

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ogivri 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
Ogivri 420 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Ogivri 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje trastuzumabum 150 mg, humanizované IgG1 monoklonální protilátky, která je produkována buněčnou suspenzí kulturou savčích buněk (z ovarií čínského křečička) a purifikována pomocí afinitní a iontově výměnné chromatografie, včetně specifického procesu inaktivace a odstranění virů.

### Ogivri 420 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje trastuzumabum 420 mg, humanizovanou IgG1 monoklonální protilátku, která je produkována buněčnou suspenzí kulturou savčích buněk (z ovarií čínského křečička) a purifikována pomocí afinitní a iontově výměnné chromatografie, včetně specifického procesu inaktivace a odstranění virů.

Rekonstituovaný roztok přípravku Ogivri obsahuje trastuzumabum 21 mg/ml.

### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička 150 mg obsahuje 115,2 mg sorbitolu (E420).  
Jedna injekční lahvička 420 mg obsahuje 322,6 mg sorbitolu (E420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).

Bílý až světle žlutý lyofilizovaný prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Karcinom prsu

#### Metastazující karcinom prsu

Přípravek Ogivri je indikován k léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu:

- v monoterapii k léčbě pacientů, kteří byli pro své metastazující nádorové onemocnění již léčeni nejméně 2 chemoterapeutickými režimy. Předchozí chemoterapie přitom musela zahrnovat antracyklin a taxan, s výjimkou pacientů, pro které jsou tyto látky nevhodné. U pacientů

s pozitivním testem na hormonální receptory muselo rovněž dojít k selhání předchozí hormonální léčby, s výjimkou pacientů, pro které je hormonální léčba nevhodná.

- v kombinaci s paklitaxelem k léčbě pacientů, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastazujícího nádorového onemocnění a pro něž léčba antracyklinem není vhodná.
- v kombinaci s docetaxelem k léčbě pacientů, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastazujícího nádorového onemocnění.
- v kombinaci s inhibítorem aromatázy k léčbě postmenopauzálních pacientek s metastazujícím karcinomem prsu s pozitivitou hormonálních receptorů, dosud neléčených trastuzumabem.

### Časný karcinom prsu

Přípravek Ogivri je indikován k léčbě dospělých pacientů s HER2 pozitivním časným karcinomem prsu:

- po chirurgickém zákroku, chemoterapii (neoadjuvantní nebo adjuvantní) a radioterapii (pokud je to relevantní) (viz bod 5.1).
- po adjuvantní chemoterapii s doxorubicinem a cyklofosfamidem v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem.
- v kombinaci s adjuvantní chemoterapií obsahující docetaxel a karboplatinu.
- v kombinaci s neoadjuvantní chemoterapií s následným podáním přípravku Ogivri v adjuvantní léčbě při lokálně pokročilém onemocnění (včetně inflamatorního) nebo u nádorů > 2 cm v průměru (viz body 4.4 a 5.1).

Přípravek Ogivri má být podáván pouze pacientům s metastazujícím nebo časným karcinomem prsu, jejichž nádory mají buď nadměrnou expresi HER2 nebo vykazují amplifikaci genu HER2, stanovenou přesnou a ověřenou metodou (viz body 4.4 a bod 5.1).

### Metastazující karcinom žaludku

Přípravek Ogivri v kombinaci s kapecitabinem nebo fluoruracilem a cisplatinou je indikován k léčbě dospělých pacientů s HER2 pozitivním metastazujícím adenokarcinomem žaludku nebo gastroesofageálního spojení, kteří dosud nebyli léčeni pro metastazující onemocnění.

Ogivri má být podáván pouze pacientům s metastazujícím nádorovým onemocněním žaludku, jejichž nádory mají nadměrnou expresi HER2 definovanou jako IHC 2+ a potvrzenou pozitivním výsledkem SISH nebo FISH nebo IHC 3+ výsledkem. Je třeba použít přesné a ověřené analyzační metody (viz body 4.4 a bod 5.1).

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

Před zahájením léčby je nezbytné provést testování HER2 (viz body 4.4 a bod 5.1). Léčba trastuzumabem má být zahájena pouze lékařem, který má dostatečné zkušenosti s podáváním cytotoxické chemoterapie (viz bod 4.4), přípravek má podávat pouze zdravotnický pracovník.

Přípravek Ogivri pro intravenózní podání není určený k subkutánnímu podání a má být podáván pouze intravenózní infuzí.

Je-li nutná alternativní cesta podání, je třeba použít jiné přípravky obsahující trastuzumab, které takový způsob umožňují.

Aby nedošlo k záměně, je důležité zkontrolovat štítek injekční lahvičky a ujistit se, že připravovaný a podávaný přípravek je Ogivri (trastuzumab) a nikoliv jiný přípravek obsahující trastuzumab ( např. trastuzumab emtansin nebo trastuzumab deruxtecan).

## Dávkování

### Metastazující karcinom prsu

#### *Třítýdenní režim*

Doporučená úvodní nasycovací dávka je 8 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka je 6 mg/kg tělesné hmotnosti v intervalu 3 týdny, zahajuje se tři týdny po podání nasycovací dávky.

#### *Týdenní režim*

Doporučená úvodní nasycovací dávka trastuzumabu je 4 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka trastuzumabu je 2 mg/kg tělesné hmotnosti 1x za týden, zahajuje se jeden týden po podání nasycovací dávky.

#### *Podávání v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem*

V pivotních studiích (H0648g, M77001) byl paklitaxel nebo docetaxel podáván jeden den po první dávce trastuzumabu (informace o dávkování – viz Souhrn údajů o přípravku (SmPC) pro paklitaxel nebo docetaxel) a okamžitě po následných dávkách trastuzumabu, pokud byla předchozí dávka trastuzumabu dobře tolerována.

#### *Podávání v kombinaci s inhibítorem aromatázy*

V pivotní studii (BO16216) byly trastuzumab a anastrozol podávány od prvního dne. Nebyla stanovena žádná omezení týkající se vzájemného načasování podání trastuzumabu a anastrozolu (dávkování viz SmPC pro anastrozol nebo další inhibitory aromatázy).

### Časný karcinom prsu

#### *Třítýdenní a týdenní režim*

V třítýdenním režimu je doporučená úvodní nasycovací dávka trastuzumabu 8 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka trastuzumabu je 6 mg/kg tělesné hmotnosti v intervalu 3 týdny, zahajuje se tři týdny po podání nasycovací dávky.

V týdenním režimu (úvodní nasycovací dávka 4 mg/kg následovaná dávkou 2 mg/kg každý týden) souběžně s paklitaxelem po chemoterapii s doxorubicinem a cyklofosfamidem.

Dávkování kombinovaných režimů chemoterapie viz bod 5.1.

### Metastazující karcinom žaludku

#### *Třítýdenní režim*

Doporučená úvodní nasycovací dávka je 8 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená udržovací dávka je 6 mg/kg tělesné hmotnosti v intervalu 3 týdny, zahajuje se tři týdny po podání nasycovací dávky.

## Karcinom prsu a karcinom žaludku

### *Délka léčby*

Pacienti s metastazujícím karcinomem prsu nebo s metastazujícím karcinomem žaludku mají být léčeni trastuzumabem do progrese onemocnění. Pacienti s časným karcinomem prsu mají být léčeni trastuzumabem po dobu 1 roku nebo do rekurence onemocnění, pokud k rekurenci dojde dříve; u časného karcinomu prsu není doporučeno prodlužování léčby po dobu delší než 1 rok (viz bod 5.1).

### *Snížení dávky*

V průběhu klinických studií nebylo prováděno žádné snižování dávky trastuzumabu. Léčba může pokračovat v průběhu období reverzibilní, chemoterapií navozené myelosuprese, avšak v takovém případě je nutné pacienty pečlivě sledovat, zda se u nich nerozvíjejí komplikace neutropenie.

Informace týkající se snižování dávek nebo dočasného přerušování podávání paklitaxelu, docetaxelu nebo inhibitoru aromátázy jsou uvedeny v SmPC příslušného přípravku.

Pokud procento ejekční frakce levé komory (LVEF) poklesne o  $\geq 10$  procentních bodů od vstupního vyšetření A pod hodnotu 50 %, léčba má být pozastavena a vyšetření LVEF opakováno v průběhu přibližně 3 týdnů. Pokud nedojde ke zlepšení LVEF nebo pokud hodnoty dále klesají nebo pokud se objeví příznaky městnavého srdečního selhání, má být důrazně zvažováno ukončení léčby trastuzumabem, pokud u konkrétního pacienta přínosy nepřevyšují rizika. Všichni takoví pacienti mají být odesláni ke kardiologovi a dále sledováni.

#### *Vynechání dávek*

Jestliže pacient vynechal dávku přípravku trastuzumabu a od vynechané dávky uplyne jeden týden nebo méně než jeden týden, má být co nejdříve podána obvyklá udržovací dávka (2 mg/kg v týdenním režimu; 6 mg/kg v třítýdenním režimu). Nevyčkávejte do dalšího plánovaného cyklu. Následné udržovací dávky mají být podávány v odstupu 7 dní v týdenním režimu nebo 21 dní v třítýdenním režimu.

Pokud pacient vynechal dávku trastuzumabu a od vynechané dávky uplyne více než jeden týden, má být podána co nejdříve znovu nasycovací dávka (4 mg/kg v týdenním režimu; 8 mg/kg v třítýdenním režimu) trvající přibližně 90 minut. Následné udržovací dávky trastuzumabu (2 mg/kg v týdenním režimu; 6 mg/kg v třítýdenním režimu) mají být podávány v odstupu 7 dní v týdenním režimu nebo 21 dní v třítýdenním režimu.

#### *Zvláštní populace*

Studie zaměřené speciálně na posouzení farmakokinetiky u starších pacientů nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyly prováděny. Farmakokinetické populační analýzy neprokázaly vliv věku a poruchy funkce ledvin na distribuci a vylučování trastuzumabu.

#### *Pediatriká populace*

Použití trastuzumabu u pediatriké populace není relevantní..

#### Způsob podání

Nasycovací dávka trastuzumabu se má podávat formou intravenózní infuze trvající 90 minut. Nepodávejte jako intravenózní injekci nebo bolus. Intravenózní infuze trastuzumabu má být podávána zdravotníky, kteří dokáží řešit případnou anafylaxi, a má být dostupné záchranné vybavení. Pacienti musí být sledováni alespoň šest hodin po zahájení první infuze a dvě hodiny po zahájení následných infuzí s ohledem na možnost vzniku horečky, třesavky nebo dalších příznaků spojených s podáváním infuze (viz body 4.4 a bod 4.8). Přerušování nebo zpomalení infuze může napomoci při zvládnutí takových symptomů. Po ústupu příznaků může být infuze znovu zahájena.

Pokud je úvodní nasycovací dávka dobře tolerována, následující dávky mohou být podávány infuzí trvající 30 minut.

Návod k rekonstituci léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku, myší proteiny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžká klidová dyspnoe v důsledku komplikací pokročilého maligního onemocnění nebo dyspnoe vyžadující léčbu kyslíkem.

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

### Sledovatelnost

Z důvodu snadnější zpětné zjištělnosti biologických léčivých přípravků mají být obchodní název a číslo šarže podávaného přípravku zřetelně zaznamenány.

Stanovení HER2 musí být provedeno ve specializované laboratoři při zajištění dostatečné validace testovacích postupů (viz bod 5.1).

V současné době nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií o opětovné léčbě, pokud byl pacientům trastuzumab podáván již v rámci adjuvantní léčby.

### Kardiální dysfunkce

#### Obecné faktory

Pacienti léčení trastuzumabem mají zvýšené riziko rozvoje městnavého srdečního selhání (CHF) (II. – IV. stupně podle klasifikace New York Heart Association [NYHA]) nebo asymptomatické kardiální dysfunkce. Tyto příhody byly pozorovány u pacientů, kteří dostávali trastuzumab samotný nebo v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem, především v návaznosti na chemoterapii obsahující antracykliny (doxorubicin nebo epirubicin). Může se jednat o příhody středního až těžkého stupně, které v některých případech vedly až k úmrtí pacienta (viz bod 4.8). Zvýšená opatrnost je nutná též u pacientů se zvýšeným kardiálním rizikem, např. hypertenzí, dokumentovaným onemocněním věnčitých tepen, městnavým srdečním selháním, ejekční frakcí levé komory (LVEF) < 55 %, vyšším věkem.

U pacientů, u kterých je léčba trastuzumabem plánována, především u těch, kteří již byli léčení antracykliny a cyklofosfamidem (AC), má být provedeno základní kardiologické vyšetření zahrnující anamnézu a fyzikální vyšetření, elektrokardiogram (EKG), echokardiogram a/nebo MUGA záznam (multigated acquisition) nebo magnetickou rezonanci. Monitorování může napomoci identifikovat pacienty, u kterých dojde k rozvoji kardiální dysfunkce. Kardiologické vyšetření stejné jako před zahájením léčby má být opakováno každé 3 měsíce v průběhu léčby a každých 6 měsíců po ukončení léčby po dobu 24 měsíců od posledního podání trastuzumabu. Před zahájením léčby trastuzumabem je třeba pečlivě zhodnotit poměr přínosů a rizik léčby.

Podle populační farmakokinetické analýzy všech dostupných údajů může trastuzumab přetrvávat v oběhu až 7 měsíců po ukončení léčby přípravkem Ogivri (viz bod 5.2). U pacientů, kteří dostávají antracykliny po ukončení léčby trastuzumabem, může být zvýšené riziko kardiální dysfunkce. Je-li to možné, má se lékař vyvarovat léčby s antracyklinem až po dobu 7 měsíců po ukončení léčby trastuzumabem. Pokud jsou antracykliny podány, mají být pečlivě sledovány kardiální funkce pacienta.

U pacientů, u kterých jsou po vstupním skriningovém vyšetření zjištěny kardiovaskulární problémy, má být zváženo podrobné kardiologické vyšetření. U všech pacientů mají být během léčby monitorovány kardiální funkce (např. každých 12 týdnů). Monitorování může napomoci identifikovat pacienty, u kterých dojde k rozvoji kardiální dysfunkce. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji asymptomatické kardiální dysfunkce, může být přínosné častější monitorování (např. každých 6–8 týdnů). Pokud má pacient trvalý pokles funkce levé komory, avšak je stále bez příznaků, má lékař zvážit ukončení léčby, pokud není pozorován léčebný přínos trastuzumabu.

Bezpečnost pokračujícího nebo obnoveného podávání trastuzumabu u pacientů s kardiální dysfunkcí nebyla prospektivně hodnocena. Pokud procento LVEF poklesne o  $\geq 10$  procentních bodů od vstupního vyšetření A ZÁROVEN pod hodnotu 50 %, léčba má být pozastavena a vyšetření LVEF opakováno v průběhu přibližně 3 týdnů. Pokud nedojde ke zlepšení LVEF, pokud hodnoty dále klesají nebo dojde k rozvoji městnavého srdečního selhání, má být důrazně zvažováno ukončení léčby

trastuzumabem, pokud u konkrétního pacienta prospěch nepřevyšuje rizika. Všichni takoví pacienti mají být odesláni ke kardiologovi a dále sledováni.

Pokud během léčby trastuzumabem dojde k rozvoji symptomatického kardiálního selhání, má být léčeno standardní léčbou městnavého srdečního selhání. U většiny pacientů v pivotních klinických studiích, u kterých došlo k rozvoji městnavého srdečního selhání nebo asymptomatické kardiální dysfunkci, došlo ke zlepšení při standardní léčbě městnavého srdečního selhání inhibítorem angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátorem receptoru angiotensinu (ARB) a beta-blokátorem. Většina pacientů s kardiálními příznaky a známkami klinického přínosu při léčbě trastuzumabem pokračovala v léčbě bez dalších klinických kardiálních příhod.

### Metastazující karcinom prsu

Při léčbě metastazujícího karcinomu prsu nemají být současně podávány trastuzumab a antracykliny.

Pacienti s metastazujícím karcinomem prsu, kteří byli dříve léčeni antracykliny, mají při léčbě trastuzumabem rovněž riziko kardiální dysfunkce, toto riziko je však nižší než při současném podávání trastuzumabu antracyklinů.

### Časný karcinom prsu

U pacientů s časným karcinomem prsu má být kardiologické vyšetření, jako před zahájením léčby, opakováno během léčby každé 3 měsíce a po jejím ukončení každých 6 měsíců po dobu 24 měsíců od posledního podání trastuzumabu. U pacientů léčených režimem chemoterapie s antracykliny je doporučeno další monitorování, a to ročně až po dobu 5 let od posledního podání trastuzumabu nebo déle, pokud je pozorován trvalý pokles ejekční frakce levé komory.

Pacienti s anamnézou infarktu myokardu, s anginou pectoris vyžadující léčbu, dřívějším nebo stávajícím městnavým srdečním selháním (II.–IV. stupně podle klasifikace NYHA), LVEF < 55 %, jinou kardiomyopatií, srdeční arytmií vyžadující léčbu, klinicky významným onemocněním srdečních chlopní, špatně kontrolovanou hypertenzí (při hypertenzi kontrolované standardní léčbou je léčba možná) nebo s perikardiálním výpotkem ovlivňujícím hemodynamiku, byli vyloučeni z pivotních studií trastuzumabu v adjuvantním nebo neoadjuvantním podání pacientům s časným karcinomem prsu. Léčba trastuzumabem proto nemůže být u takových pacientů doporučena.

### Adjuvantní léčba

Při adjuvantní léčbě nemají být současně podávány trastuzumab a antracykliny.

U pacientů s časným karcinomem prsu byla pozorována zvýšená incidence symptomatických a asymptomatických kardiálních příhod, pokud byl trastuzumab podáván po chemoterapeutickém režimu s antracyklinem ve srovnání s režimem bez antracyklinu s docetaxelem a karboplatinou, a byla výraznější, pokud byl trastuzumab podáván souběžně s taxany než při sekvenčním podání po taxanech. Většina symptomatických kardiálních příhod se projevila během prvních 18 měsíců, a to bez ohledu na použitý režim. V jedné ze tří provedených pivotních studií, v níž byly k dispozici údaje při mediánu doby sledování 5,5 roku (BCIRG 006), byl pozorován kontinuální vzestup kumulativní četnosti symptomatických kardiálních příhod nebo poklesu ejekční frakce levé komory až na 2,37 % u pacientů, kterým byl trastuzumab podáván souběžně s taxany po předchozí léčbě antracykliny, ve srovnání s přibližně 1 % ve dvou srovnávacích ramenech (antracyklin + cyklofosamid následované taxanem a taxan, karboplatina a trastuzumab).

Rizikové faktory kardiálních příhod identifikované ve čtyřech velkých adjuvantních studiích zahrnovaly vyšší věk (> 50 let), nízkou vstupní hodnotu LVEF (< 55 %) před zahájením nebo po zahájení léčby paklitaxelem, klesající hodnotu LVEF o 10–15 bodů a předchozí nebo současné podávání antihypertenziv.

U pacientů léčených trastuzumabem po dokončení adjuvantní chemoterapie bylo riziko kardiální dysfunkce spojeno s vyšší kumulativní dávkou antracyklinů podaných před zahájením léčby trastuzumabem a s indexem tělesné hmotnosti (BMI) > 25 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Neoadjuvantní a adjuvantní léčba*

U pacientů s časným karcinomem prsu vhodným pro neoadjuvantní a adjuvantní léčbu má být trastuzumab podáván souběžně s antracykliny jen u pacientů bez předchozí léčby chemoterapií a jen s režimy s nízkou dávkou antracyklinu, např. maximální kumulativní dávky doxorubicinu 180 mg/m<sup>2</sup> nebo epirubicinu 360 mg/m<sup>2</sup>.

Pokud byli pacienti léčeni současně úplným režimem s nízkou dávkou antracyklinu a trastuzumabem v neoadjuvantním podání, nemá být po operaci již podávána žádná další cytotoxická chemoterapie. V ostatních situacích je rozhodnutí o nutnosti další cytotoxické chemoterapie založeno na individuálních faktorech.

Zkušenost s podáváním trastuzumabu souběžně s režimy s nízkou dávkou antracyklinů je v současné době omezena na studii MO16432.

V pivotní klinické studii MO16432 byl trastuzumab podáván souběžně s neoadjuvantní chemoterapií, která sestávala ze tří cyklů doxorubicinu (kumulativní dávka 180 mg/m<sup>2</sup>).

Incidence symptomatické kardiální dysfunkce v rameni s trastuzumabem byla 1,7 %.

U pacientů ve věku nad 65 let jsou klinické zkušenosti omezené.

#### Reakce spojené s infuzí a hypersenzitivní reakce

Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky, spojené s infuzí trastuzumabu, které zahrnovaly dušnost, hypotenzi, sípavé dýchání, hypertenzi, bronchospasmus, supraventrikulární tachyarytmii, sníženou saturaci kyslíkem, anafylaxi, respirační tíseň, kopřivku a angioedém (viz bod 4.8). Ke snížení rizika vzniku těchto příhod může být použita premedikace. Většina těchto příhod se projevila během 2,5 hodiny od zahájení první infuze. Objeví-li se reakce spojené s infuzí, je třeba infuzi přerušit nebo zpomalit a monitorovat pacienta, dokud příznaky neodezní (viz bod 4.2). Tyto příznaky mohou být léčeny analgetiky/antipyretiky jako jsou meperidin nebo paracetamol nebo antihistaminiky, např. difenhydraminem. U většiny pacientů došlo k vymizení těchto příznaků, a proto tito pacienti následně dostali další infuze trastuzumabu. Závažné reakce byly úspěšně potlačeny podpurnou léčbou zahrnující kyslík, beta-agonisty a kortikosteroidy. Ve vzácných případech byly tyto reakce spojeny s klinickým průběhem končícím úmrtím pacienta. U pacientů trpících klidovou dušností v důsledku komplikací pokročilého nádorového onemocnění a doprovodných onemocnění může být zvýšené riziko fatální reakce spojené s infuzí. Z tohoto důvodu nesmějí být tito pacienti trastuzumabem léčeni (viz bod 4.3).

Byly hlášeny rovněž případy iniciálního zlepšení následovaného klinickou deteriorací a opožděné reakce s rychlou klinickou deteriorací. Případy úmrtí byly pozorovány během několika hodin až jednoho týdne po infuzi. Jen velmi vzácně došlo u pacientů k nástupu příznaků spojených s infuzí a plicních příznaků po více než šesti hodinách od zahájení infuze trastuzumabu. Pacienti mají být upozorněni na možnost takových pozdních reakcí a instruováni, aby při výskytu těchto příznaků kontaktovali svého lékaře.

#### Plicní příhody

V období po uvedení trastuzumabu na trh byly hlášeny závažné plicní příhody (viz bod 4.8). Tyto příhody měly občas za následek úmrtí pacienta. Dále byly zaznamenány případy výskytu intersticiálního plicního onemocnění, včetně plicních infiltrátů, akutního syndromu respirační tísně, pneumonie, pneumonitidy, pleurálního výpotku, respirační tísně, akutního plicního edému a respirační insuficience. K rizikovým faktorům souvisejícím s intersticiálním plicním onemocněním patří



předchozí nebo souběžná léčba jinou protinádorovou terapií, o které je známo, že je spojena s výskytem intersticiálního plicního onemocnění, jako jsou taxany, gemcitabin, vinorelbin a radioterapie. Tyto příhody mohou být součástí reakcí spojených s infuzí nebo k jejich nástupu může dojít později po podání přípravku. Zvýšené riziko plicních příhod bylo popsáno u pacientů s klidovou dušností, která vznikla jako následek pokročilé malignity a doprovázejících onemocnění. Z tohoto důvodu nesmějí být tito pacienti trastuzumabem léčeni (viz bod 4.3). Je nutno věnovat pozornost výskytu pneumonitidy, zejména u pacientů souběžně léčených taxany.

Pomocné látky

#### Obsah sorbitolu

Jedna injekční lahvička přípravku Ogivri 150 mg obsahuje 115,2 mg sorbitolu.

Jedna injekční lahvička přípravku Ogivri 420 mg obsahuje 322,6 mg sorbitolu.

Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy (HFI) nesmí být tento léčivý přípravek podán, pokud to není nezbytně nutné.

U každého pacienta musí být před podáním tohoto léčivého přípravku zjištěna podrobná anamnéza se zaměřením na symptomy HIF.

#### Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. V klinických studiích nebyly pozorovány klinicky významné interakce mezi trastuzumabem a souběžně podávanými přípravky.

#### Vliv trastuzumabu na farmakokinetiku jiných cytostatik

Farmakokinetické údaje ze studií BO15935 a M77004 u žen s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu naznačily, že expozice paklitaxelu a doxorubicinu (a jejich hlavních metabolitů 6- $\alpha$  hydroxyl-paklitaxelu a doxorubicinolu) nebyly ovlivněny přítomností trastuzumabu (8 mg/kg nebo 4 mg/kg intravenózně v nasycovací dávce, následně 6 mg/kg každé 3 týdny nebo 2 mg/kg týdně intravenózně).

Trastuzumab však může zvyšovat celkovou expozici jednoho z metabolitů doxorubicinu (7-deoxy-13-dihydro-doxorubicinon). Biologická aktivita 7-deoxy-13-dihydro-doxorubicinonu a klinický význam tohoto zvýšení byly nejasné.

Údaje z jednoramenné studie JP16003 s trastuzumabem (nasycovací dávka 4 mg/kg intravenózně a dále 2 mg/kg týdně intravenózně) a docetaxelem (60 mg/m<sup>2</sup> intravenózně) u japonských žen s HER2- pozitivním metastazujícím karcinomem prsu naznačily, že souběžné podávání trastuzumabu nemělo žádný vliv na farmakokinetiku docetaxelu při jednorázovém podání. Podstudie JP19959 studie BO18255 (ToGA) byla provedena u japonských mužů a žen s pokročilým karcinomem žaludku (AGC) za účelem zhodnocení farmakokinetiky kapecitabinu a cisplatinu při použití s trastuzumabem nebo bez něj. Výsledky této podstudie naznačily, že expozice biologicky aktivních metabolitů kapecitabinu (např. FU) nebyla ovlivněna souběžně podávanou cisplatinou nebo souběžně podávanou cisplatinou a trastuzumabem. Kapecitabin samotný však při kombinaci s trastuzumabem vykazoval vyšší koncentrace a delší poločas. Údaje rovněž naznačily, že farmakokinetika cisplatinu nebyla ovlivněna souběžně podávaným kapecitabinem nebo souběžně podávaným kapecitabinem plus trastuzumabem.

Farmakokinetické údaje ze studie H4613g/GO01305 u pacientů s metastazujícím nebo lokálně pokročilým neoperovatelným HER2-pozitivním karcinomem naznačily, že trastuzumab neměl žádný vliv na farmakokinetiku karboplatiny.

## Vliv cytostatik na farmakokinetiku trastuzumabu

Porovnáním simulovaných koncentrací trastuzumabu v séru při léčbě samotným trastuzumabem (nasyčovací dávka 4 mg/kg a dále 2 mg/kg týdně intravenózně) a pozorovaných koncentrací v séru japonských žen s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu (studie JP16003) nebyly nalezeny důkazy o farmakokinetickém vlivu souběžného podání docetaxelu na farmakokinetiku trastuzumabu.

Porovnání farmakokinetických výsledků ze dvou studií fáze II (BO15935 a M77004) a jedné studie fáze III (H0648g), ve kterých byly pacientky léčeny souběžně trastuzumabem a paklitaxelem, a ze dvou studií fáze II, v nichž byl trastuzumab podáván samostatně (WO16229 a MO16982) provedených u žen s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu, ukazuje, že individuální a průměrné koncentrace trastuzumabu v ustáleném stavu se lišily v rámci jednotlivých studií a mezi studiemi, avšak nebyl pozorován jasný vliv souběžně podávaného paklitaxelu na farmakokinetiku trastuzumabu. Porovnání farmakokinetických údajů trastuzumabu ze studie M77004, ve které byly ženy s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu léčeny souběžně trastuzumabem, paklitaxelem a doxorubicinem, s farmakokinetickými údaji trastuzumabu ze studií, ve kterých byl trastuzumab podáván samostatně (H0649g) nebo v kombinaci s antracyklinem plus cyklofosfamidem nebo paklitaxelem (studie H0648g), naznačily, že doxorubicin a paklitaxel nemají žádný vliv na farmakokinetiku trastuzumabu.

Farmakokinetické údaje ze studie H4613g/GO01305 naznačily, že karboplatina neměla žádný vliv na farmakokinetiku trastuzumabu.

Nezdá se, že by souběžné podávání anastrozolu ovlivňovalo farmakokinetiku trastuzumabu.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku

Ženám ve fertilním věku musí být doporučeno, aby během léčby trastuzumabem a ještě 7 měsíců po jejím ukončení používaly účinnou antikoncepci (viz bod 5.2).

### Těhotenství

Reprodukční studie byly prováděny u samic makaka jávského, kterým byly podávány dávky až 25x vyšší než týdenní udržovací dávka 2 mg/kg trastuzumabu pro intravenózní podání u člověka, a tyto studie neprokázaly žádné ovlivnění fertility nebo poškození plodu. Byl pozorován placentární přestup trastuzumabu v průběhu časného (20.–50. den gestace) a pozdního (120.–150. den gestace) období fetálního vývoje. Není známo, zda může trastuzumab ovlivnit reprodukční kapacitu. Vzhledem k tomu, že z reprodukčních studií na zvířatech nelze vždy přesně předvídat odpověď u člověka, měl by být trastuzumab podáván v době těhotenství, pouze pokud potenciální prospěšnost léčby pro matku převáží potenciální riziko pro plod.

Po uvedení přípravku na trh byly u těhotných žen používajících trastuzumab zaznamenány případy výskytu poruchy fetálního růstu a/nebo funkce ledvin ve spojení s oligohydramnií, v některých případech provázené s fatální hypoplasíí plic plodu. Ženy, které otěhotní, mají být informovány o možném poškození plodu. Pokud je trastuzumabem léčena těhotná žena nebo pokud pacientka otěhotní v průběhu léčby trastuzumabem nebo v následujících 7 měsících po poslední dávce přípravku trastuzumab, měla by být pečlivě sledována multidisciplinárním týmem.

### Kojení

Studie prováděné u samic makaka jávského, kterým byly podávány dávky až 25x vyšší než týdenní udržovací dávka 2 mg/kg trastuzumabu pro intravenózní podání u lidí od 120. do 150. dne těhotenství, prokázaly, že trastuzumab je po porodu vylučován do mléka. Expozice trastuzumabu *in utero* a přítomnost trastuzumabu v séru opičích mláďat nebyly spojeny s žádnými nežádoucími účinky na

jejich růst nebo vývoj od narození do 1 měsíce věku. Není známo, zda se trastuzumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že lidský IgG je vylučován do mateřského mléka a potenciál pro poškození kojence není znám, ženy v průběhu léčby a ještě 7 měsíců po poslední dávce nemají kojít.

## Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se fertility.

### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Ogivri má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8). Během léčby přípravkem Ogivri se může vyskytnout závrať a spavost (viz bod 4.8). Pacientům s příznaky spojenými s podáváním infuzí (viz bod 4.4) má být doporučeno, aby neřídili motorová vozidla a neobsluhovali stroje, dokud příznaky nevyjmizí.

### 4.8 Nežádoucí účinky

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

K nejzávažnějším a/nebo nejčastějším dosud hlášeným nežádoucím účinkům při podání trastuzumabu (intravenózní a subkutánní podání) patří kardiální dysfunkce, reakce související s infuzí, hematologická toxicita (zejména neutropenie), infekce a plicní nežádoucí účinky.

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tomto bodě byly použity následující kategorie frekvence výskytu: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

V níže uvedené tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky, které byly hlášeny při použití trastuzumabu pro intravenózní podání samotného nebo v kombinaci s chemoterapií v pivotních klinických studiích a v rámci postmarketingového sledování.

Všechny uvedené termíny jsou zařazeny dle nejvyššího výskytu v klíčových klinických studiích. Termíny hlášené po uvedení přípravku na trh jsou také zahrnuty v tabulce 1.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky hlášené při léčbě trastuzumabem pro intravenózní podání v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií v pivotních klinických studiích (n = 8368) a v rámci postmarketingového sledování

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>	<b>Frekvence</b>
Infekce a infestace	Infekce	Velmi časté
	Nazofaryngitida	Velmi časté
	Neutropenická sepse	Časté
	Cystitida	Časté
	Chřipka	Časté
	Sinusitida	Časté
	Kožní infekce	Časté
	Rinitida	Časté
	Infekce horních cest dýchacích	Časté
	Infekce močových cest	Časté
	Faryngitida	Časté

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>	<b>Frekvence</b>
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Progrese maligní neoplazie	Není známo
	Progrese neoplazie	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Febrilní neutropenie	Velmi časté
	Anémie	Velmi časté
	Neutropenie	Velmi časté
	Pokles počtu leukocytů/leukopenie	Velmi časté
	Trombocytopenie	Velmi časté
	Hypoprotrombinemie	Není známo
	Imunitní trombocytopenie	Není známo
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Časté
	+Anafylaktické reakce	Vzácné
	+Anafylaktický šok	Vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Snížení/úbytek tělesné hmotnosti	Velmi časté
	Anorexie	Velmi časté
	Syndrom nádorového rozpadu	Není známo
	Hyperkalemie	Není známo
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Velmi časté
	Úzkost	Časté
	Deprese	Časté
Poruchy nervového systému	<sup>1</sup> Třes	Velmi časté
	Závrať	Velmi časté
	Bolest hlavy	Velmi časté
	Parestezie	Velmi časté
	Dysgeuzie	Velmi časté
	Periferní neuropatie	Časté
	Hypertonie	Časté
	Somnolence	Časté
Poruchy oka	Konjunktivitida	Velmi časté
	Zvýšené slzení	Velmi časté
	Suché oči	Časté
	Otok papily	Není známo
	Krvácení do sítnice	Není známo
Poruchy ucha a labyrintu	Hluchota	Méně časté
Srdeční poruchy	<sup>1</sup> Snížení krevního tlaku	Velmi časté
	<sup>1</sup> Zvýšení krevního tlaku	Velmi časté
	<sup>1</sup> Nepravidelný srdeční rytmus	Velmi časté
	<sup>1</sup> Srdeční flutter	Velmi časté
	Pokles ejekční frakce*	Velmi časté
	+Srdeční selhání (městnavé)	Časté
	<sup>+1</sup> Supraventrikulární tachyarytmie	Časté
	Kardiomyopatie	Časté
	<sup>1</sup> Palpitace	Časté
	Perikardiální výpotek	Méně časté
	Kardiogenní šok	Není známo

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>	<b>Frekvence</b>
	Galop (cválavý rytmus)	Není známo
Cévní poruchy	Návaly horka	Velmi časté
	<sup>+1</sup> Hypotenze	Časté
	Vazodilatace	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<sup>+</sup> Dyspnoe	Velmi časté
	Kašel	Velmi časté
	Epistaxe	Velmi časté
	Rinorea	Velmi časté
	<sup>+</sup> Pneumonie	Časté
	Astma	Časté
	Porucha plic	Časté
	<sup>+</sup> Pleurální výpotek	Časté
	<sup>+1</sup> Sípání	Méně časté
	Pneumonitida	Méně časté
	<sup>+</sup> Plicní fibróza	Není známo
	<sup>+</sup> Respirační tíseň	Není známo
	<sup>+</sup> Respirační selhání	Není známo
	<sup>+</sup> Plicní infiltrace	Není známo
	<sup>+</sup> Akutní plicní edém	Není známo
	<sup>+</sup> Syndrom akutní respirační tísně	Není známo
	<sup>+</sup> Bronchospasmus	Není známo
	<sup>+</sup> Hypoxie	Není známo
	<sup>+</sup> Snížená saturace kyslíkem	Není známo
	Laryngeální edém	Není známo
Ortopnoe	Není známo	
Plicní edém	Není známo	
Intersticiální plicní onemocnění	Není známo	
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté
	Zvracení	Velmi časté
	Nauzea	Velmi časté
	<sup>1</sup> Zduření rtů	Velmi časté
	Bolest břicha	Velmi časté
	Dyspepsie	Velmi časté
	Zácpa	Velmi časté
	Stomatitida	Velmi časté
	Hemoroidy	Časté
	Sucho v ústech	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatoceulární poškození	Časté
	Hepatitida	Časté
	Citlivost jater	Časté
	Žloutenka	Vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Erytém	Velmi časté
	Kožní vyrážka	Velmi časté
	<sup>1</sup> Otok tváře	Velmi časté

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>	<b>Frekvence</b>
	Alopecie	Velmi časté
	Porucha nehtů	Velmi časté
	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie	Velmi časté
	Akné	Časté
	Suchá kůže	Časté
	Ekchymóza	Časté
	Hyperhydróza	Časté
	Makulopapulózní vyrážka	Časté
	Pruritus	Časté
	Lámání nehtů	Časté
	Dermatitida	Časté
	Kopřivka	Méně časté
	Angioedém	Neznámé
	Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie
<sup>1</sup> Ztuhlost svalů		Velmi časté
Myalgie		Velmi časté
Artritida		Časté
Bolest zad		Časté
Bolest kostí		Časté
Svalové křeče		Časté
Bolesti krku		Časté
Bolest v končetině		Časté
Poruchy ledvin a močových cest	Porucha ledvin	Časté
	Membránózní glomerulonefritida	Není známo
	Glomerulonefropatie	Není známo
	Selhání ledvin	Není známo
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím	Oligohydramnion	Není známo
	Hypoplazie ledviny	Není známo
	Hypoplazie plic	Není známo
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Zánět prsu/mastitida	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie	Velmi časté
	Bolest na hrudi	Velmi časté
	Zimnice	Velmi časté
	Únava	Velmi časté
	Príznaky podobné chřipce	Velmi časté
	Reakce související s infuzí	Velmi časté
	Bolest	Velmi časté
	Pyrexie	Velmi časté
	Zánět sliznic	Velmi časté
	Periferní edém	Velmi časté
	Malátnost	Časté
	Otok	Časté

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Kontuze	Časté

<sup>+</sup> Označení nežádoucích účinků, které byly hlášeny v souvislosti s případy končícími úmrtím.

<sup>1</sup> Označení nežádoucích účinků, které jsou hlášeny zpravidla v souvislosti s reakcí související s infuzí. Specifická incidence vyjádřená v procentech těchto příhod není známa.

\* Pozorováno při kombinované léčbě následně po antracyklinech a kombinaci s taxany.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Kardiální dysfunkce*

Městnavé srdeční selhání (II.–IV. stupně podle klasifikace NYHA) je častým nežádoucím účinkem při léčbě trastuzumabem a v některých případech končilo fatálně (viz bod 4.4). U pacientů léčených trastuzumabem byly pozorovány známky a příznaky kardiální dysfunkce, jako jsou dyspnoe, ortopnoe, zvýšené kašláni, plicní edém, S3 gallop nebo snížení ejekční frakce levé komory (viz bod 4.4).

Ve třech pivotních klinických studiích s adjuvantní léčbou trastuzumabem podávaným v kombinaci s chemoterapií byla incidence kardiální dysfunkce stupně 3/4 (konkrétně symptomatického městnavého srdečního selhání) podobná u pacientů, kterým byla podána samotná chemoterapie (tedy bez trastuzumabu) a u pacientů, kterým byl trastuzumab podán sekvenčně po taxanech (0,3–0,4 %). Četnost byla nejvyšší u pacientů, kterým byl trastuzumab podán souběžně s taxanem (2,0 %). Zkušenosti se souběžným podáváním trastuzumabu a režimu s nízkou dávkou antracyklinu v neoadjuvantní léčbě jsou omezené (viz bod 4.4).

Pokud byl trastuzumab podán po dokončení adjuvantní chemoterapie, bylo městnavé srdeční selhání III.-IV. stupně podle klasifikace NYHA pozorováno u 0,6 % pacientů v rameni s léčbou trvající 1 rok při střední době sledování 12 měsíců. Ve studii BO16348, po střední době sledování 8 let, byla incidence závažného městnavého srdečního selhání (III. a IV. stupně podle klasifikace NYHA) v rameni s jedním rokem léčby trastuzumabem 0,8 % a výskyt mírné symptomatické a asymptomatické dysfunkce levé komory 4,6 %.

Reverzibilita závažného městnavého srdečního selhání (definovaná jako hodnota ejekční frakce levé komory  $\geq 50$  % při nejméně dvou po sobě jdoucích vyšetřeních po příhodě) byla zřetelná u 71,4 % pacientů léčených trastuzumabem. Reverzibilita lehké symptomatické a asymptomatické dysfunkce levé komory byla prokázána u 79,5 % pacientů. Přibližně 17 % příhod spojených s kardiální dysfunkcí se projevilo po dokončení léčby trastuzumabem.

V pivotních studiích s trastuzumabem pro intravenózní podání u metastazujícího onemocnění se incidence kardiální dysfunkce pohybovala mezi 9 % a 12 % při kombinaci s paklitaxelem ve srovnání s 1 % až 4 % při léčbě samotným paklitaxelem. Při monoterapii byla četnost výskytu 6 % až 9 %. Nejvyšší četnost kardiálních dysfunkcí byla pozorována při léčbě trastuzumabem podávaným souběžně s antracyklinem/cyklofosfamidem (27 %) a byla významně vyšší než při léčbě samotným antracyklinem/cyklofosfamidem (7 % až 10 %). V následné studii s prospektivním sledováním srdeční funkce byla incidence symptomatického městnavého srdečního selhání 2,2 % u pacientů léčených trastuzumabem a docetaxelem v porovnání s 0 % u pacientů léčených samotným docetaxelem. U většiny pacientů (79 %), u nichž v těchto studiích došlo k rozvoji kardiální dysfunkce, nastalo zlepšení po standardní léčbě městnavého srdečního selhání.

#### *Reakce na infuzi, reakce podobné alergii a hypersenzitivita*

Odhaduje se, že asi 40 % pacientů léčených trastuzumabem bude mít nějakou formu reakce spojené s infuzí. Tyto reakce však mají většinou lehkou až středně těžkou intenzitu (podle systému hodnocení NCI-CTC) a objevují se zpravidla v časnější fázi léčby, tedy při první, druhé a třetí infuzi a jejich frekvence při následujících infuzích klesá. Reakce zahrnují zimnici, horečku, dyspnoe, hypotenzi, sípání, bronchospasmus, tachykardii, sníženou saturaci kyslíku, respirační tíseň, kožní vyrážku, nauzeu, zvracení a bolest hlavy (viz bod 4.4). Výskyt reakcí spojených s infuzí byl ve všech stupních

mezi studii různý v závislosti na indikaci, způsobu sběru dat a na tom, zda byl trastuzumab podáván souběžně s chemoterapií nebo samostatně.

Těžké anafylaktické reakce vyžadující okamžitou intervenci se mohou obvykle objevit v průběhu první nebo druhé infuze trastuzumabu (viz bod 4.4) a někdy končily úmrtím.

V ojedinělých případech byly pozorovány anafylaktoidní reakce.

#### *Hematologická toxicita*

Febrilní neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie a neutropenie se vyskytly velmi často. Frekvence výskytu hypoprotrombinemie není známa. Riziko neutropenie může být lehce zvýšeno, pokud je trastuzumab podáván souběžně s docetaxelem po předchozí léčbě antracykliny.

#### *Plicní příhody*

Těžké plicní nežádoucí účinky se vyskytují v souvislosti s použitím trastuzumabu a byly spojeny s fatálními následky. Patří k nim, mimo jiné, plicní infiltrát, syndrom akutní respirační tísně, pneumonie, pneumonitida, pleurální výpotek, respirační tíseň, akutní plicní edém a respirační insuficiencet (viz bod 4.4).

Podrobnosti o opatřeních k minimalizaci rizik, která odpovídají EU plánu řízení rizik, jsou uvedeny ve zvláštních upozorněních a opatřeních pro použití (viz bod 4.4).

#### Imunogenita

Při neoadjuvantní a adjuvantní studii (BO22227) při mediánu doby sledování delším než 70 měsíců vznikly protilátky proti trastuzumabu u 10,1 % (30/296) pacientů léčených trastuzumabem pro intravenózní podání.

Neutralizující protilátky proti trastuzumabu byly zjištěny ve vzorcích u 2 ze 30 pacientů v rameni s trastuzumabem pro intravenózní podání.

Klinický význam těchto protilátek není znám. Přítomnost protilátek proti trastuzumabu neměla žádný vliv na farmakokinetiku, účinnost (hodnoceno podle úplné patologické odpovědi [pCR] a dobu přežití bez události) a bezpečnost stanovenou výskytem nežádoucích účinků spojených s podáním trastuzumabu pro intravenózní podání.

Údaje o imunogenitě trastuzumabu u karcinomu žaludku nejsou k dispozici.

#### Přechod z intravenózního trastuzumabu na trastuzumab pro subkutánní podání a naopak

Studie MO22982 hodnotila přechod z podávání intravenózního trastuzumabu na podávání trastuzumabu pro subkutánní podání. Primárním cílem bylo zhodnocení, zda pacienti dávají přednost buď intravenózní, nebo subkutánní formě podávání trastuzumabu. V této studii byly hodnoceny dvě kohorty (jedna používala roztok pro subkutánní podání v injekční lahvičce a jedna roztok pro subkutánní podání v aplikačním systému) se dvěma rameny a překřížením, v nichž bylo 488 pacientů randomizováno k léčbě jednou ze dvou různých sekvencí léčby trastuzumabem v třítydenním režimu (intravenózní [cyklus 1 až 4] → subkutánní [cyklus 5 až 8], nebo subkutánní [cyklus 1 až 4] → intravenózní [cyklus 5 až 8]). Pacienti buď dosud nebyli léčeni intravenózně trastuzumabem (20,3 %), nebo již trastuzumabem intravenózně léčeni byli (79,7 %). Při sekvenci intravenózně → subkutánně (kohorty se subkutánní injekční lahvičkou a se subkutánním aplikačním systémem sloučeny) byly popsány četnosti nežádoucích účinků (všech stupňů) před změnou (cyklus 1 až 4) 53,8 % oproti 56,4 % po změně (cyklus 5 až 8); při sekvenci subkutánně → intravenózně (kohorty se subkutánní injekční lahvičkou a se subkutánním aplikačním systémem sloučeny) byly popsány četnosti nežádoucích účinků (všech stupňů) před změnou 65,4 % oproti 48,7 % po změně.

Četnost závažných nežádoucích účinků, nežádoucích účinků stupně 3 a nežádoucích účinků vedoucích k ukončení léčby před změnou (cyklus 1–4) byla nízká (< 5 %) a byla podobná jako četnost po změně (cyklus 5–8). Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky stupně 4 nebo 5.



#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

#### **4.9 Předávkování**

V klinických studiích nebyly získány žádné zkušenosti s předávkováním. V klinických studiích s podáváním trastuzumabu v monoterapii nebyla podávána vyšší jednotlivá dávka než 10 mg/kg; udržovací dávka 10 mg/kg každé tři týdny následně po nasycovací dávce 8 mg/kg byla hodnocena v klinické studii u pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku. Dávky až do této úrovně byly dobře tolerovány.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, monoklonální protilátky, kód ATC: L01XC03

Ogivri je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Trastuzumab je rekombinantní humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka proti receptoru 2 pro lidský epidermální růstový faktor (HER2). Nadměrná exprese HER2 je pozorována u 20–30 % primárních karcinomů prsu. Studie hodnotící četnost HER2-pozitivity u karcinomu žaludku za použití imunohistochemie (IHC) a fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) nebo chromogenní *in situ* hybridizace (CISH) ukázaly na širokou variabilitu HER2-pozitivity s rozpětím 6,8 % až 34,0 % pro IHC a 7,1 % až 42,6 % pro FISH. Studie naznačují, že pacienti s nádory prsu s nadměrnou expresí HER2 mají kratší dobu přežití bez známek nemoci ve srovnání s pacienty, jejichž nádory nemají nadměrnou expresi HER2. Extracelulární doména receptoru (ECD, p105) může být uvolněna do krevního oběhu a měřena ve vzorcích séra.

#### Mechanismus účinku

Trastuzumab se s vysokou afinitou a specificky váže na subdoménu IV, což je juxtamembránová oblast extracelulární domény HER2. Vazba trastuzumabu na HER2 vede k inhibici na ligandu nezávislé signalizace HER2 a brání proteolytickému odštěpení extracelulární domény HER2, což je aktivační mechanismus HER2. Důsledkem je, jak bylo prokázáno ve zkouškách *in vitro* i ve studiích na zvířatech, že trastuzumab inhibuje proliferaci lidských nádorových buněk, které ve zvýšené míře exprimují HER2. Navíc je trastuzumab silný mediátor na protilátce závislé buňkami zprostředkované cytotoxicity (ADCC). *In vitro* byla trastuzumabem zprostředkovaná ADCC pozorována především na nádorových buňkách s nadměrnou expresí HER2 ve srovnání s nádorovými buňkami bez nadměrné exprese HER2.

#### Detekce nadměrné exprese HER2 nebo amplifikace genu HER2

##### *Detekce nadměrné exprese HER2 nebo amplifikace genu HER2 u karcinomu prsu*

Trastuzumab má být používán pouze u pacientů, jejichž tumory mají prokázanou nadměrnou expresi HER2 nebo amplifikaci genu HER2, stanovenou přesnou a ověřenou metodou. Nadměrná exprese HER2 má být určena imunohistochemickým vyšetřením (IHC) fixovaných bloků nádorové tkáně (viz bod 4.4). Amplifikace genu HER2 může být zjištěna za pomoci fluorescenční hybridizace *in situ* (FISH) nebo chromogenní hybridizací *in situ* (CISH) při použití fixovaných bloků nádorové tkáně. Léčba přípravkem Ogivri je vhodná u pacientů, u kterých se prokáže silně nadměrná exprese HER2 vyjádřená imunohistochemicky jako skóre 3+ nebo pozitivními výsledky metod FISH nebo CISH.

Aby byla zajištěna přesnost a reprodukovatelnost výsledků, musí být testování prováděno ve specializované laboratoři při zajištění validace testovacích postupů.

Doporučený systém skórování k posouzení imunohistochemické charakteristiky barvení je uveden v tabulce 2:

Tabulka 2: Doporučený systém skórování pro hodnocení imunohistochemického (IHC) barvení u karcinomu prsu

Skóre	Charakteristika barvení	Posouzení nadměrné exprese HER2
0	Žádné barvení nebo membránové barvení u < 10 % nádorových buněk.	Negativní
1+	Slabé/stěží rozeznatelné membránové barvení u > 10 % nádorových buněk. Buňky jsou obarvené jen na části své membrány.	Negativní
2+	Slabé až středně silné barvení na celé membráně u > 10 % nádorových buněk.	Nejednoznačný nález
3+	Silné barvení na celé membráně u > 10 % nádorových buněk.	Pozitivní

Stanovení metodou FISH je většinou považováno za pozitivní, pokud poměr počtu kopií genu HER2 v jedné nádorové buňce k počtu kopií chromozomu 17 je větší nebo roven 2 nebo pokud jsou nalezeny více než 4 kopie genu HER2 v jedné nádorové buňce v případě, že chromozom 17 není použit jako kontrola stanovení.

Stanovení metodou CISH je většinou považováno za pozitivní, pokud je zjištěno více než 5 kopií genu HER2 v buněčném jádře u více než 50 % nádorových buněk.

Kompletní informace o provádění metod stanovení HER2 pozitivitu a interpretaci jejich výsledků najdete v příbalových informacích validovaných FISH a CISH metod. Uplatnit se mohou rovněž oficiální doporučení k testování HER2.

Pokud bude pro stanovení genové exprese nebo proteinu HER2 použita jakákoliv jiná metoda, je třeba, aby analýza byla provedena pouze laboratoří, která poskytuje dostatečné záruky kvality vyšetření. Tyto metody musí být dostatečně správné a přesné jak pro samotné stanovení nadměrné exprese HER2, tak pro zřetelné rozlišení střední (ve shodě s 2+) a silné (ve shodě s 3+) nadměrné exprese HER2.

#### *Detekce nadměrné exprese HER2 nebo amplifikace genu HER2 u karcinomu žaludku*

K detekci nadměrné exprese HER2 nebo amplifikace genu HER2 by měla být použita pouze přesná a validovaná metoda. Jako primární modalita se doporučuje IHC a v případech, kdy je požadován rovněž stav amplifikace genu HER2, je nutné použít metodu *in situ* hybridizace s impregnací stříbrem (SISH) nebo FISH. K paralelnímu hodnocení histologie tumoru a jeho morfologie je však doporučena metoda SISH. Aby byla zajištěna validace testovacích procedur a generování přesných a reprodukovatelných výsledků, musí být testování HER2 prováděno v laboratoři, která má vyškolený personál. Mají být použity úplné pokyny pro provádění testu a interpretaci výsledků uvedené v informaci poskytované s použitým testem.

Ve studii ToGA (BO18255) byla HER2-pozitivita definována jako IHC3+ nebo FISH-pozitivita nádoru. Tito pacienti byli zařazeni do studie. Podle výsledků studie byl přínos většinou omezen na pacienty s nejvyšší úrovní nadměrné exprese bílkoviny HER2, která je definována jako skóre 3+ při vyšetření metodou IHC nebo jako skóre 2+ při vyšetření metodou IHC při pozitivním výsledku FISH vyšetření.

V systematické srovnávací studii (studie D008548) byl pozorován u metod SISH a FISH používaných k detekci amplifikace genu HER2 u pacientů s karcinomem žaludku vysoký stupeň konkordance (> 95 %). Nadměrná exprese HER2 má být stanovena vyšetřením fixovaného bloku nádorové tkáně metodou na bázi imunohistochemie (IHC), amplifikace genu má být zjištěna *in situ* hybridizací za použití SISH nebo FISH ve fixovaných blocích nádorové tkáně.

Doporučený systém skórování k posouzení imunohistochemické charakteristiky barvení je uveden v tabulce 3:

Tabulka 3 Doporučený systém skórování pro hodnocení imunohistochemického (IHC) barvení u karcinomu žaludku

Skóre	Chirurgický vzorek – charakteristika barvení	Biopsický vzorek – charakteristika barvení	Posouzení nadměrné exprese HER2
0	Žádná reakce nebo reakce na membráně u < 10 % nádorových buněk	Žádná reakce nebo reakce na membráně u žádné nádorové buňky	Negativní
1+	Slabá/sotva znatelná reakce na membráně u ≥ 10 % nádorových buněk; buňky reagují jen na části své buněčné membrány	Shluk nádorových buněk se slabou/sotva znatelnou reakcí na membráně bez ohledu na procento nádorových buněk, které byly zbarveny	Negativní
2+	Slabá až středně výrazná úplná, basolaterální nebo laterální reakce na membráně u ≥ 10 % nádorových buněk	Shluk nádorových buněk se slabou až středně výraznou úplnou, basolaterální nebo laterální reakcí na membráně bez ohledu na procento zbarvených buněk	Nejednoznačný nález
3+	Silná úplná, basolaterální nebo laterální reakce na membráně u ≥ 10 % nádorových buněk	Shluk nádorových buněk se silnou úplnou, basolaterální nebo laterální reakcí na membráně bez ohledu na procento zbarvených buněk	Pozitivní

SISH nebo FISH jsou obecně považovány za pozitivní, pokud je poměr počtu kopií genu HER2 na nádorovou buňku k počtu kopií chromozomu 17 větší nebo roven 2.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### Metastazující karcinom prsu

V klinických studiích byl použit trastuzumab v monoterapii u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu, kteří měli nádor s nadměrnou expresí HER2 a u kterých selhal jeden nebo více režimů chemoterapie při léčbě metastazujícího onemocnění (trastuzumab samotný).

Trastuzumab byl použit rovněž v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem k léčbě pacientů, kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastazující onemocnění. Pacienti, kteří byli dříve léčeni režimem chemoterapie s antracyklinem v adjuvantním podání byli léčeni paklitaxelem (175 mg/m<sup>2</sup> ve tříhodinové infuzi) s trastuzumabem nebo bez trastuzumabu. V pivotní studii s docetaxelem (100 mg/m<sup>2</sup> v hodinové infuzi) s trastuzumabem nebo bez trastuzumabu 60 % pacientů dříve podstoupilo adjuvantní chemoterapii s antracyklinem. Pacienti byli léčeni trastuzumabem do progresse onemocnění.

Účinnost trastuzumabu v kombinaci s paklitaxelem u pacientů, kteří dříve nepodstoupili adjuvantní chemoterapii s antracyklinem, nebyla hodnocena. Kombinace trastuzumabu s docetaxelem však byla účinná bez ohledu na to, zda byly předtím jako adjuvantní léčba podány antracykliny, či nikoli.

Kritériem pro zařazení pacientů do pivotních studií s trastuzumabem v monoterapii nebo s trastuzumabem a paklitaxelem byla nadměrná exprese HER2, která byla zjištěna pomocí imunohistochemického barvení k detekci HER2 ve fixovaném materiálu z karcinomové tkáně prsu za použití myších monoklonálních protilátek CB11 a 4D5. Tkáň byla fixována formalinem nebo Boinovým fixativem. Tyto testy pro klinickou studii byly provedeny v centrální laboratoři a k jejich hodnocení byla použita stupnice 0 až 3+. Pacienti s barvením klasifikovaným jako 2+ nebo 3+ byli zařazení do studie, při barvení 0 nebo 1+ byli vyřazení. Více než 70 % zařazených pacientů vykazovalo nadměrnou expresi 3+. Data naznačují, že léčebný užitek byl větší u pacientů s vyšší úrovní nadměrné exprese HER2 (3+).

Hlavní metodou stanovení HER2-pozitivity v pivotní studii s docetaxelem a s trastuzumabem nebo bez něj byla imunohistochemie. U menšiny pacientů byl proveden test za použití fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH). V této studii mělo 87 % zařazených pacientů onemocnění IHC3+ a 95 % pacientů zařazených do studie mělo onemocnění IHC3+a/nebo FISH-pozitivní.

#### *Týdenní dávkování při metastazujícím karcinomu prsu*

Výsledky účinnosti léčby při monoterapii a při kombinované terapii jsou shrnuty v tabulce 4:

Tabulka 4 Výsledky účinnosti ve studiích s monoterapií a kombinovanou léčbou

Parametr	Monoterapie	Kombinovaná terapie			
	Trastuzumab <sup>1</sup> n = 172	Trastuzumab a paklitaxel <sup>2</sup> n = 68	Paklitaxel <sup>2</sup> n = 77	Trastuzumab a docetaxel <sup>3</sup> n = 92	Docetaxel <sup>3</sup> n = 94
<b>Výskyt odpovědi (95 % interval spolehlivosti)</b>	18 % (13–25)	49 % (36–61)	17 % (9–27)	61 % (50–71)	34 % (25–45)
<b>Střední doba sledování (měsíce) (95 % interval spolehlivosti)</b>	9,1 (5,6–10,3)	8,3 (7,3–8,8)	4,6 (3,7–7,4)	11,7 (9,3–15,0)	5,7 (4,6–7,6)
<b>Medián doby do progrese (měsíce) (95 % interval spolehlivosti)</b>	3,2 (2,6–3,5)	7,1 (6,2–12,0)	3,0 (2,0–4,4)	11,7 (9,2–13,5)	6,1 (5,4–7,2)
<b>Medián celkového přežití (měsíce) (95 % interval spolehlivosti)</b>	16,4 (12,3–ne)	24,8 (18,6–33,7)	17,9 (11,2–23,8)	31,2 (27,3–40,8)	22,74 (19,1–30,8)

„ne“ označuje, že tento časový údaj nemohl být vyhodnocen nebo dosud nebyl dosažen.

<sup>1</sup> Studie H0649g: podskupina pacientů s IHC3+

<sup>2</sup> Studie H0648g: podskupina pacientů s IHC3+

<sup>3</sup> Studie M77001: Celková analýza (skupina „intent-to-treat“ = všichni léčeni pacienti), výsledky po 24 měsících

#### *Léčba kombinací trastuzumabu a anastrozolu*

Trastuzumab v kombinaci s anastrozolem byly studovány pro použití v první linii léčby postmenopauzálních pacientek s metastazujícím karcinomem prsu s nadměrnou expresí HER2 a pozitivitou hormonálních receptorů (t. j. estrogenního receptoru [ER] a/nebo progesteronového receptoru [PR]). Doba přežití bez progrese byla v rameni s trastuzumabem a anastrozolem zdvojnásobena ve srovnání s anastrozolem (4,8 měsíce ku 2,4 měsícům). Z ostatních parametrů bylo zlepšení v rameni kombinované léčby dosaženo u celkové odpovědi (16,5 % oproti 6,7 %), výskytu klinické prospěšnosti (42,7 % oproti 27,9 %), doby do progrese (4,8 měsíce oproti 2,4 měsíce). Nebyl zaznamenán rozdíl mezi oběma rameny pro dobu do dosažení odpovědi a dobu trvání odpovědi. Střední doba celkového přežití byla u pacientek v rameni kombinované léčby o 4,6 měsíce delší. Tento

rozdíl nebyl statisticky významný, v rameni se samotným anastrozolem však více než polovina pacientek po progresi onemocnění přešla na léčbu režimem obsahujícím trastuzumab.

#### *Třítýdenní dávkování při metastazujícím karcinomu prsu*

V tabulce 5 jsou shrnuty výsledky získané z nekomparativních studií s monoterapií a kombinovanou léčbou:

Tabulka 5: Výsledky účinnosti v nesrovnávacích studiích s monoterapií a kombinovanou léčbou

Parametr	Monoterapie		Kombinovaná terapie	
	Trastuzumab <sup>1</sup> n = 105	Trastuzumab <sup>2</sup> n = 72	Trastuzumab a paklitaxel <sup>3</sup> n = 32	Trastuzumab a docetaxel <sup>4</sup> n = 110
<b>Výskyt odpovědi (95 % interval spolehlivosti)</b>	24 % (15–35)	27 % (14–43)	59 % (41–76)	73 % (63–81)
<b>Medián doby trvání odpovědi (měsíce) (rozsah)</b>	10,1 (2,8–35,6)	7,9 (2,1–18,8)	10,5 (1,8–21)	13,4 (2,1–55,1)
<b>Medián doby do progrese (měsíce) (95 % interval spolehlivosti)</b>	3,4 (2,8–4,1)	7,7 (4,2–8,3)	12,2 (6,2–ne)	13,6 (11–16)
<b>Medián přežití (měsíce) (95 % interval spolehlivosti)</b>	ne	ne	ne	47,3 (32 ne)

„ne“ označuje, že tento časový údaj nemohl být vyhodnocen nebo dosud nebyl dosažen.

<sup>1</sup> Studie WO16229: nasycovací dávka 8 mg/kg tělesné hmotnosti následovaná dávkou 6 mg/kg tělesné hmotnosti v třítýdenních intervalech

<sup>2</sup> Studie MO16982: nasycovací dávka 6 mg/kg tělesné hmotnosti týdně × 3, následovaná dávkou 6 mg/kg tělesné hmotnosti v třítýdenních intervalech

<sup>3</sup> Studie BO15935

<sup>4</sup> Studie MO16419

#### *Místa progrese onemocnění*

U pacientek léčených kombinací trastuzumabu a paklitaxelu byla významně snížena frekvence progresí v játrech ve srovnání se samotným paklitaxelem (21,8 % oproti 45,7 %;  $p = 0,004$ ). Více pacientek léčených trastuzumabem a paklitaxelem mělo progresi v centrálním nervovém systému než při léčbě samotným paklitaxelem. (12,6 % oproti 6,5 %;  $p = 0,377$ ).

#### Časný karcinom prsu, (adjuvantní léčba)

Časný karcinom prsu je definován jako nemetastazující primární invazivní karcinom prsu.

Adjuvantní léčba trastuzumabem byla hodnocena ve 4 velkých multicentrických randomizovaných klinických studiích:

- Cílem studie BO16348 bylo porovnání ročního a dvouletého podávání trastuzumabu v třítýdenních cyklech oproti observaci u pacientů s časným HER2 pozitivním karcinomem prsu po chirurgickém zákroku, obvyklé chemoterapii a radioterapii (pokud byla relevantní). Bylo rovněž provedeno srovnání jednoleté a dvouleté léčby trastuzumabem. Pacienti zařazení do skupiny léčené trastuzumabem dostávali úvodní nasycovací dávku 8 mg/kg a následně 6 mg/kg jedenkrát za tři týdny po dobu jednoho roku nebo dvou let.

- Cílem studií NSABP B-31 a NCCTG N9831, které byly vyhodnoceny ve společné analýze, bylo zhodnocení klinického významu kombinace trastuzumabu a paklitaxelu po chemoterapii režimem obsahujícím doxorubicin a cyklofosfamid (AC). Ve studii NCCTG N9831 bylo kromě toho hodnoceno sekvenční podání trastuzumabu po chemoterapii režimem obsahujícím doxorubicin a cyklofosfamid, následně paklitaxel (AC→P) u pacientek s časným HER2 pozitivním karcinomem prsu po chirurgickém zákroku.
- Cílem studie BCIRG 006 bylo zhodnocení trastuzumabu buď v kombinaci s docetaxelem po předchozí chemoterapii AC, nebo v kombinaci s docetaxelem a karboplatinou u pacientů s HER2-pozitivním časným karcinomem prsu po chirurgickém zákroku.

Ve studii HERA byl časný karcinom prsu definován jako operabilní primární invazivní adenokarcinom prsu s pozitivními axilárními uzlinami nebo s negativními uzlinami při velikosti nádoru nejméně 1 cm v průměru.

Ve společné analýze studií NSABP B-31 a NCCTG N9831 byl časný karcinom prsu definován jako operabilní karcinom prsu u žen s vysokým rizikem, to je HER2 pozitivní s pozitivními axilárními uzlinami nebo HER2 pozitivní s negativními axilárními uzlinami a známkami vysokého rizika (velikost nádoru > 1 cm a ER negativní nebo velikost nádoru > 2 cm při jakémkoli stavu hormonálních receptorů).

Ve studii BCIRG 006 byl časný HER2 pozitivní karcinom prsu definován buď pozitivitou uzlin, nebo vysokým rizikem při negativních uzlinách bez postižení uzlin (pN0) a nejméně jedním z následujících faktorů: nádor větší než 2 cm, negativní estrogenní a progesteronový receptor, histologický a/nebo jaderný stupeň 2–3, nebo věk < 35 let.

Výsledky účinnosti ze studie BO16348 při střední době sledování 12 měsíců\* a 8 let\*\* jsou uvedeny v tabulce 6:

Tabulka 6: Výsledky účinnosti ve studii BO16348

Parametr	Medián doby sledování 12 měsíců*		Medián doby sledování 8 let**	
	Sledování n = 1693	Trastuzumabum 1 rok n = 1693	Sledování n=1697***	Trastuzumabum 1 rok n=1702***
<b>Přežití bez nemoci</b>				
– Počet pacientů s příhodou	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
– Počet pacientů bez příhody	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
P-hodnota ve srovnání se sledováním	< 0,0001		< 0,0001	
Poměr rizik ve srovnání se sledováním	0,54		0,76	
<b>Přežití bez recurence</b>				
– Počet pacientů s příhodou	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
– Počet pacientů bez příhody	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
P-hodnota ve srovnání se sledováním	< 0,0001		< 0,0001	
Poměr rizik ve srovnání se sledováním	0,51		0,73	
<b>Přežití bez vzdálené nemoci</b>				
– Počet pacientů s příhodou	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
– Počet pacientů bez příhody	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
P-hodnota ve srovnání se sledováním	< 0,0001		< 0,0001	
Poměr rizik ve srovnání se sledováním	0,50		0,76	
<b>Celkové přežití (úmrtí)</b>				
– Počet pacientů s příhodou	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
– Počet pacientů bez příhody	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
P-hodnota ve srovnání se sledováním	0,24		0,0005	
Poměr rizik ve srovnání se sledováním	0,75		0,76	

\* Společný primární cílový parametr přežití bez nemoci při léčbě 1 rok oproti při sledování dosáhl předem specifikované hranice statistické významnosti

\*\* Konečná analýza (zahrnující „crossover“ na trastuzumabu 52 % pacientů v rameni sledování)

\*\*\* Neshoda v celkovém počtu zařazených pacientů vzhledem k malému počtu pacientů randomizovaných až po datu hodnocení při střední době sledování 12 měsíců

Při průběžné analýze porovnávající 1 rok léčby trastuzumabem oproti sledování překročily parametry účinnosti předem stanovenou hranici statistické významnosti. Po střední době sledování 12 měsíců byl poměr rizik pro přežití bez nemoci 0,54 (95 % interval spolehlivosti 0,44–0,67), což vyjadřuje absolutní prospěšnost léčby ve smyslu dvouletého přežití bez příznaků nemoci, přičemž zjištěný rozdíl 7,6 procentuálních bodů (85,8 % oproti 78,2 %) svědčí ve prospěch skupiny léčené trastuzumabem.

Konečná analýza byla provedena při střední době sledování 8 let a ukázala, že jeden rok léčby trastuzumabem vede k 24% redukci rizika ve srovnání se samotným sledováním (poměr rizik 0,76, 95 % interval spolehlivosti 0,67–0,86). To se promítá do absolutního zvýšení četnosti osmiletého přežití bez nemoci o 6,4 procentních bodů ve prospěch roční léčby trastuzumabem.

Tato konečná analýza neprokázala, že by prodloužení léčby trastuzumabem na dva roky dále zlepšilo výsledky ve srovnání s roční léčbou [poměr rizik pro přežití bez nemoci při hodnocení všech zařazených pacientů (ITT) při léčbě 2 roky oproti 1 roku = 0,99 (95 % interval spolehlivosti: 0,87, 1,13), p-hodnota = 0,90 a OS HR = 0,98 (0,83, 1,15); p-hodnota = 0,78]. Výskyt asymptomatické kardiální dysfunkce se zvýšila při léčbě trvající 2 roky (8,1 % oproti 4,6 % v rameni s roční léčbou).

V rameni s dvouletou léčbou byla u vyššího počtu pacientů zaznamenána alespoň jedna nežádoucí příhoda stupně 3 nebo 4 (20,4 %) než při léčbě jednoleté (16,3 %).

Ve studiích NSABP B-31 a NCCTG N9831 byl trastuzumab podáván v kombinaci s paklitaxelem následně po chemoterapii režimu AC.

Doxorubicin a cyklofosfamid byly podávány souběžně následovně:

- doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> intravenózně podávaný každé 3 týdny ve 4 cyklech.
- cyklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 30 minut podávaný každé 3 týdny ve 4 cyklech.

Paklitaxel v kombinaci s trastuzumabem byl podáván následovně:

- intravenózní paklitaxel – 80 mg/m<sup>2</sup> v kontinuální intravenózní infuzi podávaný každý týden po 12 týdnů.

nebo

- intravenózní paklitaxel – 175 mg/m<sup>2</sup> v kontinuální intravenózní infuzi podávaný každé 3 týdny ve 4 cyklech (v den 1 každého cyklu).

Výsledky účinnosti ze společné analýzy studií NSABP B-31 a NCCTG N9831 v době konečné analýzy přežití bez nemoci\* shrnuje tabulka 7. Střední doba sledování byla 1,8 roku u pacientů v rameni AC→P a 2,0 roky u pacientů v rameni AC→PH.

Tabulka 7: Shrnutí výsledků účinnosti ze společné analýzy studií NSABP B-31 a NCCTG N9831 v době konečné analýzy přežití bez nemoci\*:

Parametr	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	Poměr rizik ve srovnání AC→P (95 % interval spolehlivosti) p-hodnota
Přežití bez nemoci Počet pacientů s příhodou (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001
Vzdálená rekurence Počet pacientů s příhodou	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p < 0,0001
Úmrtí (počet příhod pro hodnocení celkového přežití) Počet pacientů s příhodou	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p = 0,014**

A: doxorubicin; C: cyklofosfamid; P: paklitaxel; H: trastuzumab

\* Střední doba sledování byla 1,8 roku u pacientů v rameni AC→P a 2,0 roku u pacientů v rameni AC→PH

\*\* p-hodnota u celkového přežití nepřesáhla předem stanovenou statistickou hranici pro srovnání AC→PH oproti AC→P

Při hodnocení primárního cílového parametru – přežití bez nemoci – vedlo přidání trastuzumabu k paklitaxelu k 52% poklesu rizika rekurence nemoci. Tento poměr rizik se promítá do absolutního benefitu tříletého přežití bez nemoci o 11,8 procentního bodu (87,2 % oproti 75,4 %) ve prospěch ramene AC→PH (trastuzumab).

Analýza přežití bez nemoci provedená v době aktualizovaného hodnocení bezpečnosti při střední době sledování 3,5-3,8 roku potvrdila velikost benefitu prokazaného při konečné analýze přežití bez nemoci. Navzdory tomu, že v kontrolním rameni byl podáván trastuzumab („cross-over“), vedlo přidání trastuzumabu k paklitaxelu k 52 % snížení rizika rekurence nemoci. Přidání trastuzumabu k chemoterapii paklitaxelem vedlo rovněž k 37 % snížení rizika úmrtí.

Předem plánovaná konečná analýza celkového přežití ve společné analýze studií NSABP B-31 a NCCTG N9831 byla provedena po výskytu 707 úmrtí (střední doba sledování 8,3 roku ve skupině AC→PH). Léčba s AC→PH měla statisticky významné zlepšení výsledků celkového přežití



v porovnání s AC→P (stratifikovaný poměr rizik = 0,64; 95 % interval spolehlivosti [0,55; 0,74]; log-rank p-hodnoty < 0,0001). Po 8 letech byl výskyt přežití stanoven na 86,9 % v rameni AC→PH a 79,4 % v rameni AC→P, celkový prospěch 7,4 % (95 % interval spolehlivosti 4,9 %; 10,0 %).

Konečné výsledky celkového přežití ze společné analýzy studií NSABP B-31 a NCCTG N9831 jsou shrnuty níže v tabulce 8:

Tabulka 8: Konečná analýza celkového přežití ve společné analýze studií NSABP B-31 a NCCTG N9831

Parametr	AC→P (n = 2032)	AC→PH (n = 2031)	p-hodnota ve srovnání AC→P	Poměr rizik ve srovnání AC→P (95 % interval spolehlivosti)
Úmrtí (počet příhod pro hodnocení celkového přežití) Počet pacientů s příhodou (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

A: doxorubicin; C: cyklofosfamid; P: paklitaxel; H: trastuzumab

Při konečné analýze celkového přežití ve společné analýze studií NSABP B-31 a NCCTG N9831 byla provedena také analýza přežití bez nemoci. Aktualizované výsledky analýzy přežití bez nemoci (stratifikovaný poměr rizik = 0,61; 95 % interval spolehlivosti [0,54; 0,69]) uvádějí podobný benefit přežití bez nemoci jako v konečné primární analýze přežití bez nemoci, přestože 24,8 % pacientů v rameni AC→P přešlo na léčbu s podáním trastuzumabu. Po 8 letech byla četnost přežití bez nemoci stanovena na 77,2 % (95 % interval spolehlivosti: 75,4 %; 79,1 %) v rameni AC→PH, celkový prospěch 11,8 % v porovnání s ramenem AC→P.

Ve studii BCIRG 006 byl trastuzumab podáván buď v kombinaci s docetaxelem následně po chemoterapii režimu AC (AC→DH), nebo v kombinaci s docetaxelem a karboplatinou (DKarbH).

Docetaxel byl podáván následovně:

- intravenózní docetaxel – 100 mg/m<sup>2</sup> v jednododinové intravenózní infuzi podávaný každé 3 týdny ve 4 cyklech (v den 2 prvního cyklu docetaxelu a v den 1 následných cyklů)
- nebo
- intravenózní docetaxel – 75 mg/m<sup>2</sup> v jednododinové intravenózní infuzi podávaný každé 3 týdny v 6 cyklech (v den 2 prvního cyklu docetaxelu a v den 1 následných cyklů),
- následně:
- karboplatina na cílovou hodnotu AUC = 6 mg/ml/min. podávaná v intravenózní infuzi trvající 30–60 minut, opakované každé 3 týdny v celkem 6 cyklech

Trastuzumab byl podáván týdně souběžně s chemoterapií a následně každé 3 týdny, celkem 52 týdnů.

Výsledky účinnosti ve studii BCIRG 006 shrnují tabulky 9 a 10. Střední doba sledování byla 2,9 roku v rameni AC→D a 3,0 roky v každém z ramen AC→DH a DKarbH.

Tabulka 9: Přehled dat účinnosti ve studii BCIRG 006, rameno AC→D oproti AC→DH

Parametr	AC→D (n = 1073)	AC→DH (n = 1074)	Poměr rizik oproti ramenu AC→D (95 % interval spolehlivosti) p-hodnota
Přežití bez nemoci Počet pacientů s příhodou	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001
Vzdálená rekurence Počet pacientů s příhodou	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p < 0,0001
Úmrtí (počet příhod pro hodnocení celkového přežití) Počet pacientů s příhodou	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p = 0,0024

AC→D = doxorubicin a cyklofosfamid, následně docetaxel; AC→DH = doxorubicin a cyklofosfamid, následně docetaxel a trastuzumab; CI = interval spolehlivosti

Tabulka 10 Přehled dat účinnosti ve studii BCIRG 006, rameno AC→D oproti DKarbH

Parametr	AC→D (n = 1073)	DKarbH (n = 1074)	Poměr rizik oproti ramenu AC→D (95 % interval spolehlivosti) p-hodnota
Přežití bez nemoci Počet pacientů s příhodou	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Vzdálená rekurence Počet pacientů s příhodou	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p = 0,0008
Úmrtí (počet příhod pro hodnocení celkového přežití) Počet pacientů s příhodou	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p = 0,0182

AC→D = doxorubicin a cyklofosfamid, následně docetaxel; DKarbH = docetaxel, karboplatina a trastuzumab; CI = interval spolehlivosti

Ve studii BCIRG 006 se při hodnocení primárního cílového parametru – přežití bez nemoci – poměr rizik promítá do absolutního benefitu tříletého přežití bez nemoci o 5,8 procentního bodu (86,7 % oproti 80,9 %) ve prospěch ramene AC→DH (trastuzumab) a o 4,6 procentního bodu (85,5 % oproti 80,9 %) ve prospěch ramene DKarbH (trastuzumab) v porovnání s ramenem AC→D.

Ve studii BCIRG 006 mělo 213/1075 pacientů v rameni DKarbH (TCH), 221/1074 pacientů v rameni AC→DH (AC→TH) a 217/1073 pacientů v rameni AC→D (AC→T) stav tělesné výkonnosti podle Karnofského ≤ 90 (buď 80, nebo 90). U této podskupiny pacientů nebyl zaznamenán benefit přežití bez nemoci (poměr rizik = 1,16, 95 % interval spolehlivosti [0,73, 1,83] pro DKarbH (TCH) oproti AC→D (AC→T); poměr rizik 0,97, 95 % interval spolehlivosti [0,60, 1,55] pro AC→DH (AC→TH) oproti AC→D).

Dále byla provedena post-hoc explorativní analýza dat ze společné analýzy klinických studií NSABP B-31/NCCTG N9831\* a studie BCIRG006, která kombinovala příhody pro stanovení doby přežití bez nemoci a symptomatické kardiální příhody a sumarizovala je v tabulce 11:

Tabulka 11 Výsledky post-hoc explorativních analýz dat ze společné analýzy klinických studií NSABP B-31/NCCTG N9831 a studie BCIRG006, která kombinovala příhody pro stanovení doby přežití bez nemoci a symptomatické kardiální příhody

	<b>AC→PH (oproti AC→P) (NSABP B-31 a NCCTG N9831)*</b>	<b>AC→DH (oproti AC→D) (BCIRG 006)</b>	<b>DCarbH (oproti AC→D) (BCIRG 006)</b>
Primární analýza účinnosti Poměr rizik přežití bez nemoci (95 % interval spolehlivosti) 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 dlouhodobého sledování** Poměr rizik přežití bez nemoci (95 % interval spolehlivosti) p-hodnota	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 explorativní analýza s dobou přežití bez nemoci a symptomatickými kardiálními příhodami Dlouhodobé sledování** Poměr rizik (95 % interval spolehlivosti)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: doxorubicin; C: cyklofosfamid; P: paklitaxel; D: docetaxel; Karb: karboplatina; H: trastuzumab  
CI = interval spolehlivosti

\* V době konečné analýzy přežití bez nemoci. Střední doba sledování byla 1,8 roku u pacientů v rameni AC→P a 2,0 roku u pacientů v rameni AC→PH

\*\* Medián trvání dlouhodobého sledování pro společnou analýzu klinických studií byl 8,3 roku (rozmezí: 0,1 až 12,1) v rameni AC→PH a 7,9 roku (rozmezí: 0,0 až 12,2) v rameni AC→P; medián trvání dlouhodobého sledování pro studii BCIRG 006 byl 10,3 roku jak v rameni AC→D (rozmezí: 0,0 až 12,6), tak v rameni DCarbH (rozmezí: 0,0 až 13,1) a 10,4 roku (rozmezí: 0,0 až 12,7) v rameni AC→DH.

### Časný karcinom prsu (neoadjuvantní-adjuvantní léčba)

Dosud nejsou k dispozici žádné výsledky porovnávající účinnost trastuzumabu podávaného s chemoterapií v adjuvantní léčbě s výsledky získanými při neoadjuvantním/adjuvantním podání.

Cílem multicentrické randomizované studie MO16432 s neoadjuvantní a adjuvantní léčbou bylo zhodnocení klinické účinnosti souběžného podávání trastuzumabu a neoadjuvantní chemoterapie zahrnující jak antracyklin, tak taxan, a následného adjuvantního podávání trastuzumabu do celkové doby léčby 1 rok. Do studie byli zařazeni pacienti s nově diagnostikovaným lokálně pokročilým (stadium III) nebo inflamatorním časným karcinomem prsu. Pacienti s nádorem HER2+ byli randomizováni buď k léčbě neoadjuvantní chemoterapií souběžně s neoadjuvantním a adjuvantním podáním trastuzumabu, nebo k neoadjuvantní chemoterapii samotné.

Ve studii MO16432 byl trastuzumab (úvodní nasycovací dávka 8 mg/kg následovaná udržovacími dávkami 6 mg/kg každé 3 týdny) podáván souběžně s 10 cykly neoadjuvantní chemoterapie:

- doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> a paklitaxel 150 mg/m<sup>2</sup>, každé 3 týdny, 3 cykly,  
následně
- paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, každé 3 týdny, 4 cykly,  
následně
- CMF 1. den a 8. den každé 4 týdny po 3 cyklech,  
a po operaci následovaly
- další cykly trastuzumabu v adjuvanci (do dokončení 1 roku léčby)

Výsledky účinnosti ve studii MO16432 shrnuje tabulka 12. Střední doba sledování v rameni s trastuzumabem byla 3,8 roku:

Tabulka 12 Výsledky účinnosti ve studii MO16432

Parametr	Chemoterapie + trastuzumab (n = 115)	Chemoterapie samotná (n = 116)	
Přežití bez příhody			Poměr rizik (95 % interval spolehlivosti)
Počet pacientů s příhodou	46	59	0,65 (0,44; 0,96) p = 0,0275
Celková patologická úplná odpověď* (95 % interval spolehlivosti)	40 % (31,0; 49,6)	20,7 % (13,7; 29,2)	p = 0,0014
Celkové přežití			Poměr rizik (95 % interval spolehlivosti)
Počet pacientů s příhodou	22	33	0,59 (0,35; 1,02) p = 0,0555

\* definovaná jako úplná absence jakéhokoli invazivního karcinomu jak v prsu, tak v axilárních uzlinách

Při hodnocení četnosti přežití 3 roky bez příhody se odhaduje absolutní prospěch 13 procentních bodů ve prospěch ramene s trastuzumabem (65 % oproti 52 %).

#### Metastazující karcinom žaludku

Trastuzumab byl hodnocen v randomizované, otevřené studii fáze III ToGA (BO18255) v kombinaci s chemoterapií oproti chemoterapii samotné.

Chemoterapie byla podávána následovně:

- kapecitabin – 1000 mg/m<sup>2</sup> perorálně dvakrát denně po dobu 14 dní každé 3 týdny, 6 cyklů (od večera dne 1 do rána dne 15 každého cyklu)  
nebo
- intravenózně fluoruracil – 800 mg/m<sup>2</sup>/den jako kontinuální intravenózní infuze po dobu 5 dní podaná každé 3 týdny, 6 cyklů (dny 1 až 5 každého cyklu)

Každý z nich byl podáván společně s:

- cisplatinou – 80 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týdny, 6 cyklů, den 1 každého cyklu

Výsledky účinnosti ve studii BO18225 jsou shrnuty v tabulce 13:

Tabulka 13: Výsledky účinnosti ve studii BO18225

Parametr	FP: n = 290	FP+H: n = 294	Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)	p- hodnota
Celkové přežití, medián měsíců	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Přežití bez progresce, medián měsíců	5,5	6,7	0,71 (0,59–0,85)	0,0002
Doba do progresce nemoci, medián měsíců	5,6	7,1	0,70 (0,58–0,85)	0,0003
Celkový výskyt odpovědi, %	34,5 %	47,3 %	1,70 <sup>a</sup> (1,22, 2,38)	0,0017
Trvání odpovědi, medián měsíců	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	< 0,0001

FP+H: Fluoropyrimidin/cisplatin + trastuzumab

FP: Fluoropyrimidin/cisplatin

<sup>a</sup> Poměr šancí

Do studie byli zařazeni pacienti, kteří dosud nebyli léčeni pro HER2-pozitivní inoperabilní lokálně pokročilý nebo rekurentní a/nebo metastazující adenokarcinom žaludku nebo gastroesofageálního spojení, u kterých nebyla indikována kurativní léčba. Primárním cílovým parametrem bylo stanovení doby celkového přežití, která byla definována jako doba od randomizace do úmrtí z jakékoli příčiny. V době analýzy zemřelo celkem 349 randomizovaných pacientů: 182 (62,8 %) pacientů v kontrolním rameni a 167 (56,8 %) pacientů v léčebném rameni. Většina úmrtí byla důsledkem příhody související s nádorovým onemocněním.

Post-hoc analýza podskupin ukazuje, že pozitivní účinky léčby jsou většinou omezeny na nádory s vyšší hladinou proteinu HER2 (IHC2+/FISH+ a IHC3+). Medián celkového přežití ve skupině s vysokou expresí HER2 byl 11,8 oproti 16 měsícům, poměr rizik (HR) byl 0,65 (95 % interval spolehlivosti 0,51–0,83) a medián přežití bez progresce 5,5 oproti 7,6 měsíce, HR 0,64 (95 % interval spolehlivosti 0,51–0,79) v rameni FP a v rameni FP+H v uvedeném pořadí. HR pro celkové přežití byl ve skupině s IHC 2+/FISH+ 0,75 (95 % interval spolehlivosti 0,51–1,11) a ve skupině s IHC 3+/FISH+ byl poměr rizik 0,58 (95 % interval spolehlivosti 0,41–0,81).

V explorativní analýze podskupin provedené ve studii TOGA (BO18255) nemělo přidání trastuzumabu žádný zjevný přínos s ohledem na dobu celkového přežití u pacientů, jejichž stav tělesné výkonnosti (ECOG PS) při vstupu do studie byl hodnocen stupněm 2 [poměr rizik 0,96 (95 % interval spolehlivosti 0,51-1,79)], a kteří měli neměřitelné [poměr rizik 1,78 (95% interval spolehlivosti 0,87-3,66)] a lokálně pokročilé onemocnění [poměr rizik 1,20 (95% interval spolehlivosti 0,29-4,97)].

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím trastuzumab u všech podskupin pediatrické populace pro karcinom prsu a žaludku (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika trastuzumabu byla hodnocena analýzou populačního farmakokinetického modelu, ve kterém byla použita souhrnná data 1 582 subjektů, včetně pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím nebo časným karcinomem prsu, pokročilým karcinomem žaludku nebo jiným typem nádoru a zdravých dobrovolníků, kteří dostávali intravenózní trastuzumab v 18 studiích fáze I, II a III. Profil koncentrace trastuzumabu v čase byl popsán modelem se dvěma kompartmenty s paralelní lineární

a nelineární eliminací z centrálního kompartmentu. V důsledku nelineární eliminace se celková clearance zvyšovala s klesající koncentrací. Proto nelze konstantní hodnotu poločasu rozpadu trastuzumabu odvodit.  $T_{1/2}$  klesá s klesající koncentrací v průběhu dávkovacího intervalu (viz tabulka 16).

Pacienti s metastazujícím a časným karcinomem prsu měli podobné farmakokinetické parametry (např. clearance (CL), distribuční objem centrálního kompartmentu  $V_c$ ) a populačně predikovanou expozici v ustáleném stavu ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$  a AUC). Lineární clearance byla 0,136 l/den u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu, 0,112 l/den u pacientů s časným karcinomem prsu a 0,176 u pacientů s pokročilým karcinomem žaludku. Hodnoty parametrů nelineární eliminace u pacientů s metastazujícím nebo časným karcinomem prsu a pokročilým karcinomem žaludku byly 8,81 mg/den pro maximální eliminační poměr ( $V_{max}$ ) a 8,92  $\mu\text{g/ml}$  pro Michaelis-Mentenovu konstantu ( $K_m$ ). Objem centrálního kompartmentu byl 2,62 l u pacientů s metastazujícím a časným karcinomem prsu a 3,63 l u pacientů s pokročilým karcinomem žaludku. V konečném farmakokinetickém modelu byly jako statisticky významné proměnné ovlivňující expozici trastuzumabu identifikovány, kromě typu primárního nádoru, též tělesná hmotnost, aspartátaminotransferáza a albumin v séru. Výše vlivu těchto proměnných na expozici trastuzumabu však pravděpodobně nemá klinicky významný vliv na koncentraci trastuzumabu.

Populační predikované farmakokinetické hodnoty expozice (medián a 5. až 95. percentil) a hodnoty farmakokinetických parametrů při klinicky relevantních koncentracích ( $C_{max}$  a  $C_{min}$ ) u pacientů s metastazujícím nebo časným karcinomem prsu a pokročilým karcinomem žaludku léčených schválenými týdenními nebo třítýdenními režimy jsou uvedeny níže v tabulce 14 (cyklus 1), v tabulce 15 (ustálený stav) a v tabulce 16 (farmakokinetické parametry).

Tabulka 14 Populační predikované farmakokinetické hodnoty expozice v cyklu 1 (medián a 5. až 95. percentil) pro režimy s intravenózním trastuzumabem u pacientů s metastazujícím a časným karcinomem prsu a pokročilým karcinomem žaludku

Režim	Typ primárního nádoru	n	$C_{min}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	AUC <sub>0–21 dní</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{den/ml}$ )
8 mg/kg + 6 mg/kg každé 3 týdny	Metastazující karcinom prsu	805	28,7 (2,9–46,3)	182 (134–280)	1376 (728–1998)
	Časný karcinom prsu	390	30,9 (18,7–45,5)	176 (127–227)	1390 (1039–1895)
	Pokročilý karcinom žaludku	274	23,1 (6,1–50,3)	132 (84,2–225)	1109 (588–1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg týdně	Metastazující karcinom prsu	805	37,4 (8,7–58,9)	76,5 (49,4–114)	1073 (597–1584)
	Časný karcinom prsu	390	38,9 (25,3–58,8)	76,0 (54,7–104)	1074 (783–1502)

Tabulka 15 Populační predikované farmakokinetické hodnoty expozice v rovnovážném stavu (medián a 5. až 95. percentil) pro režimy s intravenózním trastuzumabem u pacientů s metastazujícím a časným karcinomem prsu a pokročilým karcinomem žaludku

Režim	Typ primárního nádoru	n	$C_{\min, ss^*}$ (µg/ml)	$C_{\max, ss^{**}}$ (µg/ml)	$AUC_{ss, 0-21}$ dní (µg/den/ml)	Doba na dosažení rovnovážného stavu <sup>***</sup> (týdny)
8 mg/kg + 6 mg/kg každé 3 týdny	Metastazující karcinom prsu	805	44,2 (1,8–85,4)	179 (123–266)	1736 (618–2756)	12
	Časný karcinom prsu	390	53,8 (28,7–85,8)	184 (134–247)	1927 (1332–2771)	15
	Pokročilý karcinom žaludku	274	32,9 (6,1–88,9)	131 (72,5–251)	1338 (557–2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg týdně	Metastazující karcinom prsu	805	63,1 (11,7–107)	107 (54,2–164)	1710 (581–2715)	12
	Časný karcinom prsu	390	72,6 (46–109)	115 (82,6–160)	1893 (1309–2734)	14

\*  $C_{\min, ss}$  –  $C_{\min}$  v rovnovážném stavu

\*\*  $C_{\max, ss}$  =  $C_{\max}$  v rovnovážném stavu

\*\*\* doba na dosažení 90 % rovnovážného stavu

Tabulka 16 Populační predikované hodnoty farmakokinetických parametrů v ustáleném stavu pro režimy s intravenózním trastuzumabem u pacientů s metastazujícím a časným karcinomem prsu a pokročilým karcinomem žaludku

Režim	Typ primárního nádoru	n	Rozpětí celkové CL od $C_{\max, ss}$ do $C_{\min, ss}$ (l/den)	Rozpětí $t_{1/2}$ od $C_{\max, ss}$ do $C_{\min, ss}$ (dny)
8 mg/kg + 6 mg/kg každé 3 týdny	Metastazující karcinom prsu	805	0,183–0,302	15,1–23,3
	Časný karcinom prsu	390	0,158–0,253	17,5–26,6
	Pokročilý karcinom žaludku	274	0,189–0,337	12,6–20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg týdně	Metastazující karcinom prsu	805	0,213–0,259	17,2–20,4
	Časný karcinom prsu	390	0,184–0,221	19,7–23,2

#### Vymývací období trastuzumabu

Wash-out perioda (vymývací období) trastuzumabu po nitrožilním podávání v týdenním nebo třítýdenním režimu byla stanovena za použití populačního farmakokinetického modelu. Výsledky těchto simulací ukazují, že u nejméně 95 % pacientů bude dosaženo koncentrace < 1 µg/ml (přibližně 3 % populačně predikované hodnoty  $C_{\min, ss}$  nebo kolem 97 % eliminace) do 7 měsíců.

#### Cirkulující uvolněný HER2 ECD

Explorativní analýza proměnných, o kterých byla data jen od části pacientů, naznačuje, že pacienti s vyšší hladinou odštěpené mimobuněčné domény HER2 mají rychlejší nelineární clearance (nižší  $K_m$ ) ( $p < 0,001$ ). Byla zjištěna korelace mezi hladinami odštěpené mimobuněčné domény HER2 a SGOT/AST. Vliv hladiny odštěpené mimobuněčné domény HER2 na clearance by mohl být vysvětlen hladinou SGOT/AST.

Výchozí hladiny uvolněného HER2 ECD zaznamenané u pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku byly srovnatelné s hladinami pozorovanými u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu časným karcinomem prsu a žádný zřejmý vliv na clearance trastuzumabu nebyl zaznamenán.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Nebyla pozorována akutní toxicita nebo toxicita spojená s opakovaným podáváním ve studiích trvajících až 6 měsíců, nebyla též pozorována reprodukční toxicita ve studiích teratologických, ve studiích samičí fertility ani ve studiích pozdní gestační toxicity/placentárního přestupu. Trastuzumab není genotoxický.

Nebyly prováděny žádné dlouhodobé studie na zvířatech ke stanovení kancerogenního potenciálu trastuzumabu ani k určení jeho účinku na samčí fertilitu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Histidin-hydrochlorid  
Histidin  
Sorbitol (E420)  
Makrogol 3350  
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)  
Hydroxid sodný (k úpravě pH)

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen ani ředěn jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Nesmí se ředit roztoky glukózy.

Neředit roztoky glukózy vzhledem k možnosti agregace proteinů.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Neotevřená injekční lahvička  
4 roky.

Rekonstituovaný a zředěný roztok

Po rekonstituci vodou pro injekci byla prokázána chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku na dobu 10 dní při 2 °C – 8 °C. Veškerý zbylý rekonstituovaný roztok zlikvidujte.

Infuzní roztok přípravku Ogivri k intravenóznímu podání je fyzikálně i chemicky stabilní ve vacích z polyvinylchloridu, polyethylenu nebo polypropylenu s obsahem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), a to až po dobu 90 dnů při teplotě 2 °C – 8 °C a po dobu 24 hodin při teplotě nepřesahující 30 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok a infuzní roztok Ogivri použit okamžitě. Po rekonstituci a ředění nemá být přípravek uchováván, pokud rekonstituce/ředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Pokud není přípravek použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.



## Rekonstituovaný roztok nesmí být zmrazován.6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a zředění jsou uvedeny v bodech 6.3 a 6.6.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

#### Ogivri 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička o objemu 15 ml z čirého skla třídy I se zátkou z butylové pryže potaženou filmem z fluorové pryskyřice, obsahující 150 mg trastuzumabu.

Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

#### Ogivri 420 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička o objemu 50 ml z čirého skla třídy I se zátkou z butylové pryže potaženou filmem z fluorové pryskyřice, obsahující 420 mg trastuzumabu.

Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Během rekonstituce má být s přípravkem Ogivri manipulováno velmi opatrně. Výrazné napěnění během rekonstituce nebo třepání s rekonstituovaným roztokem může vést k obtížím se získáním odpovídajícího množství přípravku Ogivri, které lze natáhnout z injekční lahvičky.

#### Ogivri 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Je třeba používat vhodnou aseptickou techniku. Obsah každé 150mg injekční lahvičky přípravku Ogivri se rekonstruuje se 7,2 ml sterilní vody pro injekci (není součástí balení). Jiné roztoky se k rekonstituci nemají používat. Takto je připraveno 7,4 ml roztoku pro jednotlivou dávku obsahující přibližně 21 mg/ml trastuzumabu s pH přibližně 6,0. Přebytek objemu o 4 % zajišťuje, že z každé lahvičky může být natažena deklarovaná dávka 150 mg.

#### Ogivri 420 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Obsah každé 420 mg injekční lahvičky přípravku Ogivri se rekonstruuje s 20 ml sterilní vody pro injekci (není součástí balení). Jiné roztoky se k rekonstituci nemají používat. Takto je připraveno 21 ml roztoku pro jednotlivou dávku obsahující přibližně 21 mg/ml trastuzumabu s pH přibližně 6,0. Přebytek objemu o 4,8 % zajišťuje, že z každé injekční lahvičky může být natažena deklarovaná dávka 420 mg.

Ogivri injekční lahvička		Objem sterilní vody pro injekci		Konečná koncentrace
150 mg injekční lahvička	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg injekční lahvička	+	20 ml	=	21 mg/ml

### Návod k rekonstituci:

1) Sterilní stříkačkou injikujte pomalu požadovaný objem (uvedený výše) sterilní vody pro injekci do injekční lahvičky obsahující lyofilizovaný přípravek Ogivri; proud roztoku směřujte přímo do lyofilizovaného koláče.

2) Jemným kroužením s lahvičkou napomáhejte rekonstituci. NETŘEPAT!

Mírné napěnění přípravku během rekonstituce není neobvyklé. Ponechte lahvičku v klidu po dobu přibližně 5 minut. Rekonstituovaný přípravek Ogivri je bezbarvý až světle žlutý transparentní roztok bez viditelných částic.

Stanovení objemu roztoku:

- požadovaná nasycovací dávka 4 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti nebo udržovací týdenní dávka 2 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti:

$$\text{Objem (ml)} = \frac{\text{Tělesná hmotnost (kg)} \times \text{dávka (4 mg/kg pro nasycovací dávku, 2 mg/kg pro dávku udržovací)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentrace rekonstituovaného roztoku)}}$$

- požadovaná nasycovací dávka 8 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti nebo udržovací třítydenní dávka 6 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti:

$$\text{Objem (ml)} = \frac{\text{Tělesná hmotnost (kg)} \times \text{dávka (8 mg/kg pro nasycovací dávku, 6 mg/kg pro dávku udržovací)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentrace rekonstituovaného roztoku)}}$$

Z lahvičky se sterilní jehlou a injekční stříkačkou natáhne příslušné množství roztoku a přidá se do infuzního vaku s obsahem 250 ml roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %). Nepoužívejte roztoky s obsahem glukózy (viz bod 6.2). Jemně obračejte vakem, abyste dostatečně promíchali roztok a nedošlo přitom k napěnění. Jakmile je infuze připravena, má být ihned podána. Pokud je infuze asepticky zředěna, lze ji uchovat až po dobu 90 dnů při teplotě 2 °C – 8 °C a po dobu 24 hodin při teplotě nepřesahující 30 °C.

Parenterální roztoky je třeba před aplikací vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují viditelné částice nebo nedošlo ke změně barvy.

Přípravek Ogivri je určen pouze k jednorázovému použití, neboť neobsahuje žádné konzervační látky.

Nebyly zaznamenány žádné inkompatibility mezi přípravkem Ogivri a vaky z polyvinylchloridu, polyetylenu nebo polypropylenu.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

D13 R20R

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/18/1341/001

EU/1/18/1341/002

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 12. prosince 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 4. srpna 2023

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/ BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

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

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne  
Dublin  
D09 C6X8Irsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).



**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**



## ÚDAJE UVEDENÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ogivri 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
trastuzumabum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje trastuzumabum 150 mg.  
Po rekonstituci obsahuje 1 ml koncentrátu trastuzumabum 21 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Histidin-hydrochlorid, histidin, sorbitol (E420), makrogol 3350, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
1 injekční lahvička

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Pouze k intravenóznímu podání po rekonstituci a naředění.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO /ČÍSLA**

EU/1/18/1341/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Ogivri 150 mg prášek pro koncentrát  
trastuzumabum  
Pouze pro i.v. podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVEDENÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ogivri 420 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
trastuzumabum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje trastuzumabum 420 mg.  
Po rekonstituci obsahuje 1 ml koncentráту trastuzumabum 21 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Histidin-hydrochlorid, histidin, sorbitol (E420), makrogol 3350, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
1 injekční lahvička

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Pouze k intravenóznímu podání po rekonstituci a naředění.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/18/1341/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Ogivri 420 mg prášek pro koncentrát  
trastuzumabum  
Pouze pro i.v. podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: Informace pro pacienta**

### **Ogivri 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok Ogivri 420 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok trastuzumabum**

**Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Ogivri a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Ogivri podán
3. Jak se přípravek Ogivri podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ogivri uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Ogivri a k čemu se používá**

Přípravek Ogivri obsahuje léčivou látku trastuzumab, což je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátka se váže na specifické bílkoviny nebo antigeny. Trastuzumab je navržen k tomu, aby se selektivně vázal na antigen, který se nazývá receptor pro lidský epidermální růstový faktor 2 (HER2). HER2 se nachází ve velkém množství na povrchu buněk některých karcinomů (zhoubných nádorů), kde stimuluje jejich růst. Vazbou přípravku Ogivri na HER2 se růst těchto buněk zastavuje a buňky zanikají.

Lékař Vám může předepsat přípravek Ogivri k léčbě karcinomu prsu nebo karcinomu žaludku, pokud:

- Máte časný karcinom prsu s vysokým obsahem bílkoviny nazývané HER2.
- Máte metastazující karcinom prsu (karcinom prsu, který se rozšířil mimo původní nádor) s vysokým obsahem bílkoviny HER2. Přípravek Ogivri může být předepsán v kombinaci s chemoterapeutiky paklitaxelem nebo docetaxelem jako první léčba metastazujícího karcinomu prsu nebo může být předepsán samostatně, pokud předchozí léčba byla neúspěšná. U pacientů s metastazujícím karcinomem prsu s vysokým obsahem HER2 a pozitivitou hormonálních receptorů (u nádorů citlivých na ženské pohlavní hormony) je používán rovněž v kombinaci s léky, které se nazývají inhibitory aromatázy.
- Máte metastazující karcinom žaludku s vysokým obsahem HER2, kdy je podáván v kombinaci s dalšími protinádorovými léky kapecitabinem nebo fluoruracilem a cisplatinou.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Ogivri podán**

##### **Nepoužívejte přípravek Ogivri**

- jestliže jste alergický(á) na trastuzumab, myší bílkoviny nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- máte z důvodu onkologického onemocnění i v klidu závažné dýchací problémy, nebo potřebujete-li podpůrnou kyslíkovou léčbu.



## **Upozornění a opatření**

Lékař bude na Vaši léčbu pečlivě dohlížet.

### **Vyšetření srdce**

Léčba přípravkem Ogivri samotným nebo v kombinaci s taxany může ovlivnit činnost Vašeho srdce, zejména pokud jste byl(a) v minulosti léčen(a) antracykliny (taxany a antracykliny jsou další dvě skupiny léků používané k léčbě nádorových onemocnění).

Tyto účinky mohou být středně těžké až těžké a mohou zapříčinit úmrtí. Proto bude činnost Vašeho srdce kontrolována před zahájením léčby přípravkem Ogivri, v jejím průběhu (každé tři měsíce) a po ukončení léčby (do dvou až pěti let). V případě, že by se u Vás objevily jakékoli známky srdečního selhání (nedostatečné přečerpávání krve srdcem), může být činnost srdce kontrolována častěji (každých šest až osm týdnů), může být zahájena léčba srdečního selhání nebo může být ukončena léčba přípravkem Ogivri.

Předtím, než Vám bude podán přípravek Ogivri, informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud:

- jste měl(a) srdeční selhání, onemocnění věnčitých tepen srdce, onemocnění srdečních chlopní (šelesty na srdci) nebo vysoký krevní tlak, nebo pokud jste užíval(a) nebo v současné době užíváte léky na vysoký krevní tlak.
- jste byl(a) nebo nyní jste léčen(a) doxorubicinem nebo epirubicinem (léky používané k léčbě nádorových onemocnění). Tyto léčivé přípravky (nebo další přípravky ze skupiny antracyklinů) mohou poškodit srdeční sval a zvýšit riziko srdečních komplikací při léčbě přípravkem Ogivri.
- se zadýcháváte, zejména pokud v současné době užíváte taxan. Přípravek Ogivri může způsobovat dechové obtíže, zejména pokud je podáván poprvé. Tyto potíže mohou být závažnější, pokud se zadýcháváte již před jeho podáním. Velmi vzácně došlo u pacientů, kteří již před započatím léčby měli těžké dýchací obtíže, po podání přípravku Ogivri k úmrtí.
- jste kdykoli byl(a) léčen(a) jakoukoli jinou léčbou z důvodu nádorového onemocnění.

V případě, že používáte přípravek Ogivri společně s jiným léčivým přípravkem k léčbě nádorových onemocnění, jako jsou paklitaxel, docetaxel, inhibitor aromatázy, kapecitabin, fluoruracil nebo cisplatina, měl(a) byste si také přečíst příbalové informace těchto přípravků.

### **Děti a dospívající**

Léčba přípravkem Ogivri se u osob mladších než 18 let nedoporučuje.

### **Další léčivé přípravky a Ogivri**

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Vylučování přípravku Ogivri z organismu může trvat až 7 měsíců. Upozorněte proto svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, že jste byl(a) léčen(a) přípravkem Ogivri, pokud budete zahajovat jakoukoli léčbu novým přípravkem do 7 měsíců po skončení terapie.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

### Těhotenství

- V průběhu léčby přípravkem Ogivri a nejméně 7 měsíců po ukončení léčby máte používat účinnou antikoncepci.
- Lékař Vám objasní přínos léčby i možná rizika spojená s léčbou přípravkem Ogivri v průběhu těhotenství. Ve vzácných případech došlo u těhotných žen léčených přípravkem Ogivri k úbytku

(amniotické) tekutiny, která obklopuje dítě v děloze. Tento stav může být škodlivý pro Vaše dítě v děloze a může vést k neúplnému vývoji plic, což může způsobit úmrtí plodu.

### Kojení

V průběhu léčby a ještě 7 měsíců po ukončení léčby přípravkem Ogivri nekojte, protože přípravek Ogivri se prostřednictvím mléka může dostat k Vašemu dítěti. Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv přípravek.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Ogivri může ovlivnit Vaši schopnost řídit motorová vozidla či obsluhovat stroje. Pokud se u Vás během léčby přípravkem Ogivri objeví příznaky jako závrať, ospalost, zimnice nebo horečka, nemě(a) byste řídit motorová vozidla ani obsluhovat stroje, dokud příznaky nevyjmizí.

### **Ogivri obsahuje sorbitol (E420) a sodík**

#### Ogivri 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 115,2 mg sorbitolu.

#### Ogivri 420 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 322,6 mg sorbitolu.

Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud máte vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, nesmí Vám být tento přípravek podán. Pacienti s vrozenou nesnášenlivostí fruktózy nejsou schopni rozložit fruktózu, což může způsobit závažné nežádoucí účinky. Informujte lékaře před zahájením léčby tímto přípravkem, pokud máte vrozenou nesnášenlivost fruktózy nebo pokud nemůžete jíst sladké potraviny nebo pít sladké nápoje, protože Vám to způsobuje pocit na zvracení, zvracení nebo nepříjemné pocity jako nadýmání, žaludeční křeče nebo průjem.

Přípravek Ogivri obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **3. Jak se přípravek Ogivri podává**

Před zahájením léčby lékař stanoví množství bílkoviny HER2 ve Vašem nádoru. Přípravkem Ogivri budou léčeni jen pacienti s vysokým obsahem HER2 v nádoru. Přípravek Ogivri může podávat pouze lékař nebo zdravotní sestra. Lékař určí dávku a léčebný režim, který bude pro Vás vhodný. Dávka přípravku Ogivri závisí na Vaší tělesné hmotnosti.

První dávka se podává 90 minut a během infuze Vás bude zdravotnický pracovník pečlivě sledovat pro případ jakýchkoli nežádoucích účinků. Pokud budete první dávku dobře snášet, mohou být další dávky podány během 30 minut (viz bod 2 „Upozornění a opatření“). Počet infuzí bude záviset na Vaší reakci na léčbu. Lékař Vás s těmito záležitostmi seznámí.

Přípravek Ogivri se podává jako nitrožilní infuze („kapačka“) přímo do žíly; není určen pro podkožní podání a má být podán pouze jako nitrožilní infuze.

U časného karcinomu prsu, metastazujícího karcinomu prsu a metastazujícího karcinomu žaludku se přípravek Ogivri podává jedenkrát za tři týdny. U metastazujícího karcinomu prsu se přípravek Ogivri může též podávat jednou týdně.

Aby nedošlo k záměně, je důležité zkontrolovat štítek injekční lahvičky a ujistit se, že připravovaný a podávaný lék je přípravek Ogivri (trastuzumab) a nikoliv jiný přípravek obsahující trastuzumab (např. trastuzumab emtansin nebo trastuzumab deruxtecan).

## **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Ogivri**

Nepřestávejte používat tento přípravek bez předchozí domluvy s lékařem. Všechny dávky mají být podávány v pravidelných intervalech každý týden nebo každé 3 týdny (v závislosti na Vašem dávkování). To napomáhá správnému účinkování přípravku.

Může trvat až 7 měsíců, než je přípravek Ogivri úplně vyloučen z těla. Lékař proto může nadále kontrolovat činnost Vašeho srdce, i když již byla Vaše léčba ukončena.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé z těchto nežádoucích účinků mohou být závažné a mohou vést k nutnosti hospitalizace.

Během infuze přípravku Ogivri se může objevit zimnice, horečka a další příznaky podobné chřipce. Tyto nežádoucí účinky jsou velmi časté (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10).

Dalšími nežádoucími účinky vznikajícími v souvislosti s infuzí jsou: nevolnost (pocit na zvracení), zvracení, bolest, zvýšené svalové napětí a třes, bolest hlavy, závrať, potíže s dýcháním, zvýšení nebo snížení krevního tlaku, poruchy srdečního rytmu (bušení srdce, rychlé stahy srdce nebo nepravidelný tep), otok obličeje a rtů, vyrážka a pocit únavy.

Některé z těchto příznaků mohou být závažné a několik pacientů zemřelo (viz bod 2 „Upozornění a opatření“).

Tyto účinky se mohou objevit zejména při první nitrožilní infuzi („kapačka“ do žíly) a během několika prvních hodin po zahájení infuze. Obvykle jsou dočasné. V průběhu infuze a nejméně šest hodin po zahájení první infuze a dvě hodiny po zahájení dalších infuzí budete sledován(a) zdravotnickým pracovníkem. V případě vzniku reakce infuzi zpomalí nebo zastaví a může Vám podat léky, které působí proti nežádoucím účinkům. Když se příznaky zlepší, může infuze pokračovat.

Někdy se příznaky mohou objevit po více než šesti hodinách od zahájení infuze. V takovém případě ihned kontaktujte lékaře. Někdy se příznaky mohou zmírnit a následně opět zhoršit.

### **Závažné nežádoucí účinky**

Další nežádoucí účinky se mohou objevit kdykoliv v průběhu léčby přípravkem Ogivri, nikoli pouze v přímé souvislosti s infuzí. **Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud si všimnete jakéhokoli z následujících nežádoucích účinků:**

- Někdy se v průběhu a občas i po ukončení léčby vyskytují srdeční potíže, které mohou být závažné. Mezi tyto potíže patří oslabení srdečního svalu, které může vést k srdečnímu selhání, zánět osrdečníku a poruchy srdečního rytmu. To může vést k příznakům, jako jsou: dýchací obtíže (včetně obtíží objevujících se v noci), kašel, zadržování tekutin (otoky) v nohou nebo rukou, bušení srdce (kmitání srdce nebo nepravidelná tepová frekvence) (viz „Vyšetření srdce“ v bodě 2).

Ošetřující lékař Vám bude v průběhu léčby a po léčbě pravidelně kontrolovat srdeční činnost, ihned lékaře informujte, pokud zaznamenáte některý z výše uvedených příznaků.

- Syndrom nádorového rozpadu (skupina metabolických komplikací vyskytujících se po léčbě rakoviny a které jsou charakterizované vysokými hladinami draslíku a fosfátu a nízkými hladinami vápníku v krvi). Příznaky mohou zahrnovat problémy s ledvinami (slabost, dušnost, únavu a zmatenost), problémy se srdcem (kmitání srdce nebo zrychlená nebo zpomalená tepová frekvence), epileptické záchvaty, zvracení nebo průjem a brnění úst, rukou nebo nohou.

Pokud budete po ukončení léčby přípravkem Ogivri pozorovat některý z výše uvedených příznaků, měl(a) byste navštívit svého lékaře a informovat ho, že jste byl(a) léčen(a) přípravkem Ogivri.

**Velmi časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10):

- infekce
- průjem
- zácpa
- pálení žáhy (trávicí obtíže)
- únava
- kožní vyrážka
- bolest na hrudi
- bolest břicha
- bolest kloubů
- snížení počtu červených krvinek a bílých krvinek (napomáhají v boji proti infekcím), někdy s horečkou
- bolest svalů
- zánět spojivek (výtok se svěděním očí a krustami na víčkách)
- zvýšené slzení
- krvácení z nosu
- rýma
- vypadávání vlasů
- třes
- návaly horka
- závrať
- poruchy nehtů
- snížení tělesné hmotnosti
- nechutenství
- nespavost
- změněné vnímání chuti
- snížení počtu krevních destiček
- tvorba podlitin
- necitlivost nebo brnění prstů na ruce a nohou, což se výjimečně může rozšířit do zbytku končetiny
- zčervenání, otok nebo bolest v ústech a/nebo krku
- bolest, otok, zčervenání nebo brnění rukou a/nebo nohou
- dušnost
- bolest hlavy
- kašel
- zvracení
- pocit na zvracení (nevolnost)

**Časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

- alergické reakce
- sucho v ústech a suchá kůže
- infekce v hrdle
- suché oči
- infekce močového měchýře a kůže
- pocení
- pocit slabosti a celkový pocit nemoci
- zánět prsu
- úzkost
- zánět jater
- deprese
- poruchy ledvin
- zvýšení svalového napětí nebo tenze
- astma
- infekce plic

- bolest v pažích anebo nohou
- poruchy plic
- svědivá vyrážka
- bolest zad
- spavost (somnolence)
- bolest krku (šije)
- hemoroidy (otok cév kolem konečníku)
- bolest kostí
- svědění
- akné
- křeče v dolních končetinách

**Méně časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100):

- hluchota
- kožní vyrážka s kopřivkovým výsevem
- sípání
- zánět nebo zjizvení

**Vzácné nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 pacienta z 1 000):

- žloutenka (zežloutnutí kůže a očního bělma)
- anafylaktické reakce (závažné alergické reakce s příznaky jako je vyrážka, svědění kůže, ztížené dýchání nebo závratě či mdloba)

**Nežádoucí účinky s frekvencí není známo** (četnost nelze z dostupných údajů určit):

- abnormální nebo narušená srážlivost krve
- vysoké hladiny draslíku
- otok nebo krvácení v zadní části oka
- šok (nebezpečné snížení krevního tlaku a s ním spojené příznaky, jako je zrychlené a mělké dýchání, studená a vlhká pokožka, rychlý a slabý puls, závratě, slabost či mdloba)
- abnormální srdeční rytmus
- dechová tíseň
- dechové selhání
- akutní hromadění tekutiny v plicích
- akutní zúžení dýchacích cest
- abnormálně nízká hladina kyslíku v krvi
- dechové obtíže při poloze vleže
- poškození jater
- otok obličeje, rtů, hrdla
- selhání ledvin
- abnormálně nízké množství tekutiny, která obklopuje dítě v děloze
- selhání vývoje plic dítěte v děloze
- abnormální vývoj ledvin dítěte v děloze

Některé z těchto nežádoucích účinků mohou být způsobeny karcinomem. Pokud používáte přípravek Ogivri v kombinaci s chemoterapií, některé nežádoucí účinky mohou být vyvolány chemoterapií.

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Ogivri uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na nálepce injekční lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Infuzní roztoky je třeba použít ihned po jejich naředění. Nepoužívejte přípravek Ogivri, pokud si před podáním všimnete, že roztok obsahuje jakékoli pevné částice nebo že došlo ke změně jeho barvy.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Ogivri obsahuje**

- Léčivou látkou je trastuzumabum. Jedna injekční lahvička obsahuje:
  - trastuzumabum 150 mg, který je nutno rozředit v 7,2 ml vody pro injekci, nebo
  - trastuzumabum 420 mg, který je nutno rozředit ve 20 ml vody pro injekci.
- Výsledný roztok obsahuje přibližně trastuzumabum 21 mg v jednom mililitru.
- Dalšími složkami jsou histidin-hydrochlorid, histidin, sorbitol (E420 [viz bod 2 „Ogivri obsahuje sorbitol (E420) a sodík“]), makrogol 3350, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný (k úpravě pH).

### **Jak přípravek Ogivri vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Ogivri je prášek pro koncentrát pro infuzní roztok k intravenóznímu podání, který je dodáván ve skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou, která obsahuje 150 mg nebo 420 mg trastuzumabu. Prášek je bílá až světle žlutá peleta. Krabička obsahuje 1 injekční lahvičku s práškem.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

### **Výrobce**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

Biocon Biologics Belgium BV  
Tél/Tel: 0080008250910

**Lietuva**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**България**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Тел: 0080008250910

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**Magyarország**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel.: 0080008250910

**Danmark**

Biocon Biologics Finland OY  
Tlf: 0080008250910

**Malta**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel.: 0080008250910

**Deutschland**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**Nederland**

Biocon Biologics France S.A.S  
Tel: 0080008250910

**Eesti**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Norge**

Biocon Biologics Finland OY  
Tlf: +47 800 62 671

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**España**

Biocon Biologics Spain S.L.  
Tel: 0080008250910

**Polska**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**France**

Biocon Biologics France S.A.S  
Tel: 0080008250910

**Portugal**

Biocon Biologics Spain S.L.  
Tel: 0080008250910

**Hrvatska**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**România**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Ireland**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 1800 777 794

**Slovenija**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Ísland**

Biocon Biologics Finland OY  
Sími: +345 8004316

**Slovenská republika**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**Italia**

Biocon Biologics Spain S.L.  
Tel: 0080008250910

**Suomi/Finland**

Biocon Biologics Finland OY  
Puh/Tel: 99980008250910

**Κύπρος**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

**Sverige**

Biocon Biologics Finland OY

Τηλ: 0080008250910

Tel: 0080008250910

**Latvija**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM.RRRR}**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.



## Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky

Aby se zabránilo chybám při podání léčivého přípravku, je nutné zkontrolovat označení na injekční lahvičce a ubezpečit se, že je připravován a podáván přípravek Ogivri (trastuzumab) a nikoli jiný přípravek obsahující trastuzumab (např. trastuzumab emtansin nebo trastuzumab deruxtecan).

Vždy uchovávejte tento přípravek v uzavřeném původním obalu při teplotě 2 °C – 8 °C v chladničce. Obsah jedné injekční lahvičky přípravku Ogivri rozpuštěný ve vodě pro injekci (není součástí balení) je stabilní 10 dní po rekonstituci, pokud je uchováván při teplotě 2 °C – 8 °C, a nesmí zmrznout.

Během rekonstituce má být s přípravkem Ogivri manipulováno velmi opatrně. Výrazné napěnění během rekonstituce nebo třepání s rekonstituovaným roztokem přípravku Ogivri může vést k obtížím se získáním odpovídajícího množství přípravku Ogivri, které lze natáhnout z injekční lahvičky.

### Ogivri 150 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Je třeba používat vhodnou aseptickou techniku. Obsah každé 150mg injekční lahvičky přípravku Ogivri se rekonstruuje se 7,2 ml sterilní vody pro injekci (není součástí balení). Jiné roztoky se k rekonstituci nemají používat. Takto je připraveno 7,4 ml roztoku pro jednotlivou dávku obsahující přibližně 21 mg/ml trastuzumabu. Přebytek objemu o 4 % zajišťuje, že z každé lahvičky může být natažena deklarovaná dávka 150 mg.

### Ogivri 420 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Je třeba používat vhodnou aseptickou techniku. Obsah každé 420mg injekční lahvičky přípravku Ogivri se rekonstruuje s 20 ml sterilní vody pro injekci (není součástí balení). Jiné roztoky se k rekonstituci nemají používat. Takto je připraveno 21 ml roztoku pro jednotlivou dávku obsahující přibližně 21 mg/ml trastuzumabu. Přebytek objemu o 4,8 % zajišťuje, že z každé injekční lahvičky může být natažena deklarovaná dávka 420 mg.

Ogivri injekční lahvička		Objem sterilní vody pro injekci		Konečná koncentrace
150mg injekční lahvička	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420mg injekční lahvička	+	20 ml	=	21 mg/ml

### Návod k rekonstituci:

- 1) Sterilní stříkačkou injikujte pomalu požadovaný objem (uvedený výše) vody pro injekci do injekční lahvičky obsahující lyofilizovaný přípravek Ogivri; proud roztoku směřujte přímo do lyofilizovaného koláče.
- 2) Jemným kroužením s lahvičkou napomáhejte rozředění. NETŘEPAT!

Mírné napěnění přípravku během rekonstituce není neobvyklé. Ponechte lahvičku v klidu po dobu přibližně 5 minut. Rekonstituovaný přípravek Ogivri je bezbarvý až světle žlutý transparentní roztok bez viditelných částic.

### Stanovení objemu roztoku:

- požadovaná nasycovací dávka 4 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti nebo udržovací týdenní dávka 2 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti:

$$\text{Objem (ml)} = \frac{\text{Tělesná hmotnost (kg)} \times \text{dávka (4 mg/kg pro nasycovací dávku, 2 mg/kg pro dávku udržovací)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentrace rekonstituovaného roztoku)}}$$

- požadovaná nasycovací dávka 8 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti nebo udržovací třítydenní dávka 6 mg trastuzumabu/kg tělesné hmotnosti:

$$\text{Objem (ml)} = \frac{\text{Tělesná hmotnost (kg)} \times \text{dávka (8 mg/kg pro nasycovací dávku, 6 mg/kg pro dávku udržovací)}}{21 \text{ (mg/ml, koncentrace rekonstituovaného roztoku)}}$$

Z injekční lahvičky se sterilní jehlou a injekční stříkačkou natáhne příslušné množství roztoku a přidá se do infuzního vaku z polyvinylchloridu, polyethylenu nebo polypropylenu s obsahem 250 ml roztoku chloridu sodného o koncentraci 0,9% mg/ml (0,9 %). Nepoužívejte roztoky s obsahem glukózy. Jemně obračejte vakem, abyste dostatečně promíchali roztok a nedošlo přitom k napěnění. Parenterální roztoky je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují viditelné částice nebo zda nedošlo ke změně barvy. Jakmile je infuze připravena, má být ihned podána. Pokud je infuze asepticky zředěna, lze ji uchovat až po dobu 90 dnů při teplotě 2 °C – 8 °C a po dobu 24 hodin při teplotě nepřesahující 30 °C.