaná týždenná udržiavacia dávka trastuzumabu je 2 mg/kg telesnej hmotnosti a začína sa s ňou jeden týždeň po začiatočnej nasycovacej dávke.

Podávanie v kombinácii s paklitaxelom alebo docetaxelom
V pivotných klinických štúdiách (H0648g, M77001) sa paklitaxel alebo docetaxel podával deň po prvej dávke trastuzumabu (dávkovanie je uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC) paklitaxelu alebo docetaxelu) a bezprostredne po nasledujúcich dávkach trastuzumabu v prípade, že predchádzajúca dávka trastuzumabu sa dobre tolerovala.

Podávanie v kombinácii s inhibítorom aromatázy
V pivotnej štúdii (BO16216) sa trastuzumab a anastrozol podával od dňa 1. Neboli žiadne obmedzenia vzájomného načasovania podania trastuzumabu a anastrozolu (dávku pozri v SPC anastrozolu alebo iných inhibítorov aromatázy).

Včasný karcinóm prsníka

Schéma s dávkou podávanou každé 3 týždne a každý týždeň
Pri schéme s dávkou podávanou každé 3 týždne odporúčaná začiatočná nasycovacia dávka trastuzumabu je 8 mg/kg telesnej hmotnosti. Odporúčaná udržiavacia dávka trastuzumabu podávaná v trojtýždňových intervaloch je 6 mg/kg telesnej hmotnosti a začína sa ňou tri týždne po nasycovacej dávke.
Pri schéme s dávkou podávanou každý týždeň (začiatočná nasycovacia dávka 4 mg/kg, po ktorej nasleduje dávka 2 mg/kg každý týždeň) súbežne s paklitaxelom následne po chemoterapii doxorubicínom a cyklofosfamidom.

Pozri časť 5.1 dávkovanie kombinovanej chemoterapie.

Metastatický karcinóm žalúdka

Schéma s dávkou podávanou každé 3 týždne
Odporúčaná začiatočná dávka je 8 mg/kg telesnej hmotnosti. Odporúčaná udržiavacia dávka podávaná v trojtýždňových intervaloch je 6 mg/kg telesnej hmotnosti a začína sa ňou tri týždne po začiatočnej dávke.

Karcinóm prsníka a karcinóm žalúdka

Dĺžka liečby
Pacienti s MKP alebo MKŽ sa majú liečiť trastuzumabom až do progresie ochorenia. Pacienti s VKP sa majú liečiť trastuzumabom 1 rok alebo až do recidívy ochorenia, podľa toho čo nastane skôr; predĺženie liečby pri VKP dlhšie ako jeden rok sa neodporúča (pozri časť 5.1).

Zníženie dávky
Počas klinických štúdií sa dávka trastuzumabu neznižovala. Počas reverzibilnej myelosupresie navodenej chemoterapiou môžu pacienti pokračovať v liečbe, ale počas tohto obdobia sa majú starostlivo sledovať pre komplikácie vyplývajúce z neutropénie. Informácie o znížení dávky alebo prerušení podávania paklitaxelu, docetaxelu alebo inhibítora aromatázy sú uvedené v príslušnom SPC.

Ak ejekčná frakcia ľavej komory (LVEF) poklesne percentuálne o ≥ 10 bodov od vstupnej hodnoty A pod 50 %, liečba sa má zastaviť a približne do 3 týždňov sa má vykonať opakované vyšetrenie LVEF. Ak sa LVEF nezlepší alebo ak došlo k ďalšiemu poklesu, alebo ak sa vyvinie symptomatické kongestívne srdcové zlyhanie (KSZ), má sa dôkladne zvážiť ukončenie liečby trastuzumabom, ak prínos z liečby pre individuálneho pacienta neprevýši jej riziká. Všetci takýto pacienti sa majú odporučiť na vyšetrenie kardiológom a naďalej sledovať.

Vynechanie dávky
Ak pacient vynechal dávku trastuzumabu jeden týždeň alebo kratšie, zvyčajná udržiavacia dávka (týždenná schéma: 2 mg/kg; schéma s dávkou podávanou každé tri týždne: 6 mg/kg) má byť podaná čo najskôr. Nemá sa čakať až do nasledujúceho plánovaného cyklu. Ďalšie udržiavacie dávky sa majú podať po 7 dňoch alebo 21 dňoch, v závislosti od týždennej alebo 3 týždennej schémy, v uvedenom poradí.

Ak pacient vynechal dávku trastuzumabu dlhšie ako jeden týždeň, má byť znova podaná nasycovacia dávka trastuzumabu počas približne 90 minút (týždenná schéma: 4 mg/kg; schéma s dávkou podávanou každé tri týždne: 8 mg/kg) čím skôr. Ďalšie udržiavacie dávky trastuzumabu (týždenná schéma: 2 mg/kg; schéma s dávkou podávanou každé tri týždne: 6 mg/kg) majú byť podané po 7 alebo 21 dňoch, v závislosti od týždennej alebo 3 týždennej schémy, v uvedenom poradí.

Osobitné skupiny
U starších ľudí a u jedincov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa nevykonali žiadne osobitné farmakokinetické štúdie. Pri analýze farmakokinetiky v jednotlivých populáciách pacientov sa nezistilo, že by vek a porucha funkcie obličiek ovplyvňovali elimináciu trastuzumabu.

Pediatrická populácia
Neexistuje žiadne relevantné použitie trastuzumabu u pediatrickej populácie.

Spôsob podávania

Nasycovacia dávka trastuzumabu sa podáva formou intravenóznej infúzie, ktorá trvá 90 minút. Nepodávať formou intravenóznej injekcie alebo bolusu. Intravenóznu infúziu trastuzumabu má podávať zdravotnícky pracovník pripravený zvládnuť anafylaxiu a má byť k dispozícii pohotovostná súprava. Pacienti sa majú sledovať najmenej šesť hodín po začatí prvej infúzie a dve hodiny po začatí nasledujúcich infúzií na príznaky ako horúčka a triaška alebo iné príznaky súvisiace s infúziou (pozri časti 4.4 a 4.8). Prerušenie alebo spomalenie rýchlosti podávania infúzie môže pomôcť pri kontrole týchto príznakov. Po ústupe ťažkostí sa môže pokračovať v infúzii.

V prípade dobrej znášanlivosti začiatočnej nasycovacej dávky sa môžu podávať následné dávky formou 30-minútovej infúzie.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, myšie bielkoviny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažná dýchavičnosť v pokoji v dôsledku komplikácii pokročilého nádorového ochorenia alebo pacienti vyžadujúci doplnkovú oxygenoterapiu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Vyšetrenie receptora HER2 sa musí vykonať v špecializovanom laboratóriu, ktoré dokáže zaručiť primeranú validitu testovacích postupov (pozri časť 5.1).

V súčasnosti nie sú dostupné žiadne údaje z klinických štúdií o opakovanej liečbe u pacientov s predchádzajúcou expozíciou trastuzumabu v adjuvantnom režime.

Srdcová dysfunkcia

Všeobecné faktory

Pacienti liečení trastuzumabom sú vystavení zvýšenému riziku rozvoja kongestívneho srdcového zlyhania (triedy II-IV Newyorkskej srdcovej asociácie [NYHA]) alebo asymptomatickej srdcovej dysfunkcie. Tieto udalosti sa pozorovali u pacientov liečených trastuzumabom samotným alebo v kombinácii s paklitaxelom alebo docetaxelom, predovšetkým po chemoterapii obsahujúcej antracyklín (doxorubicín alebo epirubicín). Môžu mať stredne závažný až závažný priebeh a môžu byť spojené s úmrtím (pozri časť 4.8). Okrem toho sa odporúča opatrnosť pri liečbe pacientov so zvýšeným rizikom srdcového poškodenia napr. hypertenzia, zdokumentovaná choroba koronárnych artérií, kongestívne srdcové zlyhanie, LVEF < 55 %, vyšší vek.

Všetci kandidáti na liečbu trastuzumabom, najmä pacienti, ktorým predtým podávali antracyklíny a cyklofosfamid (AC), musia podstúpiť vstupné vyšetrenie srdca, vrátane anamnézy a fyzikálneho vyšetrenia, elektrokardiogramu (EKG), echokardiogramu a/alebo scintigrafického vyšetrenia (MUGA) alebo vyšetrenia magnetickou rezonanciou. Sledovanie môže pomôcť pri identifikácii pacientov, u ktorých sa vyvinie srdcová dysfunkcia. Vyšetrenie srdca uskutočnené pred začiatkom liečby sa má opakovať každé 3 mesiace počas liečby a každých 6 mesiacov po ukončení liečby až do 24 mesiacov po poslednom podaní trastuzumabu. Pred rozhodnutím o liečbe trastuzumabom sa má starostlivo zvážiť pomer rizika a prínosu tejto liečby.

Trastuzumab, ako ukazujú všetky dostupné údaje získané z populačných farmakokinetických (FK) analýz (pozri časť 5.2), môže pretrvávať v obehu až 7 mesiacov po ukončení podávania Ogivri. U pacientov, ktorí dostávajú antracyklíny, po ukončení liečby trastuzumabom existuje vyššie riziko srdcovej dysfunkcie. Lekári sa majú podľa možností snažiť vyhnúť podávaniu antracyklínov najmenej 7 mesiacov po ukončení liečby trastuzumabom. Ak sa antracyklíny použijú, má sa u pacientov pozorne sledovať funkcia srdca.

Kardiologické vyšetrenie sa má zvážiť u pacientov, u ktorých existujú obavy z kardiovaskulárneho ochorenia po základnom skríningu. Počas liečby sa má ďalej sledovať funkcia srdca (napr. každých 12 týždňov). Uvedené sledovanie môže pomôcť identifikovať pacientov, u ktorých sa rozvíja porucha funkcie srdca. Pacienti, u ktorých sa rozvíja asymptomatická dysfunkcia srdca, môžu mať úžitok z častejšieho sledovania (napr. každých 6 až 8 týždňov). U asymptomatických pacientov s progresívnym zhoršovaním funkcie ľavej komory musí lekár zvážiť ukončenie liečby trastuzumabom, ak liečba nemá žiadny klinický prínos.

Bezpečnosť pokračujúcej alebo znovu začatej liečby trastuzumabom u pacientov, ktorí prekonali srdcovú dysfunkciu nebola prospektívne študovaná. Ak percento ejekčnej frakcie (EF) LVEF poklesne viac ako o 10 bodov od vstupnej hodnoty A pod 50 %, liečba sa má zastaviť a približne do 3 týždňov sa má vykonať opakované hodnotenie LVEF. Ak sa LVEF nezlepší alebo ak sa ešte viac zhorší alebo sa vyvinie symptomatické kongestívne srdcové zlyhanie (KSZ), má sa dôkladne zvážiť ukončenie liečby trastuzumabom, ak prínos z liečby pre individuálneho pacienta neprevýši jej riziká. Všetci takýto pacienti sa majú odporučiť na vyšetrenie u kardiológa a naďalej sledovať.

Ak počas liečby trastuzumabom dôjde k symptomatickému srdcovému zlyhávaniu, má sa liečiť štandardnými liekmi na kongestívne srdcové zlyhanie (KSZ). Väčšina pacientov, u ktorých sa vyvinulo kongestívne SZ alebo asymptomatická srdcová dysfunkcia v pivotných štúdiách, dosiahla zlepšenie štandardnou liečbou KSZ pozostávajúcou z inhibítora angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACE) alebo z blokátora angiotenzínového receptora (ARB) a beta-blokátora. Väčšina pacientov

s kardiálnymi príznakmi a preukázateľným klinickým prínosom z liečby trastuzumabom naďalej pokračovala v liečbe bez toho, že by sa u nich objavili ďalšie klinicky významné srdcové príhody.

Metastatický karcinóm prsníka

Trastuzumab a antracyklíny sa nemajú podávať súbežne v kombinácii v prípade MKP.

Pacienti s MKP, ktorí dostávali predtým antracyklíny, sú tiež vystavení riziku kardiálnej dysfunkcie pri liečbe trastuzumabom, hoci riziko je nižšie ako pri súčasnom používaní trastuzumabu a antracyklínov.

Včasný karcinóm prsníka

U pacientov s VKP sa má vyšetrenie srdca, ktoré sa robilo na začiatku liečby, opakovať každé 3 mesiace počas liečby a každých 6 mesiacov po ukončení liečby až do 24 mesiacov od posledného podania trastuzumabu. U pacientov, ktorí dostávajú atracyklínovú chemoterapiu sa odporúča ďalšie sledovanie jedenkrát ročne počas 5-tich rokov od posledného podania trastuzumabu alebo dlhšie, ak je pozorovaný kontinuálny pokles LVEF.

U pacientov s anamnézou infarktu myokardu (IM), angínou pektoris vyžadujúcou liečbu, s existujúcim kongestívnym srdcovým zlyhaním (triedy II-IV NYHA) alebo týmto ochorením v anamnéze, LVEF < 55 %, inou kardiomyopatiou, srdcovou arytmiou vyžadujúcou liečbu, klinicky významným ochorením srdcových chlopní, slabo kontrolovanou hypertenziou (hypertenzia kontrolovaná štandardnou liečbou) a hemodynamicky významným perikardiálnym výpotkom boli vylúčení z adjuvantných a neoadjuvantných pivotných štúdií VKP s trastuzumabom, a preto nie je možné u týchto pacientov odporúčať liečbu.

Adjuvantná liečba

Trastuzumab a antracyklíny sa nemajú podávať súbežne v kombinácii v prípade adjuvantnej liečby.

U pacientov s VKP bol pozorovaný zvýšený výskyt symptomatických a asymptomatických srdcových udalostí keď sa trastuzumab podával po chemoterapii, ktorá obsahovala antracyklíny v porovnaní s podaním v režime docetaxel a karboplatina bez antracyklínov a bol výraznejší, keď sa trastuzumab podával súbežne s taxánmi, než keď sa podával sekvenčne. Bez ohľadu na použitý režim, väčšina symptomatických srdcových udalostí sa vyskytla počas prvých 18 mesiacov. V jednej z 3 pivotných klinických štúdií, v ktorej bol medián sledovania 5,5 rokov (BCIRG006), bol pozorovaný kontinuálny nárast kumulatívnej miery výskytu symptomatických srdcových alebo LVEF udalostí u pacientov, ktorým bol trastuzumab podávaný súbežne s taxánmi po liečbe antracyklínmi až 2,37 % v porovnaní s približne 1 % v dvoch porovnávacích skupinách (antracyklíny plus cyklofosfamid nasledované taxánmi a taxány, karboplatina a trastuzumab).

Rizikové faktory pre srdcové príhody identifikované v štyroch veľkých adjuvantných štúdiách zahŕňali vyšší vek (> 50 rokov), nízku východiskovú hodnotu LVEF (< 55%), pred začiatkom liečby paklitaxelom alebo po jej začatí, zníženie LVEF o 10-15 bodov a predchádzajúce alebo súbežné používanie antihypertenzív. U pacientov liečených trastuzumabom po skončení adjuvantnej chemoterapie bolo riziko srdcovej dysfunkcie spojené s vyššou kumulatívnou dávkou antracyklínu podanou pred začatím liečby trastuzumabom a indexom telesnej hmotnosti (BMI) > 25 kg/m^2.

Neoadjuvantná-adjuvantná liečba

U pacientov s VKP vhodných pre neoadjuvantnú-adjuvantnú liečbu sa trastuzumab môže používať súbežne s antracyklínmi len u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie a len s nízko dávkovými antracyklínovými režimami napr. maximálne kumulatívne dávky doxorubicínu 180 mg/m^2 alebo epirubicínu 360 mg/m^2.

Ak boli pacienti liečení súbežne kompletným režimom s nízko dávkovanými antracyklínmi a trastuzumabom v neoadjuvantnej liečbe, po operácii sa nemá podávať žiadna ďalšia cytotoxická chemoterapia. V ostatných prípadoch sa rozhodnutie o potrebe ďalšej cytotoxickej chemoterapie stanovuje na základe individuálnych faktorov.

Skúsenosti so súbežným podávaním trastuzumabu s nízkymi dávkami antracyklínov sú v súčasnosti limitované na klinické skúšanie MO16432.

V pivotnom klinickom skúšaní MO16432 sa trastuzumab podával súbežne s neoadjuvantnou chemoterapiou, obsahujúcou tri cykly doxorubicínu (kumulatívna dávka 180 mg/m^2).

Incidencia symptomatickej srdcovej dysfunkcie bola v skupine s trastuzumabom 1,7 %.

Klinické skúsenosti u pacientov starších ako 65 rokov sú obmedzené.

Reakcie súvisiace s infúziou (IRR) a precitlivenosť

Hlásené boli závažné IRR na infúziu trastuzumabu zahŕňajúce dýchavičnosť, hypotenziu, sipot, hypertenziu, bronchospazmus, supraventrikulárnu tachyarytmiu, nižšiu saturáciu kyslíkom, anafylaxiu, respiračnú tieseň, urtikáriu a angioedém (pozri časť 4.8). Na zníženie rizika výskytu reakcií súvisiacich s podaním sa môže použiť premedikácia. Väčšina z uvedených nežiaducich účinkov sa objavuje počas prvej infúzie alebo do 2,5 hodiny od začiatku prvej infúzie. Ak dôjde k takejto reakcii na infúziu, infúzia sa má ukončiť alebo sa má spomaliť jej rýchlosť a pacienta je potrebné sledovať až do vymiznutia sledovaných príznakov (pozri časť 4.2). Tieto príznaky môžu byť liečené analgetikami/antipyretikami napr. meperidínom alebo paracetamolom alebo antihistaminikami napr. difenhydramínom. U väčšiny pacientov príznaky ustúpili a následne im boli podané ďalšie infúzie trastuzumabu. Závažné reakcie sa úspešne zvládli pomocou podpornej liečby kyslíkom, beta-agonistami a kortikosteroidmi. V zriedkavých prípadoch mali tieto reakcie fatálny koniec. U pacientov s dýchavičnosťou v pokoji v dôsledku komplikácií pokročilého nádorového ochorenia a pridružených ochorení existuje zvýšené riziko fatálnej reakcie na infúziu. Z toho dôvodu nesmú byť títo pacienti liečení trastuzumabom (pozri časť 4.3).

Taktiež sa opísali prípady úvodného zlepšenia, po ktorom nasledovalo zhoršovanie klinického stavu, pričom sa tiež zaznamenali oneskorené reakcie s rýchlym zhoršovaním klinického stavu. K úmrtiam pacientov došlo v priebehu niekoľkých hodín až jedného týždňa po začatí podávania infúzie. Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa u pacientov objavili symptómy z podania infúzie a pľúcne symptómy viac ako šesť hodín po začiatku infúzie trastuzumabu. Pacienti sa majú upozorniť na možnosť vzniku neskorších ťažkostí a na nutnosť vyhľadať lekára v prípade spozorovania uvedených príznakov.

Pľúcne príhody

V rámci sledovania po uvedení lieku na trh sa zaznamenali prípady ťažkých pľúcnych príhod v súvislosti s používaním trastuzumabu (pozri časť 4.8). Príležitostne boli tieto príhody fatálne. Okrem toho sa zaznamenali prípady intersticiálnej choroby pľúc, vrátane pľúcnych infiltrátov, akútneho syndrómu respiračnej tiesne, pneumónie, pneumonitídy, pleurálnych výpotkov, respiračnej tiesne, akútneho edému pľúc a respiračnej insuficiencie. Rizikové faktory spájané s intersticiálnou chorobou pľúc zahŕňajú predchádzajúcu alebo konkomitantnú liečbu s inými antineoplastickými terapiami ako taxány, gemcitabín, vinorelbín a radiačná liečba. Tieto príhody môžu byť súčasťou reakcie na infúziu alebo sa môžu objaviť neskôr. U pacientov s dýchavičnosťou v pokoji v dôsledku komplikácií pokročilého nádorového ochorenia a pridružených ochorení existuje zvýšené riziko pľúcnych príhod. Preto sa nemajú títo pacienti liečiť trastuzumabom (pozri časť 4.3). Obozretnosť je potrebná pri pneumonitíde, zvlášť u pacientov, ktorí sa liečia súbežne s taxánmi.

Pomocné látky

Obsah sorbitolu
Ogivri 150 mg obsahuje 115,2 mg sorbitolu v každej injekčnej liekovke.

Ogivri 420 mg obsahuje 322,6 mg sorbitolu v každej injekčnej liekovke.
Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI, hereditary fructose intolerance) nesmú užiť tento liek, ak to nie je striktne nevyhnutné.
Musí sa vykonať detailná anamnéza každého pacienta s ohľadom na symptómy HFI pre podaním tohto lieku.

Sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. V klinických skúšaniach neboli pozorované klinicky významné interakcie medzi trastuzumabom a súbežne užívanými liekmi.

Vplyv trastuzumabu na farmakokinetiku iných antineoplastických látok

Farmakokinetické údaje zo štúdií BO15935 a M77004 u žien s HER2-pozitívnym MKP naznačili, že expozícia paklitaxelu a doxorubicínu (a ich hlavným metabolitom 6-α hydroxyl-paklitaxelu, POH, a doxorubicinolu, DOL) nebola zmenená za prítomnosti trastuzumabu (pri nasycovacej dávke 8 mg/kg s udržiavacou dávkou 6 mg/kg každé 3 týždne intavenózne alebo pri nasycovacej dávke 4 mg/kg intravenózne s udržiavacou dávkou 2 mg/kg intravenózne raz týždenne).
Trastuzumab však môže zvýšiť celkovú expozíciu jedného metabolitu doxorubicínu (7-deoxy-13 dihydro-doxorubicinónu, D7D). Biologická aktivita D7D a klinický vplyv zvýšenia tohto metabolitu neboli známe.

Údaje zo štúdie JP16003 s jednou skupinou s trastuzumabom (4 mg/kg intravenóznej nasycovacej dávky a 2 mg/kg intravenózne raz týždenne) a docetaxelom (60 mg/m^2 intravenózne) u japonských žien s HER2-pozitívnym MKP naznačili, že súbežné podávanie trastuzumabu nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku docetaxelu po jednorazovej dávke. Štúdia JP19959 bola podštúdia štúdie BO18255 (ToGA) u mužských a ženských japonských pacientov s pokročilým karcinómom žalúdka (PKŽ), v ktorej sa sledovala farmakokinetika kapecitabínu a cisplatiny používanými s trastuzumabom alebo bez trastuzumabu. Výsledky tejto podštúdie naznačili, že expozícia biologicky aktívnym metabolitom (napr. 5-FU) kapecitabínu nebola ovplyvnená súbežným používaním cisplatiny ani súbežným používaním cisplatiny s trastuzumabom. Samotný kapecitabín však preukázal vyššie koncentrácie a dlhší polčas pri kombinovaní s trastuzumabom. Údaje tiež naznačili, že farmakokinetika cisplatiny nebola ovplyvnená súbežným používaním kapecitabínu ani súbežným používaním kapecitabínu s trastuzumabom.

Farmakokinetické údaje zo štúdie H4613g/GO01305 u pacientov s metastatickým alebo lokálne pokročilým neoperovateľným HER2- pozitívnym karcinómom naznačili, že trastuzumab nemal žiadny vplyv na farmakokinetiku karboplatiny.

Vplyv antineoplastických látok na farmakokinetiku trastuzumabu

Porovnaním simulovaných sérových koncentrácií trastuzumabu po monoterapii (4 mg/kg nasycovacia dávka/2 mg/kg raz týždenne intravenózne) a pozorovaných sérových koncentrácií u japonských žien s HER2- pozitívnym MKP (štúdia JP16003) sa nezistil žiadny dôkaz o FK vplyve súbežného podávania docetaxelu na farmakokinetiku trastuzumabu.

Porovnanie FK výsledkov z dvoch štúdií fázy II (BO15935 a M77004) a jednej štúdie fázy III (H0648g), v ktorých boli pacienti liečení súbežne s trastuzamabom a paklitaxelom, a z dvoch štúdií fázy II, v ktorých bol trastuzamab podávaný v monoterapii (W016229 a MO16982), u žien s HER2-pozitívnym MKP naznačuje, že individuálne a priemerné minimálne sérové koncentrácie trastuzumabu sa odlišujú v rámci štúdií a medzi jednotlivými štúdiami, nezistil sa však žiadny jednoznačný vplyv súbežného podávania paklitaxelu na farmakokinetiku trastuzumabu. Porovnanie FK údajov o trastuzumabe zo štúdie M77004, v ktorej boli ženy s HER2-pozitívnym MKP liečené

súbežne trastuzumabom, paklitaxelom a doxorubicínom, s FK údajmi trastuzumabu v štúdiách, kde bol trastuzumab podávaný ako monoterapia (H0649g) alebo v kombinácii s antracyklínom a cyklofosfamidom alebo paklitaxelom (štúdia H0648g), naznačili, že doxorubicín a paklitaxel nemali na farmakokinetiku trastuzumabu žiadny vplyv.

Farmakokinetické údaje zo štúdie H4613g/GO01305 nasvedčujú tomu, že karboplatina nemala žiadny vplyv na FK trastuzumabu.

Nezdá sa, že súbežné podávanie anastrozolu ovplyvňuje farmakokinetiku trastuzumabu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženám vo fertilnom veku sa má odporučiť, aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby trastuzumabom a 7 mesiacov po ukončení liečby (pozri časť 5.2).

Gravidita

Štúdie reprodukčnej toxicity sa vykonali na opiciach makak cynomolgus, ktoré dostávali až 25-násobok týždennej udržiavacej dávky trastuzumabu na intravenózne použitie u ľudí 2 mg/kg. U exponovaných opíc sa nezistila žiadna porucha fertility, ani žiadny škodlivý vplyv na plod. Počas včasného (gestačné dni: 20 až 50) a neskorého (gestačné dni: 120 až 150) obdobia vývoja plodu bol pozorovaný prestup trastuzumabu cez placentu. Nie je známe, či trastuzumab ovplyvňuje schopnosť reprodukcie. Keďže na základe reprodukčných štúdií uskutočnených na zvieratách nie je vždy možné predvídať odpoveď u ľudí, trastuzumab sa má podávať počas gravidity iba vtedy, ak jeho možný úžitok pre matku prevýši jeho riziko pre plod.

V období po uvedení lieku na trh boli u tehotných žien užívajúcich trastuzumab hlásené prípady poškodenia fetálneho renálneho rastu a/alebo funkcie obličiek v súvislosti s oligohydramniou, niektoré spojené s fatálnou pľúcnou hypopláziou plodu. Ženy, ktoré otehotnejú, treba informovať o možnosti poškodenia plodu. Ak je tehotná žena liečená trastuzumabom, alebo ak pacientka počas liečby trastuzumabom alebo do 7 mesiacov po poslednej dávke trastuzumabu otehotnie, je potrebná prísna kontrola multidisciplinárnym tímom.

Dojčenie

V štúdii uskutočnenej na opiciach makak cynomolgus, ktoré dostávali od 120. do 150. dňa gravidity 25-násobok týždennej udržiavacej dávky trastuzumabu na intravenózne použitie u ľudí 2 mg/kg sa ukázalo, že trastuzumab sa vylučuje do materského mlieka po pôrode. Expozícia trastuzumabu v maternici a prítomnosť trastuzumabu v sére opičích mláďat sa nespájala so žiadnym nežiaducim účinkom na ich rast alebo vývoj v období medzi narodením a prvým mesiacom života. Nie je známe, či sa trastuzumab vylučuje do materského mlieka u ľudí. Keďže ľudský imunoglobulín IgG1 sa vylučuje do materského mlieka u ľudí a možnosť negatívneho ovplyvnenia dojčaťa nie je známa, ženy nesmú dojčiť počas liečby trastuzumabom a ešte 7 mesiacov po poslednej dávke.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje týkajúce sa fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ogivri má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8). Počas liečby Ogivri sa môže vyskytnúť závrat a ospalosť (pozri časť 4.8). Pacientom, u ktorých sa objavili príznaky súvisiace s podávaním infúzie (pozri časť 4.4) sa neodporúča viesť vozidlá a obsluhovať stroje až do ústupu príznakov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného rizika

Medzi najzávažnejšie a/alebo najčastejšie nežiaduce reakcie doteraz hlásené v súvislosti s používaním trastuzumabu (na intravenózne a subkutánne podanie) patria srdcová dysfunkcia, reakcie súvisiace s infúziou, hematotoxicita (najmä neutropénia), infekcie a pľúcne nežiaduce reakcie.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

V tejto časti boli použité nasledujúce kategórie frekvencie výskytu: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (nemožno ju odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

V tabuľke 1 sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené v súvislosti s používaním intravenózneho trastuzumabu formou monoterapie alebo v kombinácii s chemoterapiou v pivotných klinických skúšaniach a počas sledovania po uvedení lieku na trh.

Všetky názvy sú uvedené podľa najvyššieho percenta výskytu v pivotných klinických skúšaniach. Okrem toho sú v tabuľke 1 zahrnuté reakcie hlásené po uvedení lieku na trh.

Tabuľka 1: Nežiaduce účinky hlásené v súvislosti s trastuzumabom na intravenózne použitie v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou v pivotných klinických štúdiách (N = 8386) a v sledovaní po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	**Nežiaduca reakcia**	**Frekvencia**
Infekcie a nákazy	Infekcia	Veľmi časté
	Nazofaryngitída	Veľmi časté
	Neutropenická sepsa	Časté
	Cystitída	Časté
	Chrípka	Časté
	Sinusitída	Časté
	Infekcia kože	Časté
	Rinitída	Časté
	Infekcia horných dýchacích ciest	Časté
	Infekcia močových ciest	Časté
	Faryngitída	Časté
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Progresia malígneho nádoru	Neznáme
	Progresia nádorového ochorenia	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Febrilná neutropénia	Veľmi časté
	Anémia	Veľmi časté
	Neutropénia	Veľmi časté
	Znížený počet bielych krviniek/leukopénia	Veľmi časté
	Trombocytopénia	Veľmi časté
	Hypoprotrombinémia	Neznáme
	Imunitná trombocytopénia	Neznáme
Poruchy imunitného systému	Precitlivenosť	Časté
	+Anafylaktická reakcia	Zriedkavé
	+Anafylaktický šok	Zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	Zníženie hmotnosti/úbytok hmotnosti	Veľmi časté

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
	Anorexia	Veľmi časté
	Syndróm rozpadu tumoru	Neznáme
	Hyperkaliémia	Neznáme
Psychické poruchy	Insomnia	Veľmi časté
	Úzkosť	Časté
	Depresia	Časté
Poruchy nervového systému	[1] Tremor	Veľmi časté
	Závrat	Veľmi časté
	Bolesť hlavy	Veľmi časté
	Parestézia	Veľmi časté
	Dysgeúzia	Veľmi časté
	Periférna neuropatia	Časté
	Hypertónia	Časté
	Somnolencia	Časté
Poruchy oka	Konjuktivitída	Veľmi časté
	Zvýšené slzenie	Veľmi časté
	Suchosť oka	Časté
	Edém papily	Neznáme
	Krvácanie do sietnice	Neznáme
Poruchy ucha a labyrintu	Hluchota	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	[1] Znížený krvný tlak	Veľmi časté
	[1] Zvýšený krvný tlak	Veľmi časté
	[1] Nepravidelný tep	Veľmi časté
	[1] Srdcový flutter	Veľmi časté
	Znížená ejekčná frakcia*	Veľmi časté
	[+]Kongestívne zlyhanie srdca	Časté
	[+1]Supraventrikulárna tachyarytmia	Časté
	Kardiomyopatia	Časté
	[1]Palpitácie	Časté
	Perikardiálny výpotok	Menej časté
	Kardiogénny šok	Neznáme
	Prítomnosť galopového rytmu	Neznáme
Poruchy ciev	Návaly horúčavy	Veľmi časté
	[+1] Hypotenzia	Časté
	Vazodilatácia	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	[+]Dýchavičnosť	Veľmi časté
	Kašeľ	Veľmi časté
	Epistaxa	Veľmi časté
	Rinorea	Veľmi časté
	[+]Pneumónia	Časté
	Astma	Časté
	Ochorenie pľúc	Časté
	[+]Plúcny výpotok	Časté
	[+1]Sipot	Menej časté
	Pneumonitída	Menej časté
	[+]Pľúcna fibróza	Neznáme
	[+]Respiračná tieseň	Neznáme
	[+]Zlyhávanie dýchania	Neznáme
	[+]Infiltrácia pľúc	Neznáme
	[+]Akútny edém pľúc	Neznáme
	[+]Akútny syndróm respiračnej tiesne	Neznáme
	[+]Bronchospazmus	Neznáme
	[+]Hypoxia	Neznáme

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
	+Znížená saturácia kyslíkom	Neznáme
	Laryngeálny edém	Neznáme
	Ortopnoe	Neznáme
	Pľúcny edém	Neznáme
	Intersticiálna choroba pľúc	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Veľmi časté
	Vracanie	Veľmi časté
	Nauzea	Veľmi časté
	I Opuch pier	Veľmi časté
	Bolesť brucha	Veľmi časté
	Dyspepsia	Veľmi časté
	Zápcha	Veľmi časté
	Stomatitída	Veľmi časté
	Hemoroidy	Časté
	Sucho v ústach	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	Hepatocelulárne poškodenie	Časté
	Hepatitída	Časté
	Citlivosť pečene	Časté
	Žltačka	Zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Erytém	Veľmi časté
	Vyrážka	Veľmi časté
	I Opuch tváre	Veľmi časté
	Alopécia	Veľmi časté
	Ochorenie nechtov	Veľmi časté
	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie	Veľmi časté
	Akné	Časté
	Suchá koža	Časté
	Ekchymóza	Časté
	Hyperhidróza	Časté
	Makulopapulárna vyrážka	Časté
	Pruritus	Časté
	Lámavosť nechtov	Časté
	Dermatitída	Časté
	Urtikária	Menej časté
	Angioedém	Neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia	Veľmi časté
	I Svalová napätosť	Veľmi časté
	Myalgia	Veľmi časté
	Artritída	Časté
	Bolesť chrbta	Časté
	Bolesť kostí	Časté
	Svalové kŕče	Časté
	Bolesť šije	Časté
	Bolesť v končatinách	Časté
Poruchy obličiek a močových ciest	Ochorenie obličiek	Časté
	Membranózna glomerulonefritída	Neznáme
	Glomerulonefropatia	Neznáme
	Zlyhávanie obličiek	Neznáme
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období	Oligohydramnión	Neznáme
	Hypoplázia obličky	Neznáme
	Hypoplázia pľúc	Neznáme

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Zápal prsníka/mastitída	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia	Veľmi časté
	Bolesť na hrudníku	Veľmi časté
	Triaška	Veľmi časté
	Únava	Veľmi časté
	Príznaky podobné chrípke	Veľmi časté
	Reakcia súvisiaca s infúziou	Veľmi časté
	Bolesť	Veľmi časté
	Pyrexia	Veľmi časté
	Zápal slizníc	Veľmi časté
	Periférny edém	Veľmi časté
	Malátnosť	Časté
	Edém	Časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Pomliaždeniny	Časté

[+] Označuje nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené v súvislosti s úmtím.
[1] Označuje nežiaduce reakcie, ktoré boli prevažne hlásené v súvislosti s reakciami na infúziu. Presné percento nie je k dispozícii.
* Pozorované pri kombinovanej liečbe antracyklínmi a v kombinácii s taxánmi.

Popis vybraných nežiaducich reakcii

Srdcová dysfunkcia
Kongestívne zlyhanie srdca, (triedy II - IV NYHA), je častá nežiaduca reakcia súvisiaca s používaním trastuzumabu a bola spojená s úmrtím (pozri časť 4.4). U pacientov liečených trastuzumabom sa pozorovali prejavy a symptómy srdcovej dysfunkcie, ako je dyspnoe, ortopnoe, zhoršenie kašľa, pľúcny edém, S3 galop alebo znížená ejekčná frakcia ľavej komory (pozri časť 4.4).

V 3 pivotných klinických skúšaniach adjuvantne podávaného trastuzumabu v kombinácii s chemoterapiou bol výskyt stupňa 3/4 srdcovej dysfunkcie (hlavne symptomatického kongestívneho srdcového zlyhania) podobný u pacientov, ktorým bola podávaná samotná chemoterapia (t.j. nedostali trastuzumab) a u pacientov, ktorým bol trastuzumab podávaný sekvenčne po taxáne (0,3 - 0,4 %). Výskyt bol najvyšší u pacientov, ktorým bol trastuzumabom podávaný súbežne s taxánom (2,0 %). Skúsenosti so súbežným podávaním trastuzumabu s nízkou dávkou antracyklínu v neoadjuvantnom režime sú obmedzené (pozri časť 4.4).

Keď sa trastuzumab podával po ukončení adjuvantnej chemoterapie bolo pozorované srdcové zlyhanie triedy III - IV NYHA u 0,6 % pacientov v skupine s podávaním počas jedného roka pri mediáne sledovania 12 mesiacov. V štúdii BO16348 bola pri mediáne sledovania 8 rokov incidencia závažného kongestívneho srdcového zlyhania (triedy III a IV NYHA) v skupine s 1-ročnou liečbou trastuzumabom 0,8 % a výskyt symptomatickej a asymptomatickej dysfunkcie ľavej komory miernej intenzity bol 4,6 %.

Reverzibilita závažného chronického KSZ (definovaná ako postupnosť aspoň dvoch po sebe idúcich hodnôt LVEF ≥ 50 % po príhode) sa pozorovala bol u 71,4 % pacientov liečených trastuzumabom. Reverzibilita symptomatickej a asymptomatickej dysfunkcie ľavej komory miernej intenzity bola preukázaná u 79,5 % z pacientov. Približne 17 % príhod súvisiacich so srdcovým zlyhaním sa vyskytlo po ukončení liečby trastuzumabom.

V pivotných metastatických skúšaniach s trastuzumabom na intravenózne použitie, sa výskyt srdcovej dysfunkcie pohybuje medzi 9 % a 12 %, v kombinácii s paklitaxelom v porovnaní s 1 % - 4 % s paklitaxelom samotným. Pre monoterapiu bol výskyt 6 % - 9 %. Najvyšší výskyt srdcovej dysfunkcie bol pozorovaný u pacientov liečených trastuzumabom súbežne s antracyklínom/cyklofosfamidom (27 %), a predstavoval signifikatne vyšší výskyt ako pri liečbe antracyklínom/cyklofosfamidom samostatným (7 % - 10 %). V následnej štúdii, s prospektívnym

sledovaním srdcovej funkcie, bola incidencia symptomatického KSZ 2,2 % u pacientov liečených trastuzumabom a docetaxelom, v porovnaní s 0% u pacientov, ktorým sa podával len docetaxel samotný. U väčšiny pacientov (79 %), u ktorých sa vyvinula srdcová dysfunkcia v týchto skúšaniach, došlo k zlepšeniu po podaní bežnej liečby na KSZ.

Reakcie na infúziu, reakcie podobné alergickým reakciám a precitlivenosť
Predpokladá sa, že približne u 40 % pacientov liečených trastuzumabom sa vyskytne určitá forma reakcie súvisiacej s infúziou. Väčšina reakcií súvisiacich s infúziou je však miernej až stredne závažnej intenzity (systém odstupňovania NCI-CTC) a obyčajne sa vyskytujú v počiatočnej fáze liečby, t.j. počas podávania prvej, druhej a tretej infúzie a pri ďalších infúziách ich frekvencia klesá. Reakcie zahŕňajú triašku, horúčku, dyspnoe, hypotenziu, sipot, bronchospazmus, tachykardiu, zníženú saturáciu kyslíkom, respiračnú tieseň, vyrážku, nauzeu,vracanie, a bolesť hlavy (pozri časť 4.4). Výskyt reakcií všetkých stupňov súvisiacich s infúziou sa líšil medzi klinickými skúšaniami v závislosti od indikácie, metódy zberu údajov a podľa toho či bol trastuzumab podávaný súbežne s chemoterapiou alebo ako monoterapia.

Závažné anafylaktické reakcie vyžadujúce okamžitý dodatočný zákrok sa vyskytujú zvyčajne počas podávania prvej alebo druhej infúzie trastuzumabu (pozri časť 4.4) a boli spojené s úmrtím.

V izolovaných prípadoch sa pozorovali anafylaktoidné reakcie.

Hematotoxicita
Febrilná neutropénia, leukopénia, anémia, trombocytopénia a neutropénia sa vyskytujú veľmi často. Frekvencia výskytu hypoprotrombinémie nie je známa. Riziko neutropénie môže byť mierne zvýšené, keď sa podáva trastuzumab s docetaxelom po antracyklínovej liečbe.

Pľúcne príhody
Závažné pľúcne nežiaduce reakcie sa vyskytujú v súvislosti s používaním trastuzumabu a boli spojené s úmrtím. Zahŕňajú nasledovné, ale neobmedzujú sa iba na ne: pľúcne infiltráty, akútny syndróm respiračnej tiesne, pneumóniu, pneumonitídu, pleurálne výpotky, respiračnú tieseň, akútny edém pľúc a respiračnú insuficienciu (pozri časť 4.4).

Podrobné opatrenia na minimalizáciu rizika, ktoré sú v súlade s EU plánom riadenia rizík sú uvedené v (časť 4.4) Osobitných upozorneniach a opatreniach pri používaní.

<u>Imunogenicita</u>

V štúdii s neoadjuvantnou a adjuvantnou liečbou VKP (BO22227) sa pri mediáne následného sledovania viac ako 70 mesiacov vyvinuli u 10,1 % (30/296) pacientov, ktorí boli liečení trastuzumabom intravenózne protilátky voči trastuzumabu.
U 2 z 30 pacientov v skupine s intravenózne podaným trastuzumabom bola vo vzorkách po začatí liečby zistená prítomnosť neutralizujúcich protilátok proti trastuzumabu.

Klinický význam týchto protilátok nie je známy. Prítomnosť protilátok proti trastuzumabu nemala vplyv na farmakokinetiku, účinnosť (stanovenú patologickou kompletnou odpoveďou [pCR], na prežívanie bez udalosti [Event Free Survival, EFS]) a bezpečnosť stanovenú výskytom reakcií súvisiacich s intravenóznym podaním (administration related reactions, ARR) trastuzumabu.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o imunogenicite týkajúce sa trastuzumabu podávaného pri karcinóme žalúdka.

<u>Zmena liečby v zmysle výmeny trastuzumabu podávaného intravenózne za trastuzumab podávaný subkutánne a naopak</u>.

Štúdia MO22982 overovala výmenu trastuzumabu podávaného intravenózne za trastuzumab podávaný subkutánne a naopak, s primárnym cieľom vyhodnotiť, či pacienti preferovali buď intravenózny, alebo subkutánny spôsob podávania trastuzumabu. V klinickom skúšaní sa sledovali 2 kohorty (v jednej sa

používal liek na subkutánne použitie v injekčnej liekovke a v druhej sa používal liek na subkutánne použitie v aplikačnom systéme) a použil sa dizajn s prekrížením liečby (tzv. cross-over) a 2 skupinami, pričom 488 pacientom bola náhodne priradená jedna z dvoch odlišných sekvencií liečby trastuzumabom podávaným každé tri týždne (i.v. [1. - 4. cyklus]→ s.c. [5. - 8. cyklus], alebo s.c. [1. - 4. cyklus]→ i.v. [5. - 8. cyklus]). Pacienti buď dovtedy nepodstúpili liečbu trastuzumabom na i.v. použitie (20,3 %), alebo boli po predchádzajúcej liečbe trastuzumabom na i.v. použitie (79,7 %). Pri poradí i.v.→s.c. (kombinácia kohort pre subkutánne použitie v injekčnej liekovke a subkutánne použitie v aplikačnom systéme) bol výskyt nežiaducich účinkov (všetky stupne) pred výmenou liečby (1. - 4. cyklus) a po výmene (5. - 8. cyklus) 53,8 % voči 56,4 % v uvedenom poradí: pri poradí s.c.→i.v. (kombinácia kohort pre subkutánne použitie v injekčnej liekovke a subkutánne použitie v aplikačnom systéme) bol výskyt nežiaducich účinkov (všetky stupne) pred a po výmene liečby 65,4 % voči 48,7 %, v uvedenom poradí.
Pred uvedenou výmenou (1. - 4. cyklus) bol výskyt závažných nežiaducich udalostí, nežiaducich udalostí 3. stupňa závažnosti a výskyt prípadov predčasného ukončenia liečby kvôli nežiaducim udalostiam nízky (< 5 %) a podobný výskytu po uvedenej výmene (5. - 8. cyklus). Hlásené neboli žiadne nežiaduce udalosti 4. stupňa alebo 5. stupňa závažnosti.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaniach u ľudí sa nezískali skúsenosti s predávkovaním liekom. V rámci klinických skúšaní neprekročili jednotlivé dávky trastuzumabu hodnotu 10 mg/kg telesnej hmotnosti; udržiavacia dávka 10 mg/kg podaná každé 3 týždne po úvodnej nasycovacej dávke 8 mg/kg bola pozorovaná v klinických škúšaniach u pacientov s metastatickým karcinómom žalúdka. Dávky v uvedených hodnotách boli dobre tolerované.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, monoklonálne protilátky, ATC kód: L01XC03

Ogivri je biologicky podobný liek. Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

Trastuzumab je rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka typu IgG1 proti receptoru 2 ľudského epidermálneho rastového faktora (HER2). Nadmerná expresia receptora HER2 sa pozoruje pri 20 až 30 % primárnych nádorov prsníka. V štúdiách určujúcich HER2-pozitivitu pri karcinóme žalúdka (KŽ) s použitím imunohistochemickej metódy (IHC) a fluorescenčnej *in situ* hybridizácie (FISH) alebo chromogénnej *in situ* hybridizácie (CISH) sa zistilo, že jestvuje široká variabilita HER2-pozitivity v rozsahu od 6,8 % do 34,0 % pri IHC a 7,1 % až 42,6 % pri FISH. V štúdiách sa zistilo, že u pacientov s karcinómom prsníka s nadmernou expresiou receptora HER2 je v porovnaní s pacientmi s tumormi bez nadmernej expresie tohto receptora skrátená doba prežívania bez prejavov ochorenia. Extracelulárna doména receptora (ECD, p105) sa môže dostať do krvi, a preto je možné ju stanoviť vo vzorkách séra.

Mechanizmus účinku

Trastuzumab sa viaže s vysokou afinitou a špecifickosťou na subdoménu IV, juxta-membránovú oblasť extracelulárnej domény receptora HER2. Väzba trastuzumabu na receptor HER2 inhibuje ligandovo-nezávislú signálnu dráhu receptora HER2 a bráni proteolytickému odštiepeniu jeho extracelulárnej domény, čo je mechanizmus aktivácie receptora HER2. V dôsledku toho sa v štúdiách

na zvieratách aj v pokusoch *in vitro* zistilo, že trastuzumab inhibuje proliferáciu ľudských nádorových buniek s nadmernou expresiou receptora HER2. Okrem toho, trastuzumab je silným mediátorom bunkami sprostredkovanej cytotoxicity závislej od protilátky (ADCC). V pokusoch *in vitro* sa zistilo, že trastuzumabom sprostredkovaná ADCC je zameraná viac na nádorové bunky s nadmernou expresiou receptora HER2 ako na nádorové bunky bez nadmernej expresie receptora HER2.

Stanovenie nadmernej expresie receptora HER2 alebo amplifikácie HER2 génu

Stanovenie nadmernej expresie receptora HER2 alebo amplifikácie HER2 génu pri karcinóme prsníka
Trastuzumab sa má použiť iba u pacientov, ktorých tumory vykazujú nadmernú expresiu receptora HER2 alebo amplifikáciu HER2 génu, ak je stanovené presnou a validovanou metódou. Nadmerná expresia receptora HER2 sa má stanoviť imunohistochemicky (IHC) - hodnotenie fixovaných vzoriek nádoru (pozri časť 4.4). Amplifikácia HER2 génu sa má stanoviť použitím fluorescenčnej *in situ* hybridizácie (FISH) alebo chromogénnej *in situ* hybridizácie (CISH) fixovaných vzoriek nádoru. Pacienti sú vhodní na liečbu Ogivri, ak vykazujú nadmernú expresiu receptora HER2, vyjadrenú ako skóre 3+ pomocou IHC alebo majú pozitívne výsledky FISH alebo CISH.

Kvôli zaručeniu presných a opakovateľných výsledkov sa má vyšetrenie vykonať v špecializovanom laboratóriu, ktoré dokáže zabezpečiť validitu vyšetrovacích postupov.

Odporúčaný systém vyhodnocovania zafarbenia vzoriek na základe imunohistochemického vyšetrenia je v tabuľke 2:

Tabuľka 2: Odporúčaný systém vyhodnocovania imunohistochemického farbenia pri karcinóme prsníka

Skóre	**Spôsob sfarbenia**	**Hodnotenie nadmernej expresie receptora HER2**
0	Sfarbenie neprítomné, prípadne sfarbenie membrány je prítomné u < 10 % nádorových buniek	Negatívny výsledok
1+	Slabé/ťažko pozorovateľné sfarbenie membrány je prítomné u > 10 % nádorových buniek. Farbí sa iba časť membrány nádorových buniek.	Negatívny výsledok
2+	Slabé až mierne sfarbenie celej membrány je prítomné u > 10 % nádorových buniek.	Neurčitý výsledok
3+	Silné sfarbenie celej membrány je prítomné u > 10 % nádorových buniek.	Pozitívny výsledok

Všeobecne, FISH sa považuje za pozitívne, ak pomer počtu kópií HER2 génu na nádorovú bunku k počtu kópií chromozómu 17 je väčší alebo rovný 2, alebo ak sú viac než 4 kópie HER2 génu na nádorovú bunku, pričom sa nepoužije kontrola chromozóm 17.

Všeobecne, CISH sa považuje za pozitívne, ak je viac než 5 kópií HER2 génu na jadro vo viac než 50 % nádorových buniek.

Podrobné návody na vykonanie testov a ich interpretáciu si pozrite v písomných informáciách pre stanovenie FISH a CISH. Môžu sa tiež použiť oficiálne odporúčania na testovanie HER2.

Pre ostatné metódy hodnotenia HER2 proteínu alebo génovej expresie musia byť použité analýzy vykonávané v laboratóriách, ktoré poskytujú adekvátnu úroveň techniky vykonávanej validovanými metódami. Tieto metódy musia jasne, presne a dostatočne správne preukázať nadmernú expresiu HER2 a musia byť schopné rozoznávať medzi miernou (zodpovedá 2+) a silnou (zodpovedá 3+) nadmernou expresiou HER2.

Stanovenie nadmernej expresie receptora HER2 alebo amplifikácie HER2 génu pri karcinóme žalúdka

Na stanovenie nadmernej expresie receptora HER2 alebo amplifikácie HER2 génu sa má použiť len presná a validovaná metóda. Ako prvá testovacia metóda sa odporúča IHC a v prípadoch, kde sa vyžaduje aj stav amplifikácie HER2 génu, sa musí použiť buď metóda striebrom značenej *in situ* hybridizácie (SISH) alebo FISH. SISH technológia sa však odporúča preto, lebo umožňuje paralelne hodnotiť histológiu a morfológiu nádoru. Kvôli zaručeniu validity testovacích postupov a získaniu presných a opakovateľných výsledkov musí HER2 testovanie prebiehať v laboratóriu so zaškoleným personálom. Podrobné návody na vykonanie testov a interpretáciu výsledkov sa majú prevziať z písomnej informácie pre používateľov poskytnutej s použitou metódou na testovanie HER2.

V klinickom skúšaní ToGA (BO18255) pacienti, ktorých karcinómy boli buď IHC3+ alebo FISH pozitívne, boli definovaní ako HER2 pozitívni, a teda boli zaradení do klinického skúšania. Na základe výsledkov klinického skúšania boli priaznivé účinky obmedzené na pacientov s najvyššou úrovňou nadmernej expresie proteínu HER2, vyjadrenú ako skóre 3+ pomocou IHC alebo ako skóre 2+ pomocou IHC a pozitívnym výsledkom FISH.

V štúdii porovnávajúcej metódy (D008548) bol pozorovaný vysoký stupeň zhody (> 95 %) medzi SISH a FISH technikami používanými za účelom detekcie amplifikácie HER2 génu u pacientov s karcinómom žalúdka. Nadmerná expresia receptora HER2 sa má stanoviť imunohistochemicky (IHC) − na základe hodnotenia fixovaných vzoriek nádoru; amplifikácia génu HER2 sa má stanoviť použitím *in situ* hybridizácie, použitím buď SISH alebo FISH z fixovaných vzoriek nádoru.

Odporúčaný systém vyhodnocovania zafarbenia vzoriek na základe imunohistochemického vyšetrenia je v tabuľke 3:

Tabuľka 3: Odporúčaný systém vyhodnocovania imunohistochemického farbenia pri karcinóme žalúdka

Skóre	**Chirurgické vzorky – spôsob sfarbenia**	**Vzorky biopsie – spôsob sfarbenia**	**Hodnotenie nadmernej expresie receptora HER2**
0	Žiadna reaktivita alebo reaktivita membrány u < 10 % nádorových buniek	Žiadna reaktivita alebo reaktivita membrány ani v jednej nádorovej bunke	Negatívny výsledok
1+	Slabá/ťažko pozorovateľná reaktivita membrány u ≥ 10 % nádorových buniek; bunky sú reaktívne iba v časti bunkovej membrány	Zhluk nádorových buniek so slabou/ťažko pozorovateľnou reaktivitou membrány bez ohľadu na percento zafarbených nádorových buniek	Negatívny výsledok
2+	Slabá až mierna, úplná, bazolaterálna alebo laterálna reaktivita membrány u ≥ 10 % nádorových buniek	Zhluk nádorových buniek so slabou až miernou, úplnou, bazolaterálnou alebo laterálnou reaktivitou membrány bez ohľadu na percento zafarbených nádorových buniek	Neurčitý výsledok
3+	Silná, úplná, bazolaterálna alebo laterálna reaktivita membrány u ≥ 10 % nádorových buniek	Zhluk nádorových buniek so silnou, úplnou, bazolaterálnou alebo laterálnou reaktivitou membrány bez ohľadu na percento zafarbených nádorových buniek	Pozitívny výsledok

Všeobecne, SISH alebo FISH sa považuje za pozitívnu, ak pomer počtu kópií HER2 génu na nádorovú bunku k počtu kópií chromozómu 17 je väčší alebo rovný 2.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Metastatický karcinóm prsníka

V klinických skúšaniach bol trastuzumab použitý v rámci monoterapie pacientov s MKP, ktorých nádory vykazovali nadmernú expresiu receptora HER2 a u ktorých nebol úspešný jeden alebo viac režimov chemoterapie metastatického ochorenia (samotný trastuzumab).

Trastuzumab bol tiež použitý v kombinácii s paklitaxelom alebo docetaxelom na liečbu pacientov, ktorí ešte nedostali chemoterapiu kvôli metastatickému nádorovému ochoreniu. Pacienti, ktorí boli predtým liečení adjuvantnou chemoterapiou na báze antracyklínu, boli liečení paklitaxelom (175 mg/m^2, aspoň 3-hodinová infúzia) v kombinácii s trastuzumabom alebo bez trastuzumabu. V pivotnej štúdii docetaxel (100 mg/m^2 aspoň 1-hodinová infúzia) s alebo bez trastuzumabu dostávalo 60 % pacientov predtým adjuvantnú antracyklínovú chemoterapiu. Pacienti boli liečení trastuzumabom až do progresie ochorenia.

Účinnosť trastuzumabu v kombinácii s paklitaxelom nebola študovaná u pacientov, ktorí predtým nedostávali adjuvantnú antracyklínovú chemoterapiu. Avšak trastuzumab s docetaxelom bol účinný u pacientov nezávisle od toho, či dostávali alebo nedostávali antracyklíny v adjuvancii.

Na stanovenie vhodnosti pacientov pre účasť v pivotnej klinickej štúdii s trastuzumabom v monoterapii a v klinických štúdiách trastuzumabu s paklitaxelom sa ako kritérium použila nadmerná expresia receptora HER2 stanovená metódou imunohistochemického farbenia receptora HER2 vo fixovanej vzorke nádoru prsníka pomocou myších monoklonálnych protilátok CB11 a 4D5. Tkanivá sa fixovali vo formalíne alebo v Bouinovom fixačnom roztoku. Pri hodnotení výsledkov v centrálnom laboratóriu sa používala stupnica od 0 do 3+. Pacienti s intenzitou sfarbenia 2+ alebo 3+ boli zaradení do štúdie, kým pacienti s hodnotením 0 alebo 1+ boli zo štúdie vylúčení. Viac ako 70 % z pacientov zaradených do štúdie vykazovalo nadmernú expresiu 3+. Na základe zistených údajov je možné povedať, že priaznivejšie účinky liečby sa pozorovali u pacientov s vyšším stupňom nadmernej expresie receptora HER2 (3+).

Imunohistochémia bola hlavná testovacia metóda na stanovenie HER2 pozitivity v pivotnej klinickej štúdii s docetaxelom s alebo bez trastuzumabu. Menšina pacientov bola testovaná použitím fluorescenčnej *in-situ* hybridizácie (FISH). V tomto skúšaní 87 % pacientov, ktorí vstúpili do štúdie, malo ochorenie, ktoré bolo IHC3+ a 95 % pacientov, ktorí vstúpili do štúdie, malo ochorenie IHC3+ a/alebo FISH pozitívne.

Týždenné dávkovanie pri metastatickom karcinóme prsníka
V tabuľke 4 sú zhrnuté výsledky účinnosti zo štúdií v monoterapii a v kombinovanej terapii:

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti zo štúdii v monoterapii a kombinovanej terapii

Parameter	**Monoterapia**	**Kombinovaná liečba**			
	Trastuzumab[1] **N = 172**	**Trastuzumab a paclitaxel[2]** **N = 68**	**Paclitaxel[2]** **N = 77**	**Trastuzumab a docetaxel[3]** **N = 92**	**Docetaxel[3]** **N = 94**
Počet odpovedí (95 % IS)	18 % (13 - 25)	49 % (36 - 61)	17 % (9 - 27)	61 % (50 - 71)	34 % (25 - 45)
Stredná dĺžka odpovede (mesiace) (95 % IS)	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)
Stredný čas TTP (mesiace) (95 % IS)	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)

Stredná doba prežívania (mesiace) (95 % IS)	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 = čas do progresie; "ne" - nebolo možné určiť alebo údaj nebol dosiahnutý.
1. Štúdia H0649g: IHC3+ podsúbor pacientov
2. Štúdia H0648g: IHC3+ podsúbor pacientov
3. Štúdia M77001: Plne analyzovaný súbor (všetci liečení pacienti), výsledky po 24 mesiacoch

Kombinovaná liečba s trastuzumabom a anastrazolom
Trastuzumab sa študoval v kombinácii s anatrazolom v prvej línii liečby MKP s nadmernou expresiou HER2 a s pozitivitou hormonálneho receptora (t.j. pacienti s pozitivitou estrogénového receptora (ER) a/alebo progesterónového receptora (PR)) u pacientok po menopauze. Prežívanie bez progresie bolo dvojnásobné v skupine trastuzumab plus anastrazol v porovnaní s anastrazolom samotným (4,8 mesiacov oproti 2,4 mesiacom). Iné parametre ukazujúce zlepšenie pri kombinácii boli celková odpoveď (16,5 % oproti 6,7 %); miera klinického prínosu (42,7 % oproti 27,9 %); čas do progresie (4,8 mesiacov oproti 2,4 mesiacom). Nebol zaznamenaný žiadny rozdiel medzi skupinami, pokiaľ ide o čas do dosiahnutia odpovede a trvanie odpovede. Medián celkového prežívania bol predĺžený na 4,6 mesiacov u pacientov v skupine s kombinovanou liečbou. Rozdiel nebol štatisticky významný, avšak viac ako polovica pacientov v skupine so samotným anastrazolom po progresii choroby prešlo na režim s trastuzumabom.

Trojtýždenné dávkovanie pri MKP
V tabuľke 5 sú zhrnuté výsledky účinnosti z nekomparatívnych štúdií v monoterapii a v kombinovanej terapii:

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti z nekomparatívnych štúdií v monoterapii a v kombinovanej terapii

Parameter	**Monoterapia**		**Kombinovaná liečba**	
	Trastuzumab[1] **N = 105**	**Trastuzumab[2]** **N = 72**	**Trastuzumab a paclitaxel[3]** **N = 32**	**Trastuzumab a docetaxel[4]** **N = 110**
Počet odpovedí (95 % IS)	24 % (15 - 35)	27 % (14 - 43)	59 % (41 - 76)	73 % (63 - 81)
Stredná dĺžka odpovede (mesiace) (rozsah)	10,1 (2,8 - 35,6)	7,9 (2,1 -18,8)	10,5 (1,8 - 21)	13,4 (2,1 - 55,1)
Stredný čas TTP (mesiace) (95 % IS)	3,4 (2,8 - 4,1)	7,7 (4,2 - 8,3)	12,2 (6,2 - ne)	13,6 (11 - 16)
Stredná doba prežívania (mesiace) (95 % IS)	ne	ne	ne	47,3 (32 - ne)

TTP = čas do progresie; "ne" - nebolo možné určiť alebo údaj nebol dosiahnutý.
1. Štúdia WO16229: úvodná dávka 8 mg/kg telesnej hmotnosti, pokračuje v 3-týždňových intervaloch dávkou 6 mg/kg telesnej hmotnosti
2. Štúdia MO16982: úvodná dávka 6 mg/kg telesnej hmotnosti týždenne x 3; pokračuje v 3-týždňových intervaloch dávkou 6 mg/kg telesnej hmotnosti
3. Štúdia BO15935
4. Štúdia MO16419

Miesta progresie ochorenia
U pacientov liečených trastuzumabom v kombinácii s paklitaxelom sa v porovnaní s pacientmi liečenými samotným paklitaxelom významne znížil výskyt progresie ochorenia do pečene (21,8 % oproti 45,7 %; p = 0,004). Progresia ochorenia do centrálneho nervového systému bola častejšia

u pacientov liečených trastuzumabom a paklitaxelom ako u pacientov liečených samotným paklitaxelom (12,6 % oproti 6,5 %, p = 0,377).

Včasný karcinóm prsníka (adjuvantná liečba)

Včasný karcinóm prsníka sa definuje ako nemetastatický primárny invazívny karcinóm prsníka.

Trastuzumab použitý v adjuvantnej terapii sa skúmal v 4 rozsiahlych multicentrických, randomizovaných štúdiách.

- Štúdia BO16348 bola zameraná na porovnanie jednoročnej a dvojročnej liečby trastuzumabom, ktorý sa podával každé tri týždne oproti pozorovaniu u pacientov s VKP s pozitivitou HER2 po operácii, overenej chemoterapii a rádioterapii (ak je to aplikovateľné). Navyše, bolo urobené porovnanie liečby trastuzumabom po dobu dvoch rokov oproti liečbe trastuzumabom po dobu jedného roku. Pacienti randomizovaní na liečbu trastuzumabom dostali úvodnú nasycovaciu dávku 8 mg/kg, po ktorej dostávali dávku 6 mg/kg každé tri týždne buď počas jedného alebo dvoch rokov.
- Štúdie NSABP B-31 a NCCTG N9831, ktoré obsahovali aj spojenú analýzu (tzv. joint analysis) boli zamerané na zhodnotenie klinického významu kombinovanej liečby trastuzumabom s paklitaxelom po AC chemoterapii; okrem toho sa v štúdii NCCTG N9831 hodnotilo sekvenčné podanie trastuzumabu po chemoterapii AC→P u pacientov s VKP s pozitivitou HER2 po operácii.
- Štúdia BCIRG 006 bola zameraná na preskúmanie kombinovanej liečby trastuzumabom s docetaxelom buď následne po AC chemoterapii alebo v kombinácii s docetaxelom a karboplatinou u pacientov s VKP s pozitivitou HER2 po operácii.

V klinickom skúšaní HERA bol VKP definovaný ako operabilný, primárny, invazívny adenokarcinóm prsníka s pozitívnymi alebo negatívnymi axilárnymi uzlinami, ak bol priemer nádoru minimálne 1 cm.

V spojenej analýze štúdií NSABP B-31 a NCCTG N9831 bol včasný karcinóm prsníka definovaný u pacientok ako operabilný karcinóm prsníka s vysokým rizikom, definovaný ako pozitivita HER2 a pozitívna axilárna lymfatická uzlina alebo pozitivita HER2 a lymfatická uzlina negatívna so známkami vysokého rizika (veľkosť nádoru > 1 cm a negativita ER alebo veľkosť nádoru > 2 cm, bez ohľadu na hormonálny status).

V štúdii BCIRG 006 VKP s pozitivitou HER2 bol definovaný buď ako pozitívna lymfatická uzlina alebo ako vysokorizikové pacientky s negatívnou lymfatickou uzlinou (bez postihnutia lymfatických uzlín (pN0) a najmenej 1 z nasledujúcich faktorov: veľkosť nádoru viac než 2 cm, negativita estrogénového a progesterónového receptora, histologický stupeň a/alebo jadrový stupeň 2 - 3, alebo vek < 35 rokov).

Výsledky účinnosti zo štúdie BO16348 po mediáne sledovania 12 mesiacov* a 8 rokov** sú zhrnuté v tabuľke 6:

Tabuľka 6: Výsledky účinnosti zo štúdie BO16348

	Medián sledovania 12 mesiacov*		**Medián sledovania 8 rokov****	
Parameter	**Pozorovanie N = 1693**	**Trastuzumab 1 rok N = 1693**	**Pozorovanie N = 1697*****	**Trastuzumab 1 rok N = 1702*****
Prežívanie bez prejavov ochorenia				
- Počet pacientov s príhodou	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Počet pacientov bez príhody	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
Hodnota p oproti pozorovaniu	< 0,0001		< 0,0001	
Pomer rizík oproti pozorovaniu	0,54		0,76	

Prežívanie bez recidívy - Počet pacientov s príhodou - Počet pacientov bez príhody Hodnota p oproti pozorovaniu Pomer rizík oproti pozorovaniu	208 (12,3 %) 1485 (87,7 %) < 0,0001 0,51	113 (6,7 %) 1580 (93,3 %)	506 (29,8 %) 1191 (70,2 %) < 0,0001 0,73	399 (23,4 %) 1303 (76,6 %)
Prežívanie bez vzdialených metastáz - Počet pacientov s príhodou - Počet pacientov bez príhody Hodnota p oproti pozorovaniu Pomer rizík oproti pozorovaniu	184 (10,9 %) 1508 (89,1 %) < 0,0001 0,50	99 (5,8 %) 1594 (94,6 %)	488 (28,8 %) 1209 (71,2 %) < 0,0001 0,76	399 (23,4 %) 1303 (76,6 %)
Celkové prežívanie (úmrtie) - Počet pacientov s príhodou - počet pacientov bez príhody Hodnota p oproti pozorovaniu Pomer rizík oproti pozorovaniu	40 (2,4 %) 1653 (97,6 %) 0,24 0,75	31 (1,8 %) 1662 (98,2 %)	350 (20,6 %) 1347 (79,4 %) 0,0005 0,76	278 (16,3 %) 1424 (83,7 %)

*Spoločný primárny cieľový ukazovateľ prežívania bez prejavov ochorenia pri liečbe 1 rok oproti pozorovaniu dosiahol predefinovanú štatistickú hodnotu
**Záverečná analýza (vrátane prechodu 52 % pacientov z pozorovania do skupiny liečby trastuzumabom)
*** Je nesúlad v celkovej veľkosti hodnotenej vzorky kvôli nízkemu počtu pacientov, ktorí boli randomizovaní po dátume "cut-off" analýzy pri mediáne sledovania 12 mesiacov

Účinnosť priebežnej analýzy prekročila protokolom predšpecifikovanú štatistickú hodnotu pre porovnanie 1 ročnej liečby trastuzumabom oproti pozorovaniu. Pri mediáne sledovania 12 mesiacov bol pomer rizík (HR) 0,54 (95 % IS 0,44; 0,67) pre prežívanie bez prejavov ochorenia, ktorý je interpretovaný z hľadiska 2-ročného prežívania bez prejavov ochorenia ako absolútny prínos 7,6 percentuálnych bodov (85,8 % oproti 78,2 %) v prospech skupiny s trastuzumabom.

Finálna analýza bola vykonaná pri mediáne sledovania 8 rokov a ukázala, že jeden rok liečby trastuzumabom je spojený s 24 % znížením rizika v porovnaní so samotným pozorovaním (HR = 0,76, 95 % IS 0,67, 0,86). Pri 8-ročnom prežívaní bez prejavov ochorenia sa to premieta do absolútneho prínosu 6,4 percentuálnych bodov v prospech 1-ročnej liečby trastuzumabom.

V tejto záverečnej analýze predĺženie liečby trastuzumabom na dva roky nepreukázalo ďalší prínos oproti jednoročnej liečbe [HR pre prežívanie bez prejavov ochorenia v ITT populácii (všetci liečení pacienti) 2 roky oproti 1 roku = 0,99 (95 % IS: 0,87; 1,13), p-hodnota = 0,90 a HR pre celkové prežívanie = 0,98 (0,83; 1,15), p-hodnota = 0,78]. Výskyt asymptomatickej srdcovej dysfunkcie sa zvýšil v skupine s 2 -ročnou liečbou (8,1 % oproti 4,6 % v skupine s 1 -ročnou liečbou). Viac pacientov v skupine s 2 -ročnou liečbou malo aspoň jedenu nežiaducu príhodu stupňa 3 alebo 4 (20,4 %) v porovnaní so skupinou s 1 -ročnou liečbou (16,3 %).

V štúdiách NSABP B-31 a NCCTG N9831 sa trastuzumab podával v kombinácii s paklitaxelom po AC chemoterapii.

Doxorubicín a cyklofosfamid boli podávané súbežne takto:
- intravenózny doxorubicín, 60 mg/m^2, podávaný každé 3 týždne v 4 cykloch
- intravenózny cyklofosfamid, 600 mg/m^2, viac ako 30 minút, podávaný každé 3 týždne v 4 cykloch

Paklitaxel v kombinácii s trastuzumabom bol podávaný takto:
- intravenózny paklitaxel – 80 mg/m^2 v kontinuálnej intravenóznej infúzii podávanej každý týždeň po období 12 týždňov

alebo
- intravenózny paklitaxel – 175 mg/m^2 v kontinuálnej intravenóznej infúzii podávanej každé 3 týždne v 4 cykloch (v 1. deň každého cyklu).

Výsledky účinnosti zo spojenej analýzy klinických štúdií NSABP B-31 a NCCTG N9831 v čase definitívnej analýzy DFS* (prežívanie bez prejavov ochorenia) sú zhrnuté v tabuľke 7. Medián ďalšieho sledovania bol 1,8 roka u pacientov v skupine AC→P a 2,0 roky u pacientov v skupine AC→PH.

Tabuľka 7: Súhrn výsledkov účinnosti zo spoločnej analýzy štúdií NSABP B-31 a NCCTG N9831 v čase definitívnej analýzy DFS*

Parameter	**AC→P (n = 1679)**	**AC→PH (n = 1672)**	**Pomer rizík oproti AC→P (95 % IS) p-hodnota**
Prežívanie bez prejavov ochorenia Počet pacientov s príhodou (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001
Vzdialená recidíva Počet pacientov s príhodou	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p < 0,0001
Úmrtie (príhoda OS): Počet pacientov s príhodou	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p = 0.014**

A: doxorubicín; C: cyklofosfamid; P: paklitaxel; H: trastuzumab
* pri mediáne ďalšieho sledovania 1,8 roka u pacientov v skupine AC→P a 2,0 roky u pacientov v skupine AC→PH
** p – hodnota pre OS neprekročila predurčenú štatistickú hranicu na porovnanie AC→PH oproti AC→P

Pre primárny cieľový ukazovateľ, prežívanie bez prejavov ochorenia, pridanie trastuzumabu ku chemoterapii paklitaxelom znížilo riziko recidívy ochorenia o 52 %. Pomer rizík sa premieta do absolútneho prínosu 3 -ročného prežívania bez prejavov ochorenia 11,8 percentuálnych bodov (87,2 % oproti 75,4 %) v prospech skupiny s AC→PH (trastuzumab).

V čase aktualizácie údajov o bezpečnosti po mediáne 3,5 – 3,8 rokov ďalšieho sledovania, analýza DFS opätovne potvrdila jeho prínos preukázaný v definitívnej analýze. Napriek prechodu na trastuzumab v kontrolovanej skupine (”cross-over”), pridanie trastuzumabu k chemoterapii paklitaxelom viedlo k 52 % zníženiu rizika návratu ochorenia. Pridanie trastuzumabu k chemoterapii paklitaxelom tiež viedlo k 37 % zníženiu rizika úmrtia.

Plánovaná finálna analýza OS zo spoločnej analýzy štúdií NSABP B-31 a NCCTG N9831 bola vykonaná po 707 úmrtiach (medián sledovania 8,3 roka v skupine AC→PH). V skupine AC→PH sa dosiahlo štatisticky významné zlepšenie OS v porovnaní s AC→P (stratifikované HR=0,64; 95 % IS [0,55; 0,74]; log-rank p-hodnota < 0.0001). V 8 rokoch bolo odhadované prežívanie 86,9 % v skupine AC→PH a 79,4 % v skupine AC→P, s absolútnym prínosom 7,4 % (95 % IS 4,9 %, 10,0 %).

Finálne výsledky OS zo spoločnej analýzy štúdií NSABP B-31 a NCCTG N9831 sú zhrnuté v tabuľke 8 nižšie:

Tabuľka 8: Finálna analýza celkového prežívania zo spoločnej analýzy štúdií NSABP B-31 a NCCTG N9831

Parameter	**AC→P (N = 2032)**	**AC→PH (N = 2031)**	**p-hodnota oproti AC→P**	**Pomer rizík oproti AC→P (95 % IS)**
Úmrtie (príhoda OS): Počet pacientov s udalosťou (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

A: doxorubicín; C: cyclofosfamid; P: paklitaxel; H: trastuzumab

Analýza DFS bola tiež vykonaná pri finálnej analýze OS zo spoločnej analýzy štúdií NSABP B-31 a NCCTG N9831. Aktualizované výsledky analýzy DFS (stratifikované HR=0,61; 95 % IS [0,54; 0,69]) potvrdili podobný prínos DFS porovnateľný k definitívnej primárnej analýze DFS, napriek 24,8 % pacientom v skupine AC → P, ktorí prešli na trastuzumab. V 8 rokoch bolo odhadované prežívanie bez prejavov ochorenia 77,2 % (95 % IS: 75,4; 79,1) v skupine AC→PH, s absolútnym prínosom 11,8 % v porovnaní so skupinou AC→P.

V štúdii BCIRG 006 sa trastuzumab podával buď v kombinácii s docetaxelom po AC chemoterapii (AC→DH), alebo v kombinácii s docetaxelom a karboplatinou (DCarbH).

Docetaxel sa podával takto:
- intravenózny docetaxel 100 mg/m^2 ako 1 -hodinová intravenózna infúzia podávaná každé 3 týždne v 4 cykloch (v deň 2 prvého cyklu a v deň 1 každého nasledujúceho cyklu)

alebo
- intravenózny docetaxel – 75 mg/m^2 ako 1 -hodinová intravenózna infúzia podávaná každé 3 týždne v 6 cykloch (v deň 2 prvého cyklu, v deň 1 každého nasledujúceho cyklu);

po čom nasledovala:
- karboplatina – v cieľovej hodnote AUC = 6 mg/ml/min, podávaná v intravenóznej infúzii počas 30 – 60 minút, opakovane každé 3 týždne, celkovo v šiestich cykloch.

Trastuzumab sa podával týždenne s chemoterapiou a následne každé 3 týždne celkovo počas 52 týždňov.

Výsledky účinnosti zo štúdie BCIRG 006 sú zhrnuté v tabuľkách 9 a 10. Medián ďalšieho sledovania bol 2,9 rokov v AC→D skupine a 3,0 roky v AC→DH a DCarbH skupinách.

Tabuľka 9: Prehľad analýz účinnosti v štúdii BCIRG 006 AC→D oproti AC→DH

Parameter	**AC→D (n = 1073)**	**AC→DH (n = 1074)**	**Pomer rizík oproti AC→D (95 % IS) p-hodnota**
Prežívanie bez prejavov ochorenia Počet pacientov s príhodou	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001
Vzdialená recidíva Počet pacientov s príhodou	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p < 0,0001
Úmrtie(príhoda OS) Počet pacientov s príhodou	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p = 0,0024

AC→D = doxorubicín plus cyklofosfamid, po ktorých nasleduje docetaxel; AC→DH = doxorubicín plus cyklofosfamid, po ktorých nasleduje docetaxel plus trastuzumab; IS = interval spoľahlivosti

Tabuľka 10: Prehľad analýz účinnosti v štúdii BCIRG 006 AC→D oproti DCarbH

Parameter	**AC→D (n = 1073)**	**DCarbH (n = 1074)**	**Pomer rizík oproti AC→D (95 % IS) p-hodnota**
Prežívanie bez prejavov ochorenia Počet pacientov s príhodou	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Vzdialená recidíva Počet pacientov s príhodou	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p = 0,0008
Úmrtie (príhoda OS) Počet pacientov s príhodou	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p = 0,0182

AC→D = doxorubicín plus cyklofosfamid, po ktorých nasleduje docetaxel; DCarbH = docetaxel, karboplatina and trastuzumab; IS = interval spoľahlivosti

V BCIRG 006 klinickej štúdii pre primárny cieľový ukazovateľ, DFS (prežívanie bez prejavov ochorenia), pomer rizík sa premieta do absolútneho prínosu 3 –ročného prežívania bez prejavov ochorenia 5,8 percentuálnych bodov (86,7 % oproti 80,9 %) v prospech skupiny s AC→DH (trastuzumabom) a 4,6 percentuálnych bodov (85,5 % oproti 80,9 %) v prospech skupiny DCarbH (trastuzumab) v porovnaní s AC → D.

V klinickej štúdii BCIRG 006, 213/1075 pacientov v skupine DCarbH (TCH), 221/1074 pacientov v skupine AC → DH (AC → TH) a 217/1073 v skupine AC → D (AC → T) mali stav výkonnosti podľa Karnofského ≤ 90 (buď 80 alebo 90). V tejto podskupine pacientov nebol zaznamenaný žiaden prínos prežívania bez prejavov ochorenia (DFS) (pomer rizík = 1,16; 95 % IS [0,73; 1,83] v DCarbH (TCH) oproti AC → D (AC → T), pomer rizík 0,97; 95 % IS [0,60; 1,55], v AC → DH (AC → TH) oproti AC → D).

V ďalšej post-hoc exploračnej analýze bola uskutočnená združená analýza súboru údajov z klinických štúdií NSABP B-31/NCCTG N9831* a BCIRG006 spájajúcich DFS príhody a symptomatické srdcové príhody, ktoré sú zhrnuté v tabuľke 11:

Tabuľka 11: Výsledky post-hoc exploračnej analýzy z klinických štúdií NSABP B-31/NCCTG N9831 a BCIRG006 spájajúcich DFS príhody a symptomatické srdcové príhody

	AC→PH (oproti AC→P) (NSABP B-31 a NCCTG N9831)*	**AC→DH (oproti AC→D) (BCIRG 006)**	**DCarbH (oproti AC→D) (BCIRG 006)**
Primárna anlýza účinnosti DFS Pomer rizík (95 % IS) p-hodnota	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
Analýza účinnosti dlhodobého následného sledovania (follow-up)** DFS Pomer rizík (95 % IS)	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 exploračná analýza s DFS a symptomatickými kardiálnymi príhodami Dlhodobé následné sledovanie (follow-up)** Pomer rizík (95 % IS)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: doxorubicín; C: cyklofosfamid; P: paklitaxel; D: docetaxel; Carb: karboplatina; H: trastuzumab
IS = interval spoľahlivosti
* V čase definitívnej analýzy DFS. Medián ďalšieho sledovania bol 1,8 roka u pacientov v skupine AC→P a 2.0 roky u pacientov v skupine AC→PH
** Medián trvania dlhodobého následného sledovania v spojenej analýze klinických štúdií bol u pacientov v skupine AC→PH 8,3 rokov (rozsah 0,1 až 12,1) a 7,9 rokov (rozsah 0,0 až 12,2) v skupine AC→P; medián trvania dlhodobého následného sledovania v štúdii BCIRG006 bol 10,3 rokov v skupine AC→D (rozsah 0,0 - 12,6) aj v skupine DCarbH (rozsah 0,0 - 13,1); a 10,4 rokov (rozsah 0,0 - 12,7) v skupine AC→DH.

Včasný karcinóm prsníka (neoadjuvantná-adjuvantná liečba)

Zatiaľ nie sú dostupné výsledky porovnávajúce účinnosť trastuzumabu podávaného s chemoterapiou v adjuvantnej liečbe s výsledkami získanými v neoadjuvantnej/adjuvantnej liečbe.

V neoadjuvantnej-adjuvantnej liečbe bola štúdia MO16432, multicentrické, randomizované klinické skúšanie, navrhnuté na skúmanie klinickej účinnosti súbežného podávania trastuzumabu s neoadjuvantnou chemoterapiou vrátane antracyklínu aj taxánu, po ktorých nasledovalo adjuvantné podávanie trastuzumabu, až do celkového trvania liečby 1 rok. Do štúdie boli zaradení pacienti s novodiagnostikovaným lokálne pokročilým (štádium III) alebo inflamatórnym VKP. Pacienti s HER2+ nádormi boli randomizovaní tak, aby dostávali buď neoadjuvantnú chemoterapiu súbežne s neoadjuvantnou-adjuvantnou liečbou trastuzumabom alebo samotnú neoadjuvantnú chemoterapiu.

V štúdii MO16432 sa trastuzumab (nasycovacia dávka 8 mg/kg nasledovaná udržiavacou dávkou 6 mg/kg každé 3 týždne) podával súbežne s 10 cyklami neoadjuvantej chemoterapie nasledovne:

- Doxorubicín 60 mg/m^2 a paklitaxel 150 mg/m^2 podávané každé 3 týždne počas 3 cyklov,

po ktorých nasledoval
- Paklitaxel 175 mg/m^2 podávaný každé 3 týždne počas 4 cyklov,

po ktorých nasledovalo
- CMF v 1. a 8. deň každé 4 týždne počas 3 cyklov

po ktorých po operácii nasledovalo
- Podávanie ďalších cyklov adjuvantného trastuzumabu (na dokončenie 1 roka liečby)

Výsledky účinnosti zo štúdie MO16432 sú zhrnuté v tabuľke 12. Medián trvania sledovania v skupine s trastuzumabom bol 3,8 rokov.

Tabuľka 12: Výsledky účinnosti zo štúdie M016432

Parameter	**Chemo + Trastuzumab (n = 115)**	**Len chemo (n = 116)**	
Prežívanie bez príhod Počet pacientov s príhodou	46	59	Pomer rizík (95 % IS) 0.65 (0,44; 0,96) p = 0,0275
Celková patologická kompletná odpoveď* (95 % IS)	40 % (31,0; 49,6)	20.7 % (13,7; 29,2)	p = 0,0014
Celkové prežívanie Počet pacientov s príhodou	22	33	Pomer rizík (95 % IS) 0.59 (0,35; 1,02) p = 0,0555

* definovaná ako žiadny invazívny karcinóm v prsníku a axilárnych uzlinách

Absolútny prínos 13 percentuálnych bodov v prospech skupiny s trastuzumabom bol odhadovaný z hľadiska 3 -ročného prežívania bez príhody (65 % v porovnaní s 52 %).

Metastatický karcinóm žalúdka

Trastuzumab sa skúmal v randomizovanom, otvorenom klinickom skúšaní fázy III ToGA (BO18255) v kombinácii s chemoterapiou oproti chemoterapii samotnej.

Chemoterapia sa podávala takto:

- kapecitabín – 1 000 mg/m^2 perorálne dvakrát denne počas 14 dní každé tri týždne, 6 cyklov (od večera 1. dňa do rána 15. dňa každého cyklu)

alebo
- intravenózne 5-fluóruracil – 800 mg/m^2/deň vo forme kontinuálnej intravenóznej infúzie počas 5 dní, podávanej každé 3 týždne, 6 cyklov (1. až 5. deň každého cyklu).

Každý druh chemoterapie sa podával spolu:

- s cisplatinou – 80 mg/m^2 každé 3 týždne, 6 cyklov v 1. deň každého cyklu.

Výsledky účinnosti z klinickej štúdie BO18225 sú zhrnuté v tabuľke 13:

Tabuľka 13: Výsledky účinnosti z klinickej štúdie BO18225

Parameter	**FP N = 290**	**FP +H N = 294**	**Pomer rizík (95 % IS)**	**p-hodnota**
Celkové prežívanie, medián v mesiacoch	11,1	13,8	0,74 (0,60 - 0,91)	0,0046
Prežívanie bez progresie ochorenia, medián v mesiacoch	5,5	6,7	0,71 (0,59 - 0,85)	0,0002
Čas do progresie ochorenia, medián v mesiacoch	5,6	7,1	0,70 (0,58 - 0,85)	0,0003
Celkový počet odpovedí, %	34,5 %	47,3 %	1,70[a] (1,22; 2,38)	0,0017
Trvanie odpovede, medián v mesiacoch	4,8	6,9	0,54 (0,40 - 0,73)	< 0,0001

FP + H: fluórpyrimidín/cisplatina + Trastuzumab
FP: Fluórpyrimidín/cisplatina
a Pomer pravdepodobnosti

Do klinického skúšania boli zaradení pacienti, ktorí neboli predtým liečení pre HER2-pozitívny inoperabilný lokálne pokročilý alebo rekurentný a/alebo metastatický adenokarcinóm žalúdka alebo gastroezofágového spojenia a neboli vhodní na kuratívnu liečbu. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo celkové prežívanie, ktoré bolo definované ako čas od dátumu randomizácie do dátumu úmrtia z akejkoľvek príčiny. V čase analýzy zomrelo celkovo 349 randomizovaných pacientov: 182 pacientov (62,8 %) v kontrolnej skupine a 167 pacientov (56,8 %) v liečebnej skupine. Väčšina úmrtí súvisela so základným nádorovým ochorením.

Post-hoc analýzy podskupín naznačujú, že pozitívne liečebné účinky sú obmedzené na tumory s vyššou hladinou HER2 proteínu (IHC 2+ /FISH+ alebo IHC 3+). Medián celkového prežívania v skupine s vysokou expresiou receptora HER2 bol 11,8 mesiaca oproti 16 mesiacom, HR 0,65 (95 % IS 0,51 – 0,83) a medián prežívania bez prejavov ochorenia bol 5,5 mesiaca oproti 7,6 mesiaca, HR 0,64 (95 % IS 0,51 − 0,79) pri FP oproti FP + H v tomto poradí. Pri celkovom prežívaní bol HR 0,75 (IS 95 % 0,51 − 1,11) v skupine IHC 2+/FISH+ a v skupine IHC 3+/FISH bol HR 0,58 (IS 95 % 0,41 − 0,81).

V exploratívnej analýze podskupiny, ktorá sa uskutočnila v klinickom skúšaní ToGA (BO18255), sa nezistil zjavný benefit vzhľadom na celkové prežívanie pri pridaní trastuzumabu do liečby pacientom s ECOG PS 2 pri zaradení do štúdie [HR 0,96 (95 % IS 0,51 - 1,79), s nemerateľným ochorením [HR 1,78 (95 % IS 0,87 - 3,66)] a lokálne pokročilým ochorením [HR 1,20 (95 % IS 0,29 - 4,97)].

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim trastuzumab vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre karcinóm prsníka a žalúdka (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika trastuzumabu sa hodnotila analýzou populačného farmakokinetického modelu za použitia skupiny údajov od 1 582 subjektov, vrátane pacientov s HER2 pozitívnym MKP, VKP, MKŽ a iných typov karcinómov a zdravých dobrovoľníkov v 18 klinických skúšaniach fázy I, II a III s trastuzumabom i.v. Dvojkompartmentový model s paralelnou lineárnou a nelineárnou elimináciou z centrálneho kompartmentu popísal profil koncentrácie trastuzumabu v závislosti od času. Pre nelineárnu elimináciu sa celkový klírens zvýšil pri znížených koncentráciách. Z toho dôvodu nemôže byť vyvodená hodnota konštanty biologického polčasu trastuzumabu. $T_{1/2}$ sa znižuje so znižujúcimi sa koncentráciami v rámci dávkovacieho intervalu (pozri Tabuľku 16). Pacienti s MKP a VKP mali podobné farmakokinetické parametre (napr. klírens (CL), objem centrálneho kompartmentu (Vc)

a predpokladané populačné expozície v rovnovážnom stave (C_{min}, C_{max} a AUC). Lineárny klírens pre MKP bol 0,136 l/deň; 0,112 l/deň pre VKP a 0,176 l/deň pre MKŽ. Nelineárne hodnoty parametrov eliminácie pre MKP, VKP a MKŽ pacientov boli 8,81 mg/deň pre maximálnu mieru eliminácie (V_{max}) a 8,92 µg/ml pre konštantu Michaelis-Menten (K_m). Objem centrálnych kompartmentov bol 2,62 l pre pacientov s MKP a VKP a 3,63 l pre pacientov s MKŽ. Vo finálnych populačných FK modeloch boli okrem primárneho typu karcinómu navyše identifikované, ako štatisticky signifikantné kovariáty ovplyvňujúce expozíciu trastuzumabu, telesná hmotnosť, sérová aspartát-aminotransferáza a albumín. Každopádne magnitúda účinku týchto kovariátov na expozíciu trastuzumabu poukazuje na to, že je nepravdepodobné, aby tieto kovariáty mali klinicky významný účinok na koncentrácie trastuzumabu.

Predpokladané populačné FK hodnoty expozície (stredná hodnota s 5. – 95. percentilami) a FK hodnoty parametrov pri klinicky relevantných koncentráciách (C_{max} a C_{min}) pre pacientov s MKP, VKP a MKŽ liečených schváleným dávkovacím režimom raz týždenne (q1w) a raz za tri týždne (q3w) sú zobrazené v Tabuľke 14 (Cyklus 1), Tabuľke 15 (rovnovážny stav), a Tabuľke 16 (FK parametre) nižšie.

Tabuľka 14 Predpokladané populačné FK hodnoty expozície (stredná hodnota s 5. – 95. percentilami) pre trastuzumab i.v. v Cykle 1, dávkovací režim u pacientov s MKP, VKP a MKŽ

Režim	**Primárny typ karcinómu**	**N**	**C_{min} (µg/ml)**	**C_{max} (µg/ml)**	**$AUC_{0-21dní}$ (µg/ml)**
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MKP	805	28,7 (2,9 – 46,3)	182 (134 - 280)	1376 (728 - 1998)
	VKP	390	30,9 (18,7 – 45,5)	176 (127 - 227)	1390 (1039 - 1895)
	MKŽ	274	23.1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 – 225)	1109 (588 – 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MKP	805	37,4 (8,7 – 58,9)	76,5 (49.4 - 114)	1073 (597 – 1584)
	VKP	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1074 (783 - 1502)

Tabuľka 15 Predpokladané populačné FK hodnoty expozície pre rovnovážny stav (stredná hodnota s 5. – 95. percentilami) pre trastuzumab i.v., dávkovací režim u pacientov s MKP, VKP a MKŽ

Režim	**Primárny typ karcinómu**	**N**	**$C_{min,ss}$* (µg/ml)**	**$C_{max,ss}$** (µg/ml)**	**$AUC_{ss,\ 0-21\ dní}$ (µg deň/ml)**	**Čas do rovnovážne-ho stavu*** (týždeň)**
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MKP	805	44,2 (1,8 – 85,4)	179 (123 - 266)	1736 (618 - 2756)	12
	VKP	390	53,8 (28,7 – 85,8)	184 (134 - 247)	1927 (1332 - 2771)	15
	MKŽ	274	32,9 (6,1 – 88,9)	131 (72,5 - 251)	1338 (557 - 2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MKP	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1710 (581 - 2715)	12
	VKP	390	72.6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1893 (1309 - 2734)	14

*$C_{min,ss}$ – C_{min} v rovnovážnom stave
**$C_{max,ss}$ = C_{max} v rovnovážnom stave
*** čas do 90 % rovnovážneho stavu

Tabuľka 16 Predpokladané populačné FK hodnoty pri rovnovážnom stave trastuzumabu i.v. dávkovací režim u pacientov s MKP, VKP a MKŽ

Režim	**Primárny typ karcinómu**	**N**	**Celkové CL rozsah z $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$ (l/deň)**	**Rozsah $t_{1/2}$ z $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$ (deň)**
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MKP	805	0,183 – 0,302	15,1 – 23,3
	VKP	390	0,158 – 0,253	17,5 – 26,6
	MKŽ	274	0,189 – 0,337	12,6 – 20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MKP	805	0,213 – 0,259	17,2 – 20,4
	VKP	390	0,184 – 0,221	19,7 – 23,2

Eliminácia trastuzumabu (washout)
Eliminácia (washout) trastuzumabu sa hodnotila po jeho intravenóznom podaní q1w alebo q3w za použitia FK populačného modelu. Výsledky týchto simulácií naznačujú, že najmenej 95 % pacientov dosiahne koncentrácie <1 µg/ml (približne 3% z predpokladanej populácie $C_{min,ss}$, alebo približne 97 % eliminácie) do 7 mesiacov.

HER2-ECD uvoľnený do obehu
Výskumné analýzy kovariátov s informáciou z podskupiny pacientov naznačujú, že pacienti s vyšším stupňom uvoľneného HER2-ECD dosiahli rýchlejší nelineárny klírens (nižší Km) ($P < 0,001$). Zistila sa súvislosť medzi uvoľneným antigénom a hladinou SGOT/AST, dopad uvoľneného antigénu na klírens môže byť čiastočne vysvetlený hladinami SGOT/AST.

Východiskové hladiny HER2-ECD pozorované u pacientov s MKŽ (metastatický karcinóm žalúdka) boli porovnateľné s hladinami u pacientov s MKP (metastatický karcinóm prsníka) a VKP (včasný karcinóm prsníka), nebol pozorovaný žiaden evidentný dopad na klírens trastuzumabu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách trvajúcich až 6 mesiacov, alebo v teratologických štúdiách reprodukčnej toxicity, štúdiách fertility u žien a v štúdiách zameraných na neskorú gestačnú toxicitu a prestup liečiva cez placentu neboli získané žiadne dôkazy o akútnej toxicite resp. toxicite závislej od opakovaného podávania. Trastuzumab nie je genotoxický.

Neboli vykonané žiadne dlhodobé štúdie na zvieratách na stanovene karcinogénneho potenciálu trastuzumabu, alebo kvôli zisteniu jeho vplyvu na plodnosť samcov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-histidíniumchlorid
L-histidín
Sorbitol (E420)
Makrogol 3350
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
Hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať alebo riediť s inými liekmi, okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Liek sa nesmie riediť roztokom glukózy, pretože dochádza k vyzrážaniu bielkoviny.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka
4 roky

Rekonštituovaný a nariedený roztok
Po rekonštitúcii sterilnou vodou na injekcie bola preukázaná chemická a fyzická stabilita rekonštituovaného roztoku počas 10 dní pri 2 °C – 8 °C. Nepoužitý rekonštituovaný roztok sa má zlikvidovať.

Roztoky Ogivri na intravenóznu infúziu v polyvinylchloridových, polyetylénových alebo polypropylénových vakoch obsahujúcich 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného sú chemicky a fyzikálne stabilné až do 90 dní pri 2 °C – 8 °C a počas 24 hodín pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný roztok a infúzny roztok Ogivri použiť okamžite. Po rekonštitúcii a nariedení je možné liek uchovávať iba za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Ak sa liek nepoužije okamžite, používateľ je zodpovedný za dĺžku a podmienky jeho uchovávania.

Rekonštituovaný roztok nezmrazujte.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2 °C − 8 °C).

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a nariedení lieku, pozri v častiach 6.3 a 6.6.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ogivri 150 mg prášok na infúzny koncentrát

15 ml injekčná liekovka z číreho skla typu I s butylovou gumovou zátkou, potiahnutá fluoro-živicovým filmom obsahujúca 150 mg trastuzumabu.

Každá krabička obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Ogivri 420 mg prášok na infúzny koncentrát

50 ml injekčná liekovka z číreho skla typu I s butylovou gumovou zátkou, potiahnutá fluoro-živicovým filmom obsahujúca 420 mg trastuzumabu.

Každá krabička obsahuje jednu injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Počas rekonštitúcie sa má s Ogivri manipulovať opatrne. Nadmerné spenenie počas rekonštitúcie alebo pretrepávanie rekonštituovaného roztoku Ogivri môže spôsobiť ťažkosti s natiahnutím potrebného množstva Ogivri z injekčnej liekovky.

Ogivri 150 mg prášok na infúzny koncentrát

Je potrebné použiť vhodný aseptický postup. Každá injekčná liekovka Ogivri 150 mg sa rekonštituuje s 7,2 ml sterilnej vody na injekcie (nie je súčasťou balenia). Na rekonštitúciu lieku sa nesmú použiť iné rozpúšťadlá. Tak sa získa 7,4 ml roztoku, ktorý je určený na jednorazové podanie, obsahuje približne 21 mg/ml trastuzumabu, pH roztoku je približne 6,0. 4 % rezerva objemu umožňuje natiahnuť vyznačenú dávku 150 mg z každej injekčnej liekovky.

Ogivri 420 mg prášok na infúzny koncentrát

Každá injekčná liekovka Ogivri 420 mg sa rekonštituuje s 20 ml sterilnej vody na injekcie (nie je súčasťou balenia). Na rekonštitúciu lieku sa nesmú použiť iné rozpúšťadlá. Tak sa získa 21 ml roztoku, ktorý je určený na jednorazové podanie, obsahuje približne 21 mg/ml trastuzumabu, pH roztoku je približne 6,0. 4,8 % rezerva objemu umožňuje natiahnuť vyznačenú dávku 420 mg z každej injekčnej liekovky.

Injekčná liekovka s liekom Ogivri		Objem sterilnej vody na injekcie		Výsledná koncentrácia
150 mg injekčná liekovka	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg injekčná liekovka	+	20 ml	=	21 mg/ml

Návod na rekonštitúciu:

1) Pomocou sterilnej injekčnej striekačky pomaly vstreknite príslušný objem (ako je uvedené vyššie) sterilnej vody na injekcie do injekčnej liekovky obsahujúcej lyofilizovaný prášok Ogivri, prúd sterilnej vody na injekcie nasmerujte na lyofilizovanú hrudku.

2) Pri rekonštitúcii si môžete pomôcť jemným krúživým pohybom injekčnej liekovky. LIEKOVKOU NETRASTE!

Po rekonštitúcii lieku často dochádza k jeho miernemu speneniu. Injekčnú liekovku nechajte voľne stáť približne 5 minút. Rekonštituovaný roztok Ogivri je číry, priehľadný až svetložltý roztok a nesmie obsahovať žiadne viditeľné čiastočky.

Potrebný objem roztoku sa vypočíta:

- na základe začiatočnej dávky 4 mg trastuzumabu/kg telesnej hmotnosti, alebo následnej týždennej dávky 2 mg trastuzumabu/kg telesnej hmotnosti pomocou nasledujúceho vzorca:

$$\textbf{Objem}\ (\text{ml}) = \frac{\textbf{telesná hmotnosť}\ (\text{kg})\ \text{x}\ \textbf{dávka}\ (\textbf{4}\ \text{mg/kg – začiatočná alebo}\ \textbf{2}\ \text{mg/kg udržiavacia})}{\textbf{21}\ (\text{mg/ml, koncentrácia rekonštituovaného roztoku})}$$

- na základe začiatočnej dávky 8 mg trastuzumabu/kg telesnej hmotnosti, alebo následnej dávky 6 mg/kg telesnej hmotnosti podanej každé 3 týždne pomocou nasledujúceho vzorca:

$$\textbf{Objem}\ (\text{ml}) = \frac{\textbf{telesná hmotnosť}\ (\text{kg})\ \text{x}\ \textbf{dávka}\ (\textbf{8}\ \text{mg/kg – začiatočná alebo}\ \textbf{6}\ \text{mg/kg udržiavacia})}{\textbf{21}\ (\text{mg/ml, koncentrácia rekonštituovaného roztoku})}$$

Príslušné množstvo roztoku je potrebné natiahnuť z injekčnej liekovky za použitia sterilnej ihly a injekčnej striekačky a pridať do infúzneho vaku obsahujúceho 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Nepoužívajte roztoky obsahujúce glukózu (pozri časť 6.2). Kvôli premiešaniu je potrebné vak jemne prevracať, aby nedošlo k speneniu jeho obsahu. Po príprave sa má infúzia okamžite podať. Ak sa liek zriedi za aseptických podmienok, môže sa uchovávať až do 90 dní pri 2 °C – 8 °C a počas 24 hodín pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahujú nejaké čiastočky a či nedošlo k zmene sfarbenia.

Ogivri je určený iba na jednorazové použitie, pretože neobsahuje žiadne konzervačné látky.

Medzi Ogivri a polyvinylchloridovými, polyetylénovými alebo polypropylénovými vakmi sa nepozorovali žiadne inkompatibility.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. decembra 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie: 4. augusta 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Ogivri 150 mg prášok na infúzny koncentrát

trastuzumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 150 mg trastuzumabu.
Po rekonštitúcii obsahuje 1 ml koncentrátu 21 mg trastuzumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

L-histidíniumchlorid, L-histidín, sorbitol (E420), makrogol 3350, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Po rekonštitúcii a následnom riedení určené iba na intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1341/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Ogivri 150 mg prášok na koncentrát

trastuzumab

Len na i.v. použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Ogivri 420 mg prášok na infúzny koncentrát

trastuzumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 420 mg trastuzumabu.
Po rekonštitúcii obsahuje 1 ml koncentrátu 21 mg trastuzumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

L-histidíniumchlorid, L-histidín, sorbitol (E420), makrogol 3350, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Po rekonštitúcii a následnom riedení určené iba na intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1341/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Ogivri 420 mg prášok na koncentrát

trastuzumab

Len na i.v. použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Ogivri 150 mg prášok na infúzny koncentrát
Ogivri 420 mg prášok na infúzny koncentrát
trastuzumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Ogivri a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Ogivri
3. Ako sa Ogivri podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ogivri
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ogivri a na čo sa používa

Ogivri obsahuje liečivo trastuzumab, čo je monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sa prichytávajú na určité bielkoviny alebo na antigény. Trastuzumab je vyvinutý tak, aby sa viazal selektívne na antigén, ktorý sa nazýva receptor ľudského epidermálneho rastového faktora 2 (HER2). HER2 sa nachádza vo veľkom množstve na povrchu niektorých rakovinových buniek, kde stimuluje ich rast. Keď sa Ogivri naviaže na HER2, zastavuje rast takýchto buniek a spôsobuje ich odumieranie.

Váš lekár vám môže predpísať Ogivri na liečbu karcinómu prsníka a žalúdka v prípade, že:
- máte včasný karcinóm prsníka s vysokou hladinou proteínu nazývaného HER2.
- máte metastatický karcinóm prsníka (rakovinu prsníka, ktorá sa rozšírila mimo pôvodného ložiska nádoru) s vysokou hladinou HER2. Ogivri je možné predpísať v kombinácii s chemoterapeutickými liekmi paklitaxelom alebo docetaxelom ako prvú liečbu metastatického karcinómu prsníka alebo ho možno predpísať samostatne, ak sa iné druhy liečby ukázali neúčinné. Používa sa aj v kombinácii s liekmi, ktoré sa volajú inhibítory aromatázy u pacientov s vysokou hladinou HER2 a s pozitivitou hormonálneho receptora pri metastatickom karcinóme prsníka (karcinóme, ktorý je citlivý na prítomnosť ženských pohlavných hormónov).
- máte metastatický karcinóm žalúdka s vysokou hladinou HER2 − Ogivri sa kombinuje s inými liekmi proti rakovine kapecitabínom alebo 5-fluóruracilom a cisplatinou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Ogivri

Nepoužívajte Ogivri :
- ak ste alergický na trastuzumab, myšie bielkoviny alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte závažné ťažkosti s dýchaním v pokoji z dôvodu nádorového ochorenia alebo ak potrebujete podpornú kyslíkovú liečbu.

Upozornenia a opatrenia
Lekár bude starostlivo dozerať na vašu liečbu.

Kontrola srdca
Liečba liekom Ogivri samotným alebo v kombinácii s taxánmi môže ovplyvniť činnosť srdca, zvlášť ak ste niekedy užívali antracyklíny (taxány a antracyklíny sú dva ďalšie druhy liekov používaných na liečbu rakoviny).
Účinky môžu byť mierne až závažné a môžu spôsobiť úmrtie. Z tohto dôvodu bude funkcia vášho srdca skontrolovaná pred liečbou liekom Ogivri, v priebehu liečby (každé tri mesiace) a po liečbe (do dvoch až piatich rokov). V prípade, že by u vás došlo k akýmkoľvek prejavom srdcového zlyhania (nedostatočné čerpanie krvi srdcom), funkcia vášho srdca môže byť kontrolovaná častejšie (každých šesť až osem týždňov), je možné, že vám predpíšu liečbu na srdcové zlyhanie, alebo je možné, že liečbu liekom Ogivri budete musieť ukončiť.

Povedzte lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre predtým, ako vám podajú Ogivri, ak:

- ste mali zlyhanie srdca, ochorenie koronárnych tepien, poškodenie srdcových chlopní (srdcový šelest), vysoký krvný tlak, užívali ste nejaký liek na vysoký krvný tlak alebo práve užívate nejaký liek na vysoký krvný tlak.

- ste používali alebo v súčasnosti používate liek nazývaný doxorubicín alebo epirubicín (lieky používané na liečbu rakoviny). Tieto lieky (alebo akékoľvek ďalšie antracyklíny) môžu pri liečbe liekom Ogivri poškodiť srdcový sval a zvýšiť riziko srdcových komplikácií.

- trpíte dýchavičnosťou, zvlášť ak v súčasnosti užívate taxány. Ogivri môže vyvolávať ťažkosti s dýchaním, najmä pri prvom podaní. Stav môže byť závažnejší, ak máte už teraz ťažkosti s dýchaním. Vo veľmi zriedkavých prípadoch došlo k úmrtiu pacientov, ktorí už pred začiatkom liečby liekom Ogivri mali závažné ťažkosti s dýchaním.

- ste sa niekedy liečili na iný druh rakoviny.

Ak dostávate Ogivri spolu s inými liekmi na liečbu rakoviny, napríklad s paklitaxelom, docetaxelom, inhibítorom aromatázy, kapecitabínom, 5-fluóruracilom alebo cisplatinou, prečítajte si aj písomné informácie pre používateľa pre tieto lieky.

Deti a dospievajúci
Liečba liekom Ogivri sa u osôb mladších ako 18 rokov neodporúča.

Iné lieky a Ogivri
Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Môže trvať až 7 mesiacov, kým sa Ogivri vylúči z organizmu. Preto ak začnete akúkoľvek novú liečbu do 7 mesiacov, po ukončení podávania Ogivri upozornite svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, že ste sa liečili týmto liekom.

Tehotenstvo a dojčenie
Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete používať tento liek.

<u>Tehotenstvo</u>

- Počas liečby Ogivri a ešte 7 mesiacov po ukončení liečby musíte používať účinnú antikoncepciu.
- Váš lekár vás bude informovať o rizikách a prínosoch užívania lieku Ogivri v priebehu tehotenstva. V zriedkavých prípadoch došlo u tehotných žien liečených trastuzumabom k úbytku (plodovej) vody, ktorá v maternici obklopuje dieťa. Tento stav môže byť škodlivý pre vaše dieťa v maternici a je spojený s nie úplne vyvinutými pľúcami, čo môže viesť k úmrtiu plodu.

Dojčenie

Počas liečby liekom Ogivri a ešte 7 mesiacov po poslednej dávke Ogivri nedojčite dieťa lebo tento liek sa môže dostať do organizmu vášho dieťaťa prostredníctvom materského mlieka. Predtým, ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Ogivri môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak sa u vás počas liečby objavia príznaky, ako je závrat, ospalosť, triaška alebo horúčka, nesmiete viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, kým tieto príznaky nevymiznú.

Ogivri obsahuje sorbitol (E420) a sodík
Ogivri 150 mg prášok na infúzny koncentrát
Tento liek obsahuje 115,2 mg sorbitolu v každej injekčnej liekovke.

Ogivri 420 mg prášok na infúzny koncentrát
Tento liek obsahuje 322,6 mg sorbitolu v každej injekčnej liekovke.

Sorbitol je zdrojom fruktózy. Ak máte dedičnú neznášanlivosť fruktózy (skratka HFI, z anglického hereditary fructose intolerance), zriedkavé genetické ochorenie, nesmiete dostať tento liek. Pacienti s HFI nevedia rozložiť (spracovať) fruktózu, čo môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky.
Ak máte HFI alebo ak už nemôžete prijímať sladké jedlá alebo nápoje, pretože pocitujete nevoľnosť, vraciate alebo máte nepríjemné pocity ako napríklad nafukovanie, žaludočné kŕče, alebo hnačku, musíte to oznámiť svojmu lekárovi, predtým ako dostanete tento liek.

Ogivri obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa Ogivri podáva

Pred začiatkom liečby lekár v nádore stanoví množstvo HER2. Len pacienti s vysokými hodnotami HER2 budú dostávať liečbu liekom Ogivri. Ogivri môže podávať len lekár alebo zdravotná sestra. Lekár vám predpíše dávkovanie a liečebný režim, ktorý je pre vás vhodný. Dávkovanie lieku Ogivri závisí od vašej telesnej hmotnosti.

Prvá dávka sa podáva v trvaní 90 minút; počas podávania budete pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka pre prípad, že by sa vyskytli akékoľvek vedľajšie účinky. Ak sa začiatočná dávka znáša dobre, nasledujúce sa môžu podávať počas 30 minút (pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia“). Počet infúzií, ktoré dostanete, bude závisieť od toho, ako budete odpovedať na liečbu. Váš lekár sa s vami o tom porozpráva.

Ogivri sa podáva infúziou do žily (intravenózna infúzia, kvapkaním), táto lieková forma na intravenózne použitie nie je určená na subkutánne podanie (podkožné podanie) a podáva sa iba intravenóznou infúziou.

Pri včasnom karcinóme prsníka, metastatickom karcinóme prsníka a metastatickom karcinóme žalúdka sa Ogivri podáva každé 3 týždne. Pri metastatickom karcinóme prsníka sa Ogivri môže podávať aj jedenkrát týždenne.

Aby sa predišlo chybám v medikácii, je dôležité skontrolovať označenie na injekčných liekovkách, aby sa zabezpečilo, že liek, ktorý sa pripravuje a podáva je Ogivri (trastuzumab) a nie iný liek obsahujúci trastuzumab (napr. trastuzumab emtanzin alebo trastuzumab deruxtekan).

Ak prestanete používať Ogivri
Neprestaňte používať tento liek bez predchádzajúcej konzultácie so svojím lekárom. Všetky dávky sa majú užívať v správnom čase každý týždeň alebo každé tri týždne (závisí na vašom režime dávkovania). Tak bude liek pôsobiť čo najúčinnejšie.

Môže trvať až 7 mesiacov, kým sa Ogivri vylúči z tela. Preto sa váš lekár môže rozhodnúť, že vám bude naďalej kontrolovať funkciu srdca aj po ukončení liečby.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré z týchto vedľajšch účinkov môžu byť závažné a môžu viesť k hospitalizácii pacienta.

Počas infúzie lieku Ogivri sa môže objaviť triaška, horúčka a ďalšie príznaky podobné chrípke. Uvedené účinky sú veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb).
Ďalšie príznaky v súvislosti s podaním infúzie sú: nevoľnosť (nauzea), vracanie, bolesť, zvýšené svalové napätie a tras, bolesť hlavy, závraty, poruchy dýchania, zvýšenie alebo zníženie krvného tlaku, poruchy srdcového rytmu (palpitácie, búšenie srdca alebo nepravidelný tep), opuch tváre a pier, vyrážka a pocit únavy. Niektoré z týchto príznakov môžu byť závažné, u niekoľkých pacientov došlo i k úmrtiu (pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia“).

K uvedeným účinkom dochádza prevažne pri prvej intravenóznej infúzii („kvapkaní” do žily) a v priebehu prvých pár hodín od začiatku podávania infúzie. Prejavy sú zvyčajne prechodné. Počas infúzie a najmenej 6 hodín od začiatku prvej infúzie a 2 hodiny od začiatku nasledujúcich infúzií budete pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka. Ak dôjde k niektorej reakcii, zdravotnícky pracovník spomalí alebo ukončí podávanie infúzie a môže vám podať lieky na potlačenie vedľajších účinkov. Po úprave príznakov je možné v podávaní infúzie pokračovať.

Občas sa stáva, že príznaky sa začnú prejavovať neskôr ako po 6 hodinách od začiatku podávania infúzie. Ak sa vám to stane, ihneď vyhľadajte lekára. Niekedy sa príznaky zmiernia a neskôr opäť zhoršia.

Závažné vedľajšie účinky
Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré priamo nesúvisia s infúziou, sa môžu objaviť kedykoľvek v priebehu liečby liekom Ogivri. **Ihneď povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:**

- Niekedy sa v priebehu liečby a príležitostne aj po ukončení liečby môžu vyskytnúť srdcové ťažkosti a môžu byť závažné. Patrí medzi ne oslabenie srdcového svalu, ktoré môže viesť k zlyhaniu srdca, zápalu výstelky okolo srdca a poruchy srdcového rytmu. Môže to vyvolávať také príznaky ako dýchacie ťažkosti (vrátane ťažkostí objavujúcich sa v noci), kašeľ, zadržiavanie tekutín (opuchy) v nohách alebo rukách, palpitácie (búšenie srdca alebo nepravidelný tep) (pozri „Kontrola srdca“ v časťi 2).

Lekár vám bude počas liečby a po nej pravidelne kontrolovať srdcovú činnosť, avšak, ak si všimnete ktorýkoľvek z vyššie spomínaných príznakov, ihneď to oznámte lekárovi.

- Syndróm rozpadu tumoru (zoskupenie metabolických komplikácii vyskytujúcich sa po protirakovinovej liečbe, charakterizované vysokými hladinami draslíka a fosforečnanu v krvi a nízkou hladinou vápnika v krvi). Príznaky môžu zahŕňať problémy s obličkami (slabosť, dýchavičnosť, únava a zmätenosť), problémy so srdcom (búšenie srdca alebo zrýchlený alebo spomalený tep), záchvaty, vracanie alebo hnačku a tŕpnutie v ústach, rukách alebo nohách.

Ak budete mať niektorý z vyššie uvedených príznakov keď ukončíte liečbu liekom Ogivri, navštívte svojho lekára a povedzte mu, že ste boli predtým liečený liekom Ogivri.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):
- infekcie
- hnačka
- zápcha
- pálenie záhy (dyspepsia)
- únava
- kožné vyrážky
- bolesť na hrudi
- bolesť brucha (žalúdka)
- bolesť kĺbov
- nízky počet červených a bielych krviniek (ktoré pomáhajú bojovať s infekciou) občas s horúčkou
- bolesť svalov
- konjunktivitída ((zápal očných spojoviek) výtok z očí a svrbenie očí s tvorbou chrást na očných viečkach)
- slzenie očí
- krvácanie z nosa
- výtok z nosa (nádcha)
- vypadávanie vlasov
- triaška
- návaly horúčavy
- závrat
- ochorenie nechtov
- úbytok telesnej hmotnosti
- nechutenstvo
- nespavosť (insomnia)
- zmenené vnímanie chuti
- nízky počet krvných doštičiek
- modriny
- necitlivosť alebo mravčenie v prstoch na rukách a nohách, ktoré sa príležitostne môže rozšíriť do zvyšku končatiny
- začervenanie, opuch alebo ranky v ústach a/alebo v hrdle
- bolesť, opuch, začervenanie alebo mravčenie na rukách a/alebo nohách
- dýchavičnosť
- bolesť hlavy
- kašeľ
- vracanie
- nevoľnosť (nutkanie na vracanie)

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):
- alergické reakcie
- sucho v ústach a suchá koža
- infekcie hrdla
- suché oči
- infekcie močového mechúra a kože
- potenie
- pocit slabosti a choroby
- zápal prsníka
- úzkosť
- zápal pečene

- depresia
- poruchy obličiek
- zvýšené svalové napätie alebo tenzia (hypertónia)
- astma
- infekcia pľúc
- bolesť v rukách a/alebo v nohách
- poruchy funkcie pľúc
- svrbivá vyrážka
- bolesť chrbta
- ospanlivosť (somnolencia)
- bolesť šije
- hemoroidy (opuch krvných ciev v okoli konečníka)
- bolesť kostí
- svrbenie
- akné
- kŕče v nohách

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):
- hluchota
- hrboľatá vyrážka
- sipot (ťažké dýchanie)
- zápal alebo zjazvenie pľúc

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):
- žltačka (zožltnutie pokožky a očných bielok)
- anafylaktické reakcie (závažná náhla alergická reakcia s príznakmi ako je vyrážka, svrbenie kože, ťažkosti s dýchaním alebo pocit závratu alebo slabosti)

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou (častosť nemožno odhadnúť z dostupných údajov):
- nezvyčajná alebo zhoršená zrážanlivosť krvi
- vysoké hladiny draslíka
- opuch alebo krvácanie očného pozadia
- šok (nebezpečné zníženie krvného tlaku spôsobujúce príznaky ako rýchle, plytké dýchanie, studená, vlhká koža, rýchly, slabý pulz, závraty, slabosť a mdloby)
- nepravidelnosti srdcového rytmu
- dychová tieseň
- zlyhanie dýchania
- náhle hromadenie tekutiny v pľúcach
- náhle zúženie dýchacích ciest
- veľmi nízke hladiny kyslíka v krvi
- ťažkosti s dýchaním v ležiacej polohe
- porucha funkcie pečene
- opuch tváre, pier a hrdla
- zlyhanie funkcie obličiek
- nezvyčajne nízka hladina tekutiny okolo plodu v maternici
- nedostatočný vývin pľúc plodu v maternici
- nedostatočný vývin obličiek plodu v maternici

Niektoré z týchto vedľajších účinkov, ktoré sa u vás môžu vyskytnúť, môžu byť spôsobené rakovinou prsníka. Ak dostávate Ogivri v kombinácii s chemoterapiou, niektoré môže vyvolávať chemoterapia.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené

v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ogivri

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na štítku injekčnej liekovky po skratke EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Infúzne roztoky sa majú použiť ihneď po nariedení. Ogivri nepoužite, ak pred podaním spozorujete v roztoku akékoľvek čiastočky alebo zmenu jeho zafarbenia.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ogivri obsahuje

- Liečivo je trastuzumab. Jedna injekčná liekovka obsahuje buď;
  - 150 mg trastuzumabu, ktorý sa má rozpustiť v 7,2 ml vody na injekcie, alebo
  - 420 mg trastuzumabu, ktorý sa má rozpustiť v 20 ml vody na injekcie.
- Výsledný roztok obsahuje približne 21 mg/ml trastuzumabu.
- Ďalšie zložky sú L-histidíniumchlorid, L-histidín, sorbitol (E420 [pozri časť 2 „Ogivri obsahuje sorbitol (E420) a sodík“]), makrogol 3350, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný (na úpravu pH).

Ako vyzerá Ogivri a obsah balenia

Ogivri je prášok na infúzny koncentrát určený na intravenóznu infúziu, ktorý sa dodáva v sklenenej injekčnej liekovke s gumovou zátkou s obsahom buď 150 mg alebo 420 mg trastuzumabu. Prášok je v peletách bielej až svetložltej farby. Jedna škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku s práškom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Írsko
D13 R20R

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

България
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 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 Ι.Κ.Ε
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

Lietuva
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg
Biocon Biologics France S.A.S
Tél/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

Ísland
Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 8004316

Italia
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland
Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige
Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu/.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov

Aby sa predišlo chybám v medikácii, je dôležité skontrolovať označenie na injekčných liekovkách, aby sa zabezpečilo, že liek, ktorý sa pripravuje a podáva je Ogivri (trastuzumab) a nie iný liek obsahujúci trastuzumab (napr. trastuzumab emtanzin alebo trastuzumab deruxtekan).

Tento liek sa vždy musí uchovávať v uzavretom pôvodnom balení a v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C. Injekčná liekovka Ogivri rekonštituovaná sterilnou vodou na injekcie (nie je súčasťou balenia) si pri teplote 2 °C – 8 °C uchováva stabilitu počas 10 dní od nariedenia, pričom sa nesmie zmrazovať.

Počas rekonštitúcie sa má s Ogivri manipulovať opatrne. Nadmerné spenenie počas rekonštitúcie alebo pretrepávanie rekonštituovaného roztoku Ogivri môže spôsobiť ťažkosti s natiahnutím potrebného množstva Ogivri z injekčnej liekovky.

Ogivri 150 mg prášok na infúzny koncentrát
Je potrebné použiť vhodný aseptický postup. Každá injekčná liekovka Ogivri 150 mg sa rekonštituuje so 7,2 ml sterilnej vody na injekcie (nie je súčasťou balenia). Na rekonštitúciu lieku sa nesmú použiť iné rozpúšťadlá. Tak sa získa 7,4 ml roztoku, ktorý je určený na jednorazové podanie, obsahuje približne 21 mg/ml trastuzumabu. 4 % rezerva objemu umožňuje natiahnuť vyznačenú dávku 150 mg z každej injekčnej liekovky.

Ogivri 420 mg prášok na infúzny koncentrát
Je potrebné použiť vhodný aseptický postup. Každá injekčná liekovka Ogivri 420 mg sa rekonštituuje s 20 ml sterilnej vody na injekcie (nie je súčasťou balenia). Na rekonštitúciu lieku sa nesmú použiť iné rozpúšťadlá. Tak sa získa 21 ml roztoku, ktorý je určený na jednorazové podanie, obsahuje približne 21 mg/ml trastuzumabu. 4,8 % rezerva objemu umožňuje natiahnuť vyznačenú dávku 420 mg z každej injekčnej liekovky.

Injekčná liekovka s liekom Ogivri		Objem sterilnej vody na injekcie		Výsledná koncentrácia
150 mg injekčná liekovka	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg injekčná liekovka	+	20 ml	=	21 mg/ml

Návod na rekonštitúciu

1) Pomocou sterilnej injekčnej striekačky pomaly vstreknite príslušný objem (ako je uvedené vyššie) sterilnej vody na injekcie do injekčnej liekovky obsahujúcej lyofilizovaný prášok Ogivri, prúd sterilnej vody na injekcie nasmerujte na lyofilizovanú hrudku.

2) Pri rekonštitúcii si môžete pomôcť jemným krúživým pohybom injekčnej liekovky. LIEKOVKOU NETRASTE!

Po rekonštitúcii lieku často dochádza k jeho miernemu speneniu. Injekčnú liekovku nechajte voľne stáť približne 5 minút. Rekonštituovaný roztok Ogivri je číry, priehľadný až svetložltý roztok a nesmie obsahovať žiadne viditeľné čiastočky.

Potrebný objem roztoku sa vypočíta:

- na základe začiatočnej dávky 4 mg trastuzumabu/kg telesnej hmotnosti, alebo následnej týždennej dávky 2 mg trastuzumabu/kg telesnej hmotnosti pomocou nasledujúceho vzorca:

Objem (ml) = **telesná hmotnosť** (kg) x **dávka** (**4** mg/kg – začiatočná alebo **2** mg/kg - udržiavacia)
21 (mg/ml, koncentrácia rekonštituovaného roztoku)

- na základe začiatočnej dávky 8 mg trastuzumabu/kg telesnej hmotnosti, alebo následnej dávky 6 mg/kg telesnej hmotnosti podanej každé 3 týždne pomocou nasledujúceho vzorca:

Objem (ml) = **telesná hmotnosť** (kg) x **dávka** (**8** mg/kg – začiatočná alebo **6** mg/kg - udržiavacia)
21 (mg/ml, koncentrácia rekonštituovaného roztoku)

Príslušné množstvo roztoku je potrebné natiahnuť z injekčnej liekovky za použitia sterilnej ihly a injekčnej striekačky a pridať do infúzneho vaku z polyvinylchloridu, polyetylénu alebo polypropylénu obsahujúceho 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Nepoužívajte roztoky obsahujúce glukózu. Kvôli premiešaniu je potrebné vak jemne prevracať, aby nedošlo k speneniu jeho obsahu. Pred podaním sa parenterálne roztoky majú vizuálne skontrolovať, či neobsahujú nejaké čiastočky a či nedošlo k zmene sfarbenia. Po príprave sa má infúzia okamžite podať. Ak sa liek zriedi za aseptických podmienok, môže sa uchovávať až do 90 dní pri 2 °C – 8 °C a počas 24 hodín pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.