

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ontruzant 150 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Ontruzant 420 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ontruzant 150 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Eine Durchstechflasche enthält 150 mg Trastuzumab, einen humanisierten monoklonalen IgG1-Antikörper, der aus einer Suspensionskultur von Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) hergestellt und durch mehrere Chromatographie-Schritte, einschließlich spezifischer viraler Inaktivierungs- und Entfernungsprozesse, gereinigt wird.

Ontruzant 420 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Eine Durchstechflasche enthält 420 mg Trastuzumab, einen humanisierten monoklonalen IgG1-Antikörper, der aus einer Suspensionskultur von Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) hergestellt und durch mehrere Chromatographie-Schritte, einschließlich spezifischer viraler Inaktivierungs- und Entfernungsprozesse, gereinigt wird.

Die rekonstituierte Ontruzant-Lösung enthält 21 mg/ml Trastuzumab.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes bis schwach gelbes lyophilisiertes Pulver.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Brustkrebs

Metastasierter Brustkrebs

Ontruzant ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs (MBC - metastatic breast cancer) indiziert:

- als Monotherapie zur Behandlung von Patienten, die mindestens zwei Chemotherapieregime gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Die vorangegangene Chemotherapie muss mindestens ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet. Bei Patienten mit positivem Hormonrezeptor-Status muss auch eine Hormonbehandlung erfolglos gewesen sein, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet.
- in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben und für die ein Anthrazyklin ungeeignet ist.

- in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.
- in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Patienten mit Hormonrezeptor-positivem MBC, die noch nicht mit Trastuzumab behandelt wurden.

### Brustkrebs im Frühstadium

Ontruzant ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium (EBC - early breast cancer) indiziert:

- nach einer Operation, Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) und Strahlentherapie (soweit zutreffend) (siehe Abschnitt 5.1).
- nach adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid, in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel.
- in Kombination mit adjuvanter Chemotherapie mit Docetaxel und Carboplatin.
- in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie, gefolgt von adjuvanter Therapie mit Ontruzant bei lokal fortgeschrittenem (einschließlich entzündlichem) Brustkrebs oder Tumoren > 2 cm im Durchmesser (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Ontruzant ist nur bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs oder Brustkrebs im Frühstadium anzuwenden, deren Tumoren entweder eine HER2-Überexpression oder eine HER2-Genamplifikation aufweisen, die durch eine genaue und validierte Untersuchung ermittelt wurde (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

### Metastasiertes Magenkarzinom

Ontruzant ist in Kombination mit Capecitabin oder 5-Fluorouracil und Cisplatin indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bisher keine Krebstherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.

Ontruzant ist nur bei Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom (MGC - metastatic gastric cancer) anzuwenden, deren Tumore eine HER2-Überexpression, definiert durch ein IHC2+ und ein bestätigendes SISH- oder FISH-Ergebnis, oder durch ein IHC3+ Ergebnis, aufweisen. Hierfür sollten genaue und validierte Untersuchungsmethoden angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Durchführung eines HER2-Tests vor Beginn der Therapie ist obligatorisch (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Die Therapie mit Ontruzant soll nur von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Anwendung einer zytotoxischen Chemotherapie besitzt (siehe Abschnitt 4.4), und soll nur von medizinischem Fachpersonal angewendet werden.

Die intravenöse Darreichungsform von Ontruzant ist nicht zur subkutanen Anwendung vorgesehen und darf nur als intravenöse Infusion angewendet werden.

Zur Vermeidung von Behandlungsfehlern ist es wichtig, die Etiketten der Durchstechflaschen zu überprüfen, um sicherzustellen, dass es sich bei dem Medikament, das zubereitet und gegeben werden soll, um Ontruzant (Trastuzumab) und nicht um ein anderes Arzneimittel, das Trastuzumab enthält (z. B. Trastuzumab Emtansin oder Trastuzumab Deruxtecán), handelt.

## Dosierung

### Metastasierter Brustkrebs

#### *3-wöchentliche Anwendung*

Die empfohlene Initialdosis beträgt 8 mg/kg Körpergewicht. Die empfohlene Erhaltungsdosis bei 3-wöchentlichen Intervallen beträgt 6 mg/kg Körpergewicht, beginnend 3 Wochen nach der Initialdosis.

#### *Wöchentliche Anwendung*

Die empfohlene Initialdosis Ontruzant beträgt 4 mg/kg Körpergewicht. Die empfohlene wöchentliche Erhaltungsdosis Ontruzant beträgt 2 mg/kg Körpergewicht, beginnend eine Woche nach der Initialdosis.

#### *Anwendung in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel*

In den Zulassungsstudien (H0648g, M77001) wurden Paclitaxel oder Docetaxel einen Tag nach der Initialdosis von Trastuzumab (zur Dosierung siehe Fachinformation [Summary of Product Characteristics – SmPC] von Paclitaxel oder Docetaxel) und dann sofort nach den folgenden Dosen Trastuzumab verabreicht, wenn die vorausgehende Dosis Trastuzumab gut vertragen wurde.

#### *Anwendung in Kombination mit einem Aromatasehemmer*

In der Zulassungsstudie (BO16216) wurden Trastuzumab und Anastrozol von Tag 1 an verabreicht. Es gab keine Einschränkungen bei der Verabreichung bezüglich der Terminierung von Trastuzumab und Anastrozol (zur Dosierung siehe SmPC von Anastrozol oder anderen Aromatasehemmern).

### Brustkrebs im Frühstadium

#### *3-wöchentliche und wöchentliche Anwendung*

Bei der 3-wöchentlichen Anwendung beträgt die empfohlene Initialdosis Ontruzant 8 mg/kg Körpergewicht. Die empfohlene Erhaltungsdosis Ontruzant bei 3-wöchentlichen Intervallen beträgt 6 mg/kg Körpergewicht, beginnend 3 Wochen nach der Initialdosis.

Bei der wöchentlichen Anwendung in Kombination mit Paclitaxel, nach Chemotherapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid, beträgt die Initialdosis 4 mg/kg, gefolgt von 2 mg/kg jede Woche.

Siehe Abschnitt 5.1 zu Dosierungen bei kombinierter Chemotherapie.

### Metastasiertes Magenkarzinom

#### *3-wöchentliche Anwendung*

Die empfohlene Initialdosis beträgt 8 mg/kg Körpergewicht. Die empfohlene Erhaltungsdosis bei 3-wöchentlichen Intervallen beträgt 6 mg/kg Körpergewicht, beginnend 3 Wochen nach der Initialdosis.

### Brustkrebs und Magenkarzinom

#### *Dauer der Behandlung*

Patienten mit MBC oder MGC sollten bis zum Fortschreiten der Erkrankung mit Ontruzant behandelt werden. Patienten mit EBC sollten 1 Jahr lang oder bis zum Wiederauftreten der Erkrankung mit Ontruzant behandelt werden, je nachdem, was zuerst eintritt; bei Patienten mit EBC wird eine Verlängerung der Behandlung über ein Jahr hinaus nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Dosisreduktion*

Während der klinischen Prüfungen wurden keine Dosisreduktionen von Trastuzumab vorgenommen. In Phasen einer reversiblen, chemotherapieinduzierten Myelosuppression kann die Behandlung fortgeführt werden, aber die Patienten sollten während dieser Zeit sorgfältig auf Komplikationen

einer Neutropenie überwacht werden. Beachten Sie bitte die Fachinformation von Paclitaxel, Docetaxel oder des Aromatasehemmers zu Angaben bezüglich Dosisreduktion oder Intervallverlängerungen.

Wenn die linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) um  $\geq 10$  Prozentpunkte unter den Ausgangswert UND unter 50 % absinkt, sollte die Behandlung ausgesetzt und innerhalb von etwa 3 Wochen eine erneute LVEF-Messung durchgeführt werden. Wenn die LVEF sich nicht verbessert, weiter absinkt oder wenn sich eine symptomatische kongestive Herzinsuffizienz (KHI) entwickelt, sollte ein Abbruch der Behandlung mit Ontruzant ernsthaft erwogen werden, es sei denn, es wird angenommen, dass der Nutzen für den einzelnen Patienten das Risiko überwiegt. Diese Patienten sollten zur Untersuchung an einen Kardiologen überwiesen und weiterhin beobachtet werden.

#### *Versäumte Dosen*

Wenn der Patient eine Dosis von Ontruzant um eine Woche oder weniger versäumt hat, sollte die übliche Erhaltungsdosis (wöchentliche Anwendung: 2 mg/kg; 3-wöchentliche Anwendung: 6 mg/kg) sobald wie möglich gegeben werden. Warten Sie nicht bis zum nächsten geplanten Behandlungszyklus. Die nachfolgenden Erhaltungsdosen sollten gemäß dem wöchentlichen oder 3-wöchentlichen Dosierungsschema entweder 7 Tage oder 21 Tage später verabreicht werden.

Wenn der Patient eine Dosis von Ontruzant um mehr als eine Woche versäumt hat, sollte sobald wie möglich eine weitere Initialdosis von Ontruzant über ungefähr 90 Minuten verabreicht werden (wöchentliche Anwendung: 4 mg/kg; 3-wöchentliche Anwendung: 8 mg/kg). Die nachfolgenden Erhaltungsdosen von Ontruzant (wöchentliche Anwendung: 2 mg/kg; 3-wöchentliche Anwendung: 6 mg/kg) sollten gemäß dem wöchentlichen oder 3-wöchentlichen Dosierungsschema entweder 7 Tage oder 21 Tage später verabreicht werden.

#### *Spezielle Patientengruppen*

Spezielle pharmakokinetische Studien mit älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion sind nicht durchgeführt worden. Eine populationspharmakokinetische Analyse ergab keinen Hinweis auf einen Einfluss des Alters oder einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Verfügbarkeit von Trastuzumab.

#### *Kinder und Jugendliche*

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Ontruzant bei Kindern und Jugendlichen.

#### Art der Anwendung

Ontruzant ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Die Initialdosis muss als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht werden. Die Anwendung als intravenöse Bolusinjektion ist nicht erlaubt. Eine intravenöse Infusion von Ontruzant muss von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, das in der Lage ist, Anaphylaxien zu behandeln, und ein Notfallkoffer muss verfügbar sein. Die Patienten müssen zumindest während der ersten sechs Stunden nach Beginn der ersten Infusion und der ersten zwei Stunden nach Beginn der nachfolgenden Infusionen auf Symptome wie Fieber und Schüttelfrost oder andere infusionsbedingte Symptome überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Eine Unterbrechung der Infusion oder eine Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit kann dazu beitragen, diese Symptome unter Kontrolle zu bringen. Die Infusion kann fortgesetzt werden, sobald die Symptome abklingen.

Wurde die Initialdosis gut vertragen, so können die weiteren Dosen als 30-minütige Infusion verabreicht werden.

Hinweise zur Rekonstitution der intravenösen Darreichungsform von Ontruzant vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Trastuzumab, Mausproteine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Ruhedyspnoe, die durch Komplikationen der fortgeschrittenen Krebserkrankung verursacht wird oder die eine unterstützende Sauerstofftherapie benötigt.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Die Testung auf HER2 muss in einem spezialisierten Labor durchgeführt werden, das eine adäquate Validierung der Testmethoden sicherstellen kann (siehe Abschnitt 5.1).

Es liegen derzeit keine Studiendaten zur Wiederbehandlung von Patienten mit vorangegangener Trastuzumab-Exposition im adjuvanten Setting vor.

#### Kardiale Dysfunktion

##### Allgemeine Hinweise

Patienten, die mit Trastuzumab behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer KHI (New York Heart Association [NYHA] Klasse II-IV) oder einer asymptomatischen kardialen Dysfunktion. Diese Ereignisse wurden bei Patienten beobachtet, die eine Therapie mit Trastuzumab allein oder in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel erhielten, insbesondere im Anschluss an eine anthrazyklinhaltige (Doxorubicin oder Epirubicin) Chemotherapie. Diese können mäßig bis schwer sein und wurden mit Todesfällen in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Zusätzlich ist bei der Behandlung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten kardialer Ereignisse, z.B. Hypertonie, dokumentierter koronarer Herzerkrankung, KHI, LVEF von < 55 %, bei älteren Patienten, Vorsicht geboten.

Alle Patienten, die für eine Behandlung mit Trastuzumab vorgesehen sind, jedoch insbesondere solche mit vorangegangener Behandlung mit einem Anthrazyklin und Cyclophosphamid (AC), sollten vor der Therapie einer Prüfung der Herzfunktion, einschließlich Anamnese und körperlicher Untersuchung, sowie einem Elektrokardiogramm (EKG), Echokardiogramm und/oder Multigated Acquisition (MUGA)-Scan oder einer Magnetresonanztomographie unterzogen werden. Eine Überwachung kann dazu beitragen, Patienten zu identifizieren, die eine kardiale Dysfunktion entwickeln. Kardiologische Untersuchungen, die zu Beginn der Behandlung durchgeführt werden, sollten während der Therapie alle 3 Monate wiederholt werden und nach Behandlungsende alle 6 Monate für 24 Monate nach der letzten Gabe von Trastuzumab. Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung muss vor der Entscheidung für eine Therapie mit Trastuzumab durchgeführt werden.

Gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse aller verfügbaren Daten kann sich Trastuzumab nach Absetzen der Behandlung noch bis zu 7 Monate im Kreislauf befinden (siehe Abschnitt 5.2). Patienten, die nach Absetzen von Trastuzumab Anthrazykline erhalten, sind möglicherweise einem erhöhten Risiko für kardiale Dysfunktion ausgesetzt. Wenn möglich sollte der Arzt eine Anthrazyklin-Therapie noch bis zu 7 Monate nach Absetzen von Trastuzumab vermeiden. Wenn Anthrazykline eingesetzt werden, sollte die Herzfunktion des Patienten sorgfältig überwacht werden.

Formale kardiologische Untersuchungen sollten bei den Patienten erwogen werden, bei denen bei der Eingangsuntersuchung kardiovaskuläre Bedenken aufgetreten sind. Bei allen Patienten sollte die Herzfunktion während der Therapie weiter überwacht werden (z.B. in Abständen von 12 Wochen).

Eine Überwachung kann dazu beitragen, Patienten zu identifizieren, die eine kardiale Dysfunktion entwickeln. Patienten, die eine asymptomatische kardiale Dysfunktion entwickeln, könnten von einer häufigeren Überwachung (z.B. alle 6 - 8 Wochen) profitieren. Falls Patienten eine andauernde Abnahme der linksventrikulären Herzfunktion zeigen, aber asymptomatisch bleiben, sollte der Arzt einen Abbruch der Behandlung erwägen, falls kein klinischer Nutzen der Behandlung mit Trastuzumab festgestellt wurde.

Die Sicherheit der Fortführung oder Wiederaufnahme von Trastuzumab bei Patienten, bei denen eine kardiale Dysfunktion auftrat, ist nicht prospektiv untersucht worden. Wenn die LVEF um  $\geq 10$  Prozentpunkte unter den Ausgangswert UND unter 50 % absinkt, sollte die Behandlung ausgesetzt und innerhalb von etwa 3 Wochen eine erneute LVEF-Messung durchgeführt werden. Wenn die LVEF sich nicht verbessert, weiter absinkt oder wenn sich eine symptomatische KHI entwickelt, sollte ein Abbruch der Behandlung mit Trastuzumab ernsthaft erwogen werden, es sei denn, es wird angenommen, dass der Nutzen für den einzelnen Patienten das Risiko überwiegt. Diese Patienten sollten zur Untersuchung an einen Kardiologen überwiesen und weiterhin beobachtet werden.

Falls während der Therapie mit Trastuzumab eine symptomatische Herzinsuffizienz auftritt, sollte diese mit geeigneten Standardarzneimitteln für KHI behandelt werden. Der Zustand der meisten Patienten, die in den Zulassungsstudien eine KHI oder eine asymptomatische kardiale Dysfunktion entwickelten, verbesserte sich unter einer KHI-Standardbehandlung, die aus einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensinrezeptor-Blocker (ARB) und einem Betablocker bestand. Die Mehrzahl der Patienten mit kardialen Symptomen und Evidenz eines klinischen Nutzens durch die Behandlung mit Trastuzumab setzte die Therapie ohne weitere kardiale Nebenwirkungen fort.

#### Metastasierter Brustkrebs

Trastuzumab und Anthrazykline sollten bei MBC nicht gleichzeitig in Kombination angewendet werden.

Patienten mit MBC, die vorher Anthrazykline erhalten haben, sind bei der Behandlung mit Trastuzumab auch dem Risiko der kardialen Dysfunktion ausgesetzt, obwohl das Risiko niedriger ist als bei gleichzeitiger Behandlung mit Trastuzumab und Anthrazyklinen.

#### Brustkrebs im Frühstadium

Bei Patienten mit EBC sollten kardiologische Untersuchungen, die zu Beginn der Behandlung durchgeführt werden, während der Therapie alle 3 Monate und nach Behandlungsende alle 6 Monate für 24 Monate nach der letzten Gabe von Trastuzumab wiederholt werden. Bei Patienten, die eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie erhalten, ist eine weitere Überwachung zu empfehlen, und diese sollte jährlich bis zu 5 Jahre nach der letzten Gabe von Trastuzumab oder, wenn eine kontinuierliche Abnahme der LVEF beobachtet wird, auch länger wiederholt werden.

Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) in der Anamnese, medizinisch behandlungsbedürftiger Angina pectoris, einer KHI in der Anamnese oder einer bestehenden KHI (NYHA Klasse II - IV), LVEF < 55 %, anderen Kardiomyopathien, einer medizinisch behandlungsbedürftigen kardialen Arrhythmie, einer klinisch signifikanten Herzklappenerkrankung, schlecht eingestellter Hypertonie (diejenigen mit Hypertonie, die mit der verfügbaren Standardbehandlung kontrollierbar war, konnten eingeschlossen werden) und hämodynamisch relevantem Perikarderguss wurden aus den adjuvanten und neoadjuvanten Zulassungsstudien mit Trastuzumab bei EBC ausgeschlossen. Bei solchen Patienten kann die Behandlung daher nicht empfohlen werden.

#### Adjuvante Behandlung

Trastuzumab und Anthrazykline sollten im Rahmen einer adjuvanten Therapie nicht gleichzeitig in Kombination angewendet werden.

Bei Patienten mit EBC wurde ein Anstieg der Inzidenz symptomatischer und asymptomatischer kardialer Ereignisse beobachtet, wenn Trastuzumab nach einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie verabreicht wurde, verglichen mit der Anwendung eines nicht anthrazyklinhaltigen Regimes aus Docetaxel und Carboplatin. Diese Ereignisse waren ausgeprägter, wenn Trastuzumab gleichzeitig mit Taxanen verabreicht wurde, als wenn dies sequenziell zu Taxanen erfolgte. Unabhängig vom verwendeten Regime traten die meisten symptomatischen kardialen Ereignisse innerhalb der ersten 18 Monate auf. In einer der drei durchgeführten Zulassungsstudien, für die eine mediane Nachbeobachtungszeit von 5,5 Jahren vorhanden war (BCIRG006), wurde bei Patienten, denen Trastuzumab gleichzeitig mit Taxanen nach einer anthrazyklinhaltigen Therapie verabreicht wurde, ein kontinuierlicher Anstieg der kumulativen Rate symptomatischer kardialer oder LVEF-Ereignisse (auf bis zu 2,37 %) beobachtet, verglichen mit ca. 1 % in den zwei Vergleichsarmen (Anthrazyklin plus Cyclophosphamid, gefolgt von einem Taxan, und Taxan, Carboplatin und Trastuzumab).

Risikofaktoren für ein kardiales Ereignis, die in vier groß angelegten adjuvanten Studien identifiziert wurden, umfassten fortgeschrittenes Alter (> 50 Jahre), niedrigen LVEF-Ausgangswert (< 55 %), vor oder nach der Einleitung der Paclitaxel-Behandlung einen Abfall der LVEF um 10 – 15 Prozentpunkte und vorherige oder gleichzeitige Anwendung blutdrucksenkender Arzneimittel. Bei Patienten, die nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie Trastuzumab erhielten, stand das Risiko einer kardialen Dysfunktion mit höheren kumulativen Anthrazyklin-Dosen, die vor der Einleitung der Behandlung mit Trastuzumab gegeben wurden, und mit einem Body Mass Index (BMI) > 25 kg/m<sup>2</sup> in Zusammenhang.

#### *Neoadjuvante/adjuvante Behandlung*

Trastuzumab sollte bei Patienten mit EBC, die für eine neoadjuvante/adjuvante Behandlung geeignet sind, in Kombination mit Anthrazyklinen nur bei chemotherapienaiven Patienten und nur in niedrig dosierten Anthrazyklin-Schemata, d.h. in maximalen kumulativen Doxorubicin-Dosen von 180 mg/m<sup>2</sup> oder Epirubicin-Dosen von 360 mg/m<sup>2</sup>, angewendet werden.

Wenn Patienten im Rahmen einer neoadjuvanten Therapie gleichzeitig mit einem kompletten Behandlungszyklus von niedrig dosierten Anthrazyklinen und Trastuzumab behandelt wurden, sollte nach der Operation keine zusätzliche zytotoxische Chemotherapie gegeben werden. In anderen Situationen wird die Entscheidung über die Notwendigkeit einer zusätzlichen zytotoxischen Chemotherapie anhand individueller Faktoren getroffen.

Die Erfahrung mit der gleichzeitigen Verabreichung von Trastuzumab und einem niedrig dosierten Anthrazyklin-Schema beschränkt sich bisher auf die Studie MO16432.

In der Zulassungsstudie MO16432 wurde Trastuzumab gleichzeitig mit einer neoadjuvanten Chemotherapie, die aus drei Zyklen Doxorubicin bestand (kumulative Dosis 180 mg/m<sup>2</sup>), verabreicht.

Die Inzidenz einer symptomatischen kardialen Dysfunktion lag im Trastuzumab-Arm bei 1,7 %.

Die klinische Erfahrung bei Patienten im Alter von über 65 Jahren ist begrenzt.

#### Infusionsbedingte Reaktionen (IRR) und Überempfindlichkeit

Schwerwiegende IRR auf Infusionen mit Trastuzumab, einschließlich Dyspnoe, Hypotonie, Giemen, Hypertonie, Bronchospasmus, supraventrikulärer Tachyarrhythmie, reduzierter Sauerstoffsättigung, Anaphylaxie, Atemnot, Urtikaria und Angioödem wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es kann eine Prämedikation angewendet werden, um das Risiko für das Auftreten dieser Reaktionen zu reduzieren. Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen treten während oder innerhalb der ersten 2,5 Stunden nach Beginn der ersten Infusion auf. Sollte eine infusionsbedingte Reaktion auftreten, ist die Infusion zu unterbrechen oder die Infusionsgeschwindigkeit zu verlangsamen, und der Patient sollte bis zum Abklingen aller beobachteten Symptome überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Diese Symptome können mit Analgetika/Antipyretika, wie Meperidin oder Paracetamol, oder einem Antihistaminikum, wie Diphenhydramin, behandelt werden. Bei der Mehrzahl der Patienten klangen die Symptome ab, und sie erhielten anschließend weitere Infusionen mit Trastuzumab.

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden erfolgreich mit unterstützenden Maßnahmen, wie der Gabe von Sauerstoff, Beta-Agonisten und Corticosteroiden behandelt. In seltenen Fällen nahm der klinische Verlauf dieser Nebenwirkungen einen tödlichen Ausgang. Patienten mit Ruhedyspnoe aufgrund von Komplikationen bei fortgeschrittener Krebserkrankung und Begleiterkrankungen können ein erhöhtes Risiko für eine Infusionsreaktion mit tödlichem Ausgang haben. Diese Patienten sollten deshalb nicht mit Trastuzumab behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Eine anfängliche Verbesserung gefolgt von einer klinischen Verschlechterung und verzögerten Reaktionen mit schneller klinischer Verschlechterung wurde ebenfalls berichtet. Todesfälle wurden innerhalb von Stunden bis zu einer Woche nach der Infusion beobachtet. In sehr seltenen Fällen kam es bei Patienten erst nach mehr als sechs Stunden nach Beginn der Infusion zum Auftreten infusionsbedingter und pulmonaler Symptome. Patienten sollten auf die Möglichkeit eines derartigen späten Auftretens hingewiesen und angewiesen werden, ihren Arzt zu benachrichtigen, wenn diese Symptome auftreten.

#### Pulmonale Ereignisse

Über schwere pulmonale Ereignisse bei der Anwendung von Trastuzumab ist nach der Markteinführung berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Diese Ereignisse verliefen gelegentlich tödlich. Zusätzlich wurde über Fälle von interstitieller Lungenerkrankung, einschließlich Lungeninfiltraten, akutem respiratorischem Distress-Syndrom, Pneumonie, Pneumonitis, Pleuraerguss, Atemnot, akutem Lungenödem und respiratorischer Insuffizienz, berichtet. Die Risikofaktoren, die mit einer interstitiellen Lungenerkrankung verbunden sind, umfassen vorherige oder gleichzeitige Behandlung mit anderen antineoplastischen Therapien, wie z.B. Taxan-, Gemcitabin-, Vinorelbin- und Strahlentherapie, von denen bekannt ist, dass sie damit einhergehen. Diese Ereignisse können im Rahmen einer infusionsbedingten Reaktion oder mit verzögertem Beginn eintreten. Für Patienten mit Ruhedyspnoe aufgrund von Komplikationen bei fortgeschrittener Krebserkrankung und Begleiterkrankungen besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko von pulmonalen Exazerbationen. Diese Patienten sollten deshalb nicht mit Trastuzumab behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3). Vorsicht ist geboten bei Pneumonitis, besonders bei Patienten, die gleichzeitig mit Taxanen behandelt werden.

#### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. Klinisch signifikante Wechselwirkungen zwischen Trastuzumab und den in klinischen Studien gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln wurden nicht beobachtet.

#### Wirkung von Trastuzumab auf die Pharmakokinetik von anderen antineoplastischen Arzneimitteln

Pharmakokinetische Daten aus den Studien BO15935 und M77004 bei Frauen mit HER2-positivem MBC wiesen darauf hin, dass die Exposition gegenüber Paclitaxel und Doxorubicin (und deren Hauptmetaboliten 6- $\alpha$ -Hydroxyl-Paclitaxel [POH] und Doxorubicinol [DOL]) in Gegenwart von Trastuzumab nicht verändert wird (Initialdosis von 8 mg/kg oder 4 mg/kg als intravenöse Infusion, gefolgt von 6 mg/kg 3-wöchentlich oder 2 mg/kg wöchentlich als intravenöse Infusion). Dennoch kann Trastuzumab die Gesamtexposition eines Doxorubicin-Metaboliten erhöhen (7-Desoxy-13-Dihydro-Doxorubicinon [D7D]). Die biologische Aktivität von D7D und die klinische Wirkung der Erhöhung dieses Metaboliten blieben ungewiss.

Daten aus der Studie JP16003, einer einarmigen Studie mit Trastuzumab (Initialdosis von 4 mg/kg als intravenöse Infusion und 2 mg/kg wöchentlich als intravenöse Infusion) und Docetaxel (60 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Infusion) bei japanischen Frauen mit HER2-positivem MBC, lassen vermuten, dass die gleichzeitige Verabreichung von Trastuzumab keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Docetaxel bei Einzelgabe hat. Bei der Studie JP19959 handelte es sich um eine Substudie von BO18255 (ToGA), die bei männlichen und weiblichen japanischen Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom durchgeführt wurde, um die Pharmakokinetik von Capecitabin und Cisplatin bei Anwendung mit oder ohne Trastuzumab zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Substudie ließen vermuten, dass die Exposition gegenüber den biologisch aktiven Metaboliten von Capecitabin (z.B. 5-FU) durch die gleichzeitige Anwendung von Cisplatin oder von Cisplatin plus Trastuzumab nicht beeinträchtigt wird. Capecitabin hat jedoch in Kombination mit Trastuzumab höhere Konzentrationen und eine längere Halbwertszeit aufgewiesen als allein. Diese Daten ließen ebenfalls vermuten, dass die Pharmakokinetik von Cisplatin durch die gleichzeitige Anwendung von Capecitabin oder von Capecitabin plus Trastuzumab nicht beeinträchtigt wird.

Pharmakokinetische Daten aus der Studie H4613g/GO01305 bei Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem, inoperablem HER2-positivem Krebs wiesen darauf hin, dass Trastuzumab keinen Einfluss auf die PK von Carboplatin hatte.

#### Wirkung antineoplastischer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab

Ein Vergleich von simulierten Trastuzumab-Serumkonzentrationen nach Monotherapie mit Trastuzumab (4 mg/kg Initialdosis/2 mg/kg einmal wöchentlich als intravenöse Infusion) und von Serumkonzentrationen, die bei japanischen Frauen mit HER2-positivem MBC (Studie JP16003) beobachtet wurden, ergab keinen Hinweis darauf, dass die gleichzeitige Verabreichung von Docetaxel eine Wirkung auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab hat.

Der Vergleich von PK-Ergebnissen aus zwei Phase-II-Studien (BO15935 und M77004) und einer Phase-III-Studie (H0648g), in denen Patienten gleichzeitig mit Trastuzumab und Paclitaxel behandelt wurden, und zwei Phase-II-Studien, in denen Trastuzumab als Monotherapie (W016229 und MO16982) an Frauen mit HER2-positivem MBC verabreicht wurde, weist darauf hin, dass individuelle und mittlere Talspiegel der Serumkonzentration von Trastuzumab innerhalb der Studien und von Studie zu Studie variierten, eine gleichzeitige Verabreichung von Paclitaxel jedoch keine eindeutige Wirkung auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab hatte. Ein Vergleich von Trastuzumab-PK-Daten aus der Studie M77004, in der Frauen mit HER2-positivem MBC gleichzeitig mit Trastuzumab, Paclitaxel und Doxorubicin behandelt wurden, mit Trastuzumab-PK-Daten aus Studien, in denen Trastuzumab als Monotherapie (H0649g) oder in Kombination mit Anthrazyklinen plus Cyclophosphamid oder Paclitaxel (Studie H0648g) angewendet wurde, ließen vermuten, dass Doxorubicin und Paclitaxel keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab haben.

Pharmakokinetik-Daten aus der Studie H4613g/GO01305 wiesen darauf hin, dass Carboplatin keine Auswirkung auf die PK von Trastuzumab hatte.

Die gleichzeitige Verabreichung von Anastrozol schien keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab zu haben.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Trastuzumab und für 7 Monate nach dem Ende der Behandlung eine effiziente Kontrazeption durchzuführen (siehe Abschnitt 5.2).

## Schwangerschaft

Reproduktionsstudien wurden an Cynomolgus-Affen mit Dosierungen bis zum 25-Fachen der wöchentlichen Erhaltungsdosis beim Menschen von 2 mg/kg der intravenösen Darreichungsform von Trastuzumab durchgeführt; sie ergaben keinen Hinweis auf eine Beeinträchtigung der Fertilität oder eine Schädigung des Fötus. Trastuzumab erwies sich im frühen (20. bis 50. Gestationstag) und späten (120. bis 150. Gestationstag) Stadium der fötalen Entwicklung als plazentagängig. Ob Trastuzumab die Reproduktionsfähigkeit beeinträchtigen kann, ist nicht bekannt. Da Reproduktionsstudien am Tier nicht immer aussagekräftig für die Reaktion beim Menschen sind, sollte die Gabe von Trastuzumab während der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus.

Nach der Markteinführung sind bei schwangeren Frauen, die mit Trastuzumab behandelt wurden, in Zusammenhang mit Oligohydramnien Fälle von Wachstumsstörungen der Niere und/oder Nierenfunktionsstörungen beim Fötus berichtet worden, von denen manche mit tödlich verlaufender pulmonaler Hypoplasie des Fötus einhergingen. Frauen, die schwanger werden, sollten darüber informiert werden, dass möglicherweise der Fötus geschädigt werden kann. Wenn eine schwangere Frau mit Trastuzumab behandelt wird oder eine Patientin, während sie Trastuzumab erhält, oder in den 7 Monaten nach der letzten Dosis von Trastuzumab, schwanger wird, ist eine engmaschige Überwachung durch ein multidisziplinäres Team wünschenswert.

## Stillzeit

Eine Studie an Cynomolgus-Affen, die vom 120. bis zum 150. Tag der Trächtigkeit das 25-Fache der wöchentlichen Erhaltungsdosis beim Menschen von 2 mg/kg der intravenösen Darreichungsform von Trastuzumab erhielten, zeigte, dass Trastuzumab postpartal in die Milch übertritt. Die intrauterine Exposition gegenüber Trastuzumab und der Nachweis von Trastuzumab im Serum von Affensäuglingen ging vom Zeitpunkt der Geburt bis zu einem Alter von 1 Monat mit keinerlei Wachstums- oder Entwicklungsbeeinträchtigung einher. Es ist nicht bekannt, ob Trastuzumab beim Menschen in die Milch übertritt. Da menschliches IgG1 jedoch in die Milch abgegeben wird und das Gefährdungspotenzial für den Säugling nicht bekannt ist, sollten Frauen während einer Therapie mit Trastuzumab und für 7 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen.

## Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Ontruzant hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitt 4.8). Während der Behandlung mit Ontruzant können Schwindelgefühl und Somnolenz auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit infusionsbedingten Symptomen (siehe Abschnitt 4.4) sollten angewiesen werden, nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abklingen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unter den schwerwiegendsten und/oder häufigsten Nebenwirkungen, über die unter der Anwendung von Ontruzant bislang berichtet wurden, sind kardiale Dysfunktion, infusionsbedingte Reaktionen, Hämatotoxizität (insbesondere Neutropenie), Infektionen und unerwünschte pulmonale Nebenwirkungen.

## Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In diesem Abschnitt wurden die folgenden Kategorien für die Häufigkeit verwendet: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen aufgelistet, die in Verbindung mit der intravenösen Anwendung von Trastuzumab allein oder in Kombination mit einer Chemotherapie in klinischen Zulassungsstudien und nach der Markteinführung berichtet wurden.

Alle einbezogenen Angaben basieren auf dem höchsten Prozentsatz, der in den Zulassungsstudien beobachtet wurde. Zusätzlich sind Angaben, die nach der Markteinführung berichtet wurden, Bestandteil der Tabelle 1.

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die mit Trastuzumab intravenös als Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie in den Zulassungsstudien (N = 8386) und nach der Markteinführung berichtet wurden

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkung</b>	<b>Häufigkeit</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion	Sehr häufig
	Nasopharyngitis	Sehr häufig
	Neutropenische Sepsis	Häufig
	Zystitis	Häufig
	Influenza	Häufig
	Sinusitis	Häufig
	Hautinfektion	Häufig
	Rhinitis	Häufig
	Infektion der oberen Atemwege	Häufig
	Harnwegsinfektion	Häufig
Pharyngitis	Häufig	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Progression der malignen Tumorerkrankung	Nicht bekannt
	Progression der Tumorerkrankung	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Febrile Neutropenie	Sehr häufig
	Anämie	Sehr häufig
	Neutropenie	Sehr häufig
	Leukozytenzahl erniedrigt/Leukopenie	Sehr häufig
	Thrombozytopenie	Sehr häufig
	Hypoprothrombinämie	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Immunthrombozytopenie	Nicht bekannt
	Überempfindlichkeit	Häufig
	<sup>+</sup> Anaphylaktische Reaktion	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<sup>+</sup> Anaphylaktischer Schock	Selten
	Gewicht erniedrigt/Gewichtsverlust	Sehr häufig
	Anorexie	Sehr häufig
	Tumorlyse-Syndrom	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Hyperkaliämie	Nicht bekannt
	Schlaflosigkeit	Sehr häufig
	Angst	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Depression	Häufig
	<sup>1</sup> Tremor	Sehr häufig
	Schwindelgefühl	Sehr häufig
	Kopfschmerzen	Sehr häufig

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkung</b>	<b>Häufigkeit</b>
	Parästhesie	Sehr häufig
	Geschmacksstörung	Sehr häufig
	Periphere Neuropathie	Häufig
	Erhöhter Muskeltonus	Häufig
	Somnolenz	Häufig
Augenerkrankungen	Konjunktivitis	Sehr häufig
	Verstärkte Tränensekretion	Sehr häufig
	Trockenes Auge	Häufig
	Papillenödem	Nicht bekannt
	Netzhautblutung	Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Taubheit	Gelegentlich
Herzerkrankungen	<sup>1</sup> Erniedrigter Blutdruck	Sehr häufig
	<sup>1</sup> Erhöhter Blutdruck	Sehr häufig
	<sup>1</sup> Unregelmäßige Herzschläge	Sehr häufig
	<sup>1</sup> Herzflattern	Sehr häufig
	Verminderte Auswurfraction*	Sehr häufig
	<sup>+</sup> Herzinsuffizienz (kongestiv)	Häufig
	<sup>+1</sup> Supraventrikuläre Tachyarrhythmie	Häufig
	Kardiomyopathie	Häufig
	<sup>1</sup> Palpitationen	Häufig
	Perikarderguss	Gelegentlich
	Kardiogener Schock	Nicht bekannt
	Vorhandener Galopprrhythmus	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Hitzewallung	Sehr häufig
	<sup>+1</sup> Hypotonie	Häufig
	Vasodilatation	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<sup>+</sup> Dyspnoe	Sehr häufig
	Husten	Sehr häufig
	Epistaxis	Sehr häufig
	Rhinorrhoe	Sehr häufig
	<sup>+</sup> Pneumonie	Häufig
	Asthma	Häufig
	Lungenerkrankung	Häufig
	<sup>+</sup> Pleuraerguss	Häufig
	<sup>+1</sup> Giemen	Gelegentlich
	Pneumonitis	Gelegentlich
	<sup>+</sup> Lungenfibrose	Nicht bekannt
	<sup>+</sup> Atemstörung	Nicht bekannt
	<sup>+</sup> Respiratorische Insuffizienz	Nicht bekannt
	<sup>+</sup> Lungeninfiltration	Nicht bekannt
	<sup>+</sup> Akutes Lungenödem	Nicht bekannt
	<sup>+</sup> Akutes Atemnot syndrom	Nicht bekannt
	<sup>+</sup> Bronchospasmus	Nicht bekannt
	<sup>+</sup> Hypoxie	Nicht bekannt
	<sup>+</sup> Sauerstoffsättigung erniedrigt	Nicht bekannt
	Kehlkopfödem	Nicht bekannt
	Orthopnoe	Nicht bekannt
	Lungenödem	Nicht bekannt
Interstitielle Lungenerkrankung	Nicht bekannt	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Sehr häufig
	Erbrechen	Sehr häufig
	Übelkeit	Sehr häufig
	<sup>1</sup> Geschwollene Lippe	Sehr häufig

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkung</b>	<b>Häufigkeit</b>
	Abdominalschmerz	Sehr häufig
	Dyspepsie	Sehr häufig
	Obstipation	Sehr häufig
	Stomatitis	Sehr häufig
	Hämorrhoiden	Häufig
	Mundtrockenheit	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatozelluläre Schädigung	Häufig
	Hepatitis	Häufig
	Druckschmerz der Leber	Häufig
	Ikterus	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Erythem	Sehr häufig
	Ausschlag	Sehr häufig
	<sup>1</sup> Geschwollenes Gesicht	Sehr häufig
	Haarausfall	Sehr häufig
	Nagelveränderungen	Sehr häufig
	Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom	Sehr häufig
	Akne	Häufig
	Trockene Haut	Häufig
	Ekchymose	Häufig
	Hyperhidrose	Häufig
	Makulopapulöser Ausschlag	Häufig
	Pruritus	Häufig
	Onychoklasie	Häufig
	Dermatitis	Häufig
	Urtikaria	Gelegentlich
Angioödem	Nicht bekannt	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie	Sehr häufig
	<sup>1</sup> Muskelspannung	Sehr häufig
	Myalgie	Sehr häufig
	Arthritis	Häufig
	Rückenschmerzen	Häufig
	Knochenschmerzen	Häufig
	Muskelspasmen	Häufig
	Nackenschmerzen	Häufig
	Extremitätenschmerzen	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nierenerkrankung	Häufig
	Membranöse Glomerulonephritis	Nicht bekannt
	Glomerulonephropathie	Nicht bekannt
	Nierenversagen	Nicht bekannt
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	Oligohydramnion	Nicht bekannt
	Renale Hypoplasie	Nicht bekannt
	Lungenhypoplasie	Nicht bekannt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustentzündung/Mastitis	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Sehr häufig
	Schmerzen im Brustkorb	Sehr häufig
	Schüttelfrost	Sehr häufig
	Abgeschlagenheit	Sehr häufig
	Grippe-ähnliche Symptome	Sehr häufig
	Infusionsbedingte Reaktion	Sehr häufig
	Schmerzen	Sehr häufig
Fieber	Sehr häufig	

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
	Schleimhautentzündung	Sehr häufig
	Peripheres Ödem	Sehr häufig
	Unwohlsein	Häufig
	Ödem	Häufig
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Prellung	Häufig

<sup>+</sup> Kennzeichnet Nebenwirkungen, die in Verbindung mit tödlichem Ausgang berichtet wurden.

<sup>1</sup> Kennzeichnet Nebenwirkungen, die größtenteils in Verbindung mit infusionsbedingten Reaktionen berichtet wurden. Für diese ist der spezifische Prozentsatz nicht verfügbar.

\* Beobachtet bei Kombinationstherapie nach Anthrazyklinen und kombiniert mit Taxanen.

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Kardiale Dysfunktion

Kongestive Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II-IV) ist eine häufige Nebenwirkung, die in Zusammenhang mit der Anwendung von Trastuzumab steht und mit tödlichem Ausgang in Verbindung gebracht wurde (siehe Abschnitt 4.4). Anzeichen und Symptome einer kardialen Dysfunktion, wie Dyspnoe, Orthopnoe, verstärkter Husten, Lungenödem, S3-Galopprrhythmus oder verringerte ventrikuläre Auswurfraction, wurden bei Patienten beobachtet, die mit Trastuzumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

In 3 klinischen Zulassungsstudien zur adjuvanten Gabe von Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie war die Inzidenz von kardialer Dysfunktion 3./4. Grades (insbesondere symptomatischer kongestiver Herzinsuffizienz) bei den Patienten, die nur mit einer Chemotherapie allein behandelt wurden (d.h. kein Trastuzumab erhielten), und bei Patienten, die Trastuzumab nach einem Taxan erhielten, ähnlich (0,3 - 0,4 %). Die Rate war bei denjenigen Patienten am höchsten, denen Trastuzumab gleichzeitig mit einem Taxan verabreicht wurde (2,0 %). Im neoadjuvanten Setting sind die Erfahrungen bzgl. einer gleichzeitigen Anwendung von Trastuzumab mit einem niedrig dosierten Anthrazyklin-Schema begrenzt (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn Trastuzumab nach dem Ende einer adjuvanten Chemotherapie angewendet wurde, wurde nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten bei 0,6 % der Patienten im Einjahresarm eine NYHA-Klasse III-IV Herzinsuffizienz beobachtet. In der Studie BO16348 lag die Inzidenz von schwerer KHI (NYHA-Klasse III & IV) nach einer medianen Nachbeobachtung von 8 Jahren im Behandlungsarm mit Trastuzumab nach 1 Jahr Therapie bei 0,8 % und die Rate von leichter symptomatischer und asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion lag bei 4,6 %.

Die Reversibilität von schwerer KHI (definiert als eine Sequenz von mindestens zwei aufeinander folgenden LVEF-Werten  $\geq 50$  % nach dem Ereignis) war bei 71,4 % der mit Trastuzumab behandelten Patienten offensichtlich. Die Reversibilität einer leichten symptomatischen und asymptomatischen Funktionsstörung des linken Ventrikels wurde bei 79,5 % der Patienten nachgewiesen. Etwa 17 % der Ereignisse, die mit kardialer Dysfunktion zusammenhingen, traten nach Abschluss der Behandlung mit Trastuzumab auf.

In den Zulassungsstudien zu MBC mit intravenösem Trastuzumab schwankte die Inzidenz kardialer Dysfunktion, wenn es in Kombination mit Paclitaxel gegeben wurde, zwischen 9 % und 12 %, im Vergleich zu 1 %-4 % bei Paclitaxel-Monotherapie. Bei einer Monotherapie lag die Rate bei 6 %-9 %. Die höchste Rate von kardialer Dysfunktion wurde bei Patienten festgestellt, die Trastuzumab zusammen mit Anthrazyklin/Cyclophosphamid erhielten (27 %), und sie war signifikant höher als bei Anthrazyklin/Cyclophosphamid allein (7 %-10 %). In einer nachfolgenden Prüfung mit prospektivem Monitoring der Herzfunktion lag die Inzidenz von symptomatischer KHI bei Patienten, die Trastuzumab und Docetaxel erhielten, bei 2,2 %, im Vergleich zu 0 % bei Patienten, die nur Docetaxel erhielten. Bei den meisten Patienten (79 %), bei denen in diesen Prüfungen eine kardiale

Dysfunktion auftrat, kam es nach Erhalt einer Standardtherapie zur Behandlung der KHI zu einer Verbesserung.

#### *Infusionsreaktionen, allergieähnliche Reaktionen und Überempfindlichkeit*

Es wird geschätzt, dass etwa 40 % der Patienten, die mit Trastuzumab behandelt werden, eine infusionsbedingte Reaktion erfahren. Allerdings verläuft die Mehrzahl der infusionsbedingten Reaktionen leicht bis moderat in ihrer Intensität (NCI-CTC-Klassifikationssystem) und sie treten tendenziell früh in der Behandlung auf, d.h. während der ersten, zweiten und dritten Infusion, und ihre Häufigkeit nimmt bei nachfolgenden Infusionen ab. Die Reaktionen beinhalten Schüttelfrost, Fieber, Dyspnoe, Hypotonie, Giemen, Bronchospasmus, Tachykardie, verringerte Sauerstoffsättigung, Atemnot, Ausschlag, Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen (siehe Abschnitt 4.4). Die Häufigkeit von infusionsbedingten Reaktionen variierte zwischen den Studien in Abhängigkeit von der Indikation, von der Methode der Datenerhebung und davon, ob Trastuzumab gleichzeitig mit einer Chemotherapie oder als Monotherapie verabreicht wurde.

Schwere anaphylaktische Reaktionen, welche ein sofortiges zusätzliches Eingreifen erfordern, treten normalerweise während der ersten oder zweiten Infusion von Trastuzumab auf (siehe Abschnitt 4.4) und wurden mit einem tödlichen Ausgang in Verbindung gebracht.

In Einzelfällen sind anaphylaktoide Reaktionen beobachtet worden.

#### *Hämatotoxizität*

Sehr häufig traten febrile Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie auf. Die Häufigkeit des Auftretens von Hypoprothrombinämie ist nicht bekannt. Das Risiko einer Neutropenie kann leicht erhöht sein, wenn Trastuzumab mit Docetaxel nach einer Anthrazyklintherapie verabreicht wird.

#### *Pulmonale Ereignisse*

Schwere pulmonale Nebenwirkungen treten in Zusammenhang mit der Anwendung von Trastuzumab auf und wurden mit einem tödlichen Ausgang in Verbindung gebracht. Diese beinhalten unter anderem Lungeninfiltrate, akutes respiratorisches Distress-Syndrom, Pneumonie, Pneumonitis, Pleuraerguss, Atemnot, akutes Lungenödem und respiratorische Insuffizienz (siehe Abschnitt 4.4).

Details zu Risikominimierungsmaßnahmen, die mit dem EU-Risikomanagement-Plan übereinstimmen, sind (in Abschnitt 4.4) unter „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ aufgeführt.

#### Immunogenität

In der neoadjuvanten/adjuvanten Studie zu EBC (BO22227) entwickelten 10,1 % (30/296) der Patienten, die mit Trastuzumab intravenös behandelt wurden, während einer medianen Nachbeobachtungsphase von mehr als 70 Monaten Antikörper gegen Trastuzumab. Im Arm mit Trastuzumab intravenös wurden nach Behandlungsbeginn bei 2 von 30 der Patienten neutralisierende Antikörper gegen Trastuzumab nachgewiesen.

Die klinische Relevanz dieser Antikörper ist nicht bekannt. Das Vorliegen von Antikörpern gegen Trastuzumab hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik, die Wirksamkeit (bestimmt auf der Basis der pathologischen Komplettremission [pathological Complete Response - pCR] und des ereignisfreien Überlebens [event free survival – EFS]) und die Sicherheit (bestimmt auf der Basis des Auftretens anwendungsbedingter Reaktionen) von intravenösem Trastuzumab.

Zu Trastuzumab bei Magenkarzinom liegen keine Daten zur Immunogenität vor.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über **das in** das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
Fax: +43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/>  
anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Aus klinischen Prüfungen liegen keine Erfahrungen zur Überdosierung beim Menschen vor. Einzelgaben von Trastuzumab als Monotherapie von mehr als 10 mg/kg wurden in den klinischen Prüfungen nicht verabreicht; eine Erhaltungsdosis von 10 mg/kg alle 3 Wochen nach einer Initialdosis von 8 mg/kg wurde in einer klinischen Prüfung bei Patienten mit metastasierendem Magenkarzinom untersucht. Dosierungen bis zu dieser Höhe wurden gut vertragen.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Substanzen, monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FD01

Ontruzant ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Trastuzumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper gegen den menschlichen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2). Eine Überexpression von HER2 ist bei 20 %-30 % aller primären Mammakarzinome zu beobachten. Studien zur HER2-Positivität bei Magenkarzinom (GC) unter Verwendung von immunhistochemischen Verfahren (IHC) und Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH) oder Chromogen-*in-situ*-Hybridisierung (CISH) zeigten, dass eine breite Streuung von HER2-Positivität vorliegen kann, die von 6,8 % bis 34 % bei der IHC und von 7,1 % bis 42,6 % bei der FISH reichte. Wie aus Studien hervorgeht, haben Patienten mit Brustkrebs, deren Tumore HER2 überexprimieren, gegenüber Patienten ohne HER2-überexprimierende Tumore eine kürzere krankheitsfreie Überlebenszeit. Die extrazelluläre Domäne des Rezeptors (ECD, p105) kann in die Blutbahn freigesetzt und in Serumproben gemessen werden.

#### Wirkmechanismus

Trastuzumab bindet mit hoher Affinität und Spezifität an die Subdomäne IV, eine Juxtamembranregion in der extrazellulären Domäne von HER2. Die Bindung von Trastuzumab an HER2 inhibiert die Liganden-unabhängige HER2-Signalgebung und verhindert die proteolytische Spaltung dieser extrazellulären Domäne, einen Aktivierungsmechanismus von HER2. Dementsprechend wurde sowohl in *In-vitro*-Versuchen als auch am Tier nachgewiesen, dass Trastuzumab die Proliferation menschlicher Tumorzellen, die HER2 überexprimieren, hemmt. Darüber hinaus ist Trastuzumab ein hochwirksamer Mediator für Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC). *In vitro* wurde belegt, dass im Vergleich zu Krebszellen ohne HER2-Überexpression eine Trastuzumab-vermittelte ADCC vorzugsweise an HER2-überexprimierenden Krebszellen wirksam wird.

## Nachweis der HER2-Überexpression oder der HER2-Genamplifikation

### Nachweis der HER2-Überexpression oder der HER2-Genamplifikation bei Brustkrebs

Trastuzumab ist nur bei Patienten anzuwenden, deren Tumore entweder eine HER2-Überexpression oder eine HER2-Genamplifikation aufweisen, die durch eine genaue und validierte Untersuchung ermittelt wurde. Eine HER2-Überexpression sollte durch eine immunhistochemische Untersuchung (IHC) von fixierten Tumorblöcken diagnostiziert werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine HER2-Genamplifikation sollte mittels Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH) oder Chromogen-*in-situ*-Hybridisierung (CISH) von fixierten Tumorblöcken diagnostiziert werden. Patienten sind dann für eine Therapie mit Trastuzumab geeignet, wenn sie eine starke HER2-Überexpression aufweisen, wie sie unter der 3+-Einstufung für IHC beschrieben ist, oder wenn ein positives FISH- oder CISH-Ergebnis vorliegt.

Um genaue und reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, muss die Testung in einem spezialisierten Labor durchgeführt werden, das eine Validierung der Testmethoden sicherstellen kann.

Das für die Beurteilung der IHC-Färbungsmuster empfohlene Bewertungssystem ist in Tabelle 2 dargestellt:

Tabelle 2: Empfohlenes Bewertungssystem zur Beurteilung der IHC-Färbungsmuster bei Brustkrebs

<b>Score</b>	<b>Färbungsmuster</b>	<b>Beurteilung der HER2-Überexpression</b>
0	Es ist keine Färbung oder Membranfärbung bei < 10 % der Tumorzellen zu beobachten.	Negativ
1+	Eine schwache/kaum wahrnehmbare Membranfärbung ist bei > 10 % der Tumorzellen zu beobachten. Die Zellen sind nur an Teilen ihrer Membran gefärbt.	Negativ
2+	Eine schwache bis mäßige Färbung der gesamten Membran ist bei > 10 % der Tumorzellen zu beobachten.	Nicht eindeutig
3+	Eine starke vollständige Membranfärbung ist bei > 10 % der Tumorzellen zu beobachten.	Positiv

Im Allgemeinen wird der Test mit FISH als positiv gewertet, wenn pro Tumorzelle das Verhältnis von Anzahl der Kopien des HER2-Gens zu Anzahl der Kopien des Chromosoms 17 größer oder gleich 2 ist, oder, falls keine Chromosom-17-Kontrolle durchgeführt wurde, wenn mehr als 4 Kopien des HER2-Gens pro Tumorzelle vorliegen.

Im Allgemeinen wird der Test mit CISH als positiv gewertet, wenn mehr als 5 Kopien des HER2-Gens pro Zellkern in mehr als 50 % der Tumorzellen vorliegen.

Zur vollständigen Anleitung der Durchführung und Auswertung der Bestimmung beachten Sie bitte die Gebrauchsanweisung validierter FISH- und CISH-Test-Kits. Es können auch offizielle Empfehlungen zur Messung von HER2 gelten.

Für jede andere Methode, die zur Bestimmung des HER2-Proteins oder der HER2-Genexpression verwendet wird, sollten die Untersuchungen nur in Laboratorien durchgeführt werden, die eine Durchführung validierter Methoden nach aktuellem Stand der Technik anbieten. Solche Methoden müssen eine ausreichende Präzision und Richtigkeit aufweisen, um eine HER2-Überexpression zu zeigen, und müssen in der Lage sein, zwischen mäßiger (übereinstimmend mit 2+) und starker (übereinstimmend mit 3+) Überexpression von HER2 unterscheiden zu können.

### Nachweis der HER2-Überexpression oder der HER2-Genamplifikation beim Magenkarzinom

Der Nachweis der HER2-Überexpression bzw. der HER2-Genamplifikation sollte nur mit einer genauen und validierten Untersuchung erfolgen. Als primäres Untersuchungsverfahren wird eine IHC-Untersuchung empfohlen, und in Fällen, bei denen auch ein HER2-Genamplifikations-Status erforderlich ist, muss entweder eine Silber-*in-situ*-Hybridisierungs-(SISH-) oder FISH-Methode angewendet werden. Die Anwendung der SISH-Methode wird jedoch empfohlen, damit Tumorhistologie und -morphologie parallel ausgewertet werden können. Um die Validierung der Testverfahren und die Generierung von präzisen und reproduzierbaren Ergebnissen sicherzustellen, müssen die HER2-Untersuchungen in einem Labor mit entsprechend geschulten Mitarbeitern durchgeführt werden. Die vollständige Anleitung zur Durchführung der Bestimmung und Auswertung der Ergebnisse entnehmen Sie bitte den Gebrauchsanweisungen der verwendeten HER2-Messverfahren.

In der ToGA-Studie (BO18255) wurden Patienten mit entweder IHC3+ oder FISH-positiven Tumoren als HER2-positiv definiert und in die Studie eingeschlossen. Basierend auf den klinischen Studienergebnissen waren die positiven Effekte auf Patienten mit den höchsten Werten an HER2-Protein-Überexpression begrenzt, definiert durch IHC3+ oder IHC2+ und einen positiven FISH-Befund.

In einer Methodenvergleichsstudie (Studie D008548) von SISH- und FISH-Methoden zur Feststellung der HER2-Genamplifikation bei Patienten mit Magenkarzinom wurde eine hohe Übereinstimmungsrate (> 95 %) beobachtet.

Eine HER2-Überexpression sollte durch eine immunhistochemische Untersuchung (IHC) von fixierten Tumorblöcken diagnostiziert werden. Eine HER2-Genamplifikation sollte mittels einer *In-situ*-Hybridisierung unter Anwendung von entweder SISH oder FISH an fixierten Tumorblöcken diagnostiziert werden.

Das für die Beurteilung der IHC-Färbungsmuster empfohlene Bewertungssystem ist in Tabelle 3 dargestellt:

Tabelle 3: Empfohlenes Bewertungssystem zur Beurteilung der IHC-Färbungsmuster bei Magenkarzinom

Score	Chirurgisches Probenmaterial – Färbungsmuster	Biopsie-Probenmaterial – Färbungsmuster	Beurteilung der HER2-Überexpression
0	Keine Reaktivität oder Membranreaktivität bei < 10 % der Tumorzellen	Keine Reaktivität oder Membranreaktivität in keinerlei Tumorzellen	Negativ
1+	Schwache/kaum wahrnehmbare Membranreaktivität bei ≥ 10 % der Tumorzellen; die Zellen sind nur an Teilen ihrer Membran reaktiv.	Tumorzellencluster mit einer schwachen/kaum wahrnehmbaren Membranreaktivität unabhängig vom Prozentsatz gefärbter Tumorzellen	Negativ
2+	Schwache bis mäßige vollständige, basolaterale oder laterale Membranreaktivität bei ≥ 10 % der Tumorzellen	Tumorzellencluster mit einer schwachen bis mäßigen vollständigen basolateralen oder lateralen Membranreaktivität unabhängig vom Prozentsatz gefärbter Tumorzellen	Nicht eindeutig
3+	Starke vollständige, basolaterale oder laterale Membranreaktivität in ≥ 10 % der Tumorzellen	Tumorzellencluster mit einer starken vollständigen basolateralen oder lateralen Membranreaktivität unabhängig vom Prozentsatz gefärbter Tumorzellen	Positiv

Im Allgemeinen wird der Test mit SISH oder FISH als positiv gewertet, wenn das Verhältnis von Anzahl der Kopien des HER2-Gens pro Tumorzelle zu Anzahl der Kopien des Chromosoms 17 größer oder gleich 2 ist.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### Metastasierter Brustkrebs

Trastuzumab wurde in klinischen Prüfungen als Monotherapeutikum bei Patienten mit MBC angewendet, deren Tumore HER2 überexprimierten und die auf eine oder mehrere Chemotherapien zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung nicht angesprochen hatten (Trastuzumab allein).

Trastuzumab wurde auch in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel zur Behandlung von Patienten eingesetzt, die vorher noch keine Chemotherapie zur Behandlung ihres metastasierten Mammakarzinoms erhalten hatten. Patienten, die vorher eine adjuvante Chemotherapie auf Anthrazyklin-Basis erhalten hatten, erhielten Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>, Infusionsdauer 3 Stunden) zusammen mit oder ohne Trastuzumab. In der Zulassungsstudie mit Docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>, Infusionsdauer 1 Stunde) zusammen mit oder ohne Trastuzumab hatten 60 % der Patienten vorher eine adjuvante Anthrazyklin-basierte Chemotherapie erhalten. Die Patienten wurden bis zum Fortschreiten der Krankheit mit Trastuzumab behandelt.

Die Wirksamkeit von Trastuzumab in Kombination mit Paclitaxel wurde bei Patienten, die vorher kein adjuvantes Anthrazyklin erhalten haben, nicht untersucht. Jedoch war Trastuzumab plus Docetaxel bei Patienten wirksam, unabhängig davon, ob diese vorher ein adjuvantes Anthrazyklin erhalten hatten oder nicht.

Die Testmethode zur Untersuchung der HER2 Überexpression, die in den klinischen Zulassungsstudien mit Trastuzumab als Monotherapie und Trastuzumab plus Paclitaxel eingesetzt wurde, um die Eignung der Patienten zu bestimmen, basierte auf der immunhistochemischen Färbung des HER2 an fixiertem Material von Brustkrebstumoren unter Verwendung der monoklonalen Mausantikörper CB11 und 4D5. Diese Gewebe wurden in Formalin oder Bouin-Lösung fixiert. Dieser in klinischen Prüfungen eingesetzte investigative Test wurde in einem zentralen Labor durchgeführt, wobei eine Skala von 0 bis 3+ verwendet wurde. Patienten, deren Anfärbung als 2+ oder 3+ eingestuft wurde, wurden eingeschlossen, während diejenigen mit einer Anfärbung von 0 oder 1+ ausgeschlossen wurden. Mehr als 70 % der aufgenommenen Patienten zeigten eine Überexpression von 3+. Die Daten legen nahe, dass die positiven Effekte bei Patienten mit stärkerer Überexpression von HER2 (3+) ausgeprägter waren.

In der Zulassungsstudie mit Docetaxel, allein oder zusammen mit Trastuzumab, war die Immunhistochemie die häufigste Testmethode zur Ermittlung einer HER2-Überexpression. Eine kleine Anzahl der Patienten wurde mittels Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH) getestet. In dieser Studie waren 87 % der teilnehmenden Patienten IHC3+ und 95 % der teilnehmenden Patienten waren IHC3+ und/oder FISH-positiv.

#### *Wöchentliche Anwendung bei metastasiertem Brustkrebs*

Die Wirksamkeitsdaten der Studien zur Monotherapie und zur Kombinationstherapie sind in Tabelle 4 zusammengefasst:

Tabelle 4: Wirksamkeitsdaten aus der Monotherapie- und den Kombinationstherapiestudien

Parameter	Monotherapie	Kombinationstherapie			
	Trastuzumab <sup>1</sup> N = 172	Trastuzumab plus Paclitaxel <sup>2</sup> N = 68	Paclitaxel <sup>2</sup> N = 77	Trastuzumab plus Docetaxel <sup>3</sup> N = 92	Docetaxel <sup>3</sup> N = 94
<b>Ansprechrate (95 %-KI)</b>	18 % (13 - 25)	49 % (36 - 61)	17 % (9 - 27)	61 % (50 - 71)	34 % (25 - 45)
<b>Mediane Ansprechzeit (Monate) (95 %- KI)</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>Median TTP (Monate) (95 %- KI)</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>Mediane Überlebenszeit (Monate) (95 %- KI)</b>	16,4 (12,3 - n.b.)	24,8 (18,6 - 33,7)	17,9 (11,2 - 23,8)	31,2 (27,3 - 40,8)	22,74 (19,1 - 30,8)

TTP = time to progression (Zeitspanne bis zum Fortschreiten der Erkrankung); „n.b.“ bedeutet, dass der Wert nicht bestimmt werden konnte oder noch nicht erreicht war.

1. Studie H0649g: IHC3+ Patientensubpopulation
2. Studie H0648g: IHC3+ Patientensubpopulation
3. Studie M77001: Komplette Analysepopulation (intent-to-treat), 24-Monats-Ergebnisse

#### *Kombinationsbehandlung mit Trastuzumab und Anastrozol*

Trastuzumab wurde in Kombination mit Anastrozol zur First-Line-Behandlung von MBC bei postmenopausalen Patienten, die HER2 überexprimieren und die Hormonrezeptor- (d.h. Östrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptor-) positiv sind, untersucht. Die progressionsfreie Überlebenszeit verdoppelte sich im Studienarm mit Trastuzumab und Anastrozol im Vergleich zu Anastrozol allein (4,8 Monate gegenüber 2,4 Monaten). Die anderen Parameter, bei denen die Kombination eine Verbesserung zeigte, waren das Gesamtansprechen (16,5 % gegenüber 6,7 %), die Rate von Patienten mit klinischem Nutzen (42,7 % gegenüber 27,9 %) und die Zeit bis zur Progression (4,8 Monate gegenüber 2,4 Monaten). Für die Zeit bis zum Ansprechen und für die Dauer des Ansprechens konnte kein Unterschied zwischen den Studienarmen verzeichnet werden. Die mediane Gesamtüberlebenszeit verlängerte sich bei den Patienten im Kombinationsarm um 4,6 Monate. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant, jedoch wechselte mehr als die Hälfte der Patienten im Studienarm mit Anastrozol allein nach Fortschreiten der Erkrankung zu einem Dosierungsschema mit Trastuzumab.

#### *Dreiwöchentliche Anwendung bei metastasiertem Brustkrebs*

Die Wirksamkeitsdaten der nichtvergleichenden Studien zur Monotherapie und zur Kombinationstherapie sind in Tabelle 5 zusammengefasst:

Tabelle 5: Wirksamkeitsdaten aus den nichtvergleichenden Monotherapie- und Kombinationstherapiestudien

Parameter	Monotherapie		Kombinationstherapie	
	Trastuzumab <sup>1</sup> N = 105	Trastuzumab <sup>2</sup> N = 72	Trastuzumab plus Paclitaxel <sup>3</sup> N = 32	Trastuzumab plus Docetaxel <sup>4</sup> N = 110
<b>Ansprechrate (95 %-KI)</b>	24 % (15 - 35)	27 % (14 - 43)	59 % (41 - 76)	73 % (63 - 81)
<b>Mediane Ansprechdauer (Monate) (Bereich)</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>Median TTP (Monate) (95 %- KI)</b>	3,4 (2,8 - 4,1)	7,7 (4,2 - 8,3)	12,2 (6,2 - n.b.)	13,6 (11 - 16)

Parameter	Monotherapie		Kombinationstherapie	
	Trastuzumab <sup>1</sup> N = 105	Trastuzumab <sup>2</sup> N = 72	Trastuzumab plus Paclitaxel <sup>3</sup> N = 32	Trastuzumab plus Docetaxel <sup>4</sup> N = 110
<b>Mediane Überlebenszeit (Monate) (95 %-KI)</b>	n.b.	n.b.	n.b.	47,3 (32 - n.b.)

TTP = time to progression (Zeitspanne bis zum Fortschreiten der Erkrankung); „n.b.“ bedeutet, dass der Wert nicht bestimmt werden konnte oder noch nicht erreicht war.

1. Studie WO16229: Initialdosis 8 mg/kg, gefolgt von 6 mg/kg 3-wöchentliche Anwendung
2. Studie MO16982: Initialdosis 6 mg/kg wöchentlich dreimal; gefolgt von 6 mg/kg 3-wöchentliche Anwendung
3. Studie BO15935
4. Studie MO16419

#### *Auftreten einer Progression*

Bei Patienten, die mit der Kombination von Trastuzumab plus Paclitaxel behandelt worden waren, trat eine Progression in der Leber signifikant seltener auf als bei Patienten, die mit Paclitaxel allein behandelt wurden (21,8 % gegenüber 45,7 %;  $p = 0,004$ ). Eine Progression im Zentralnervensystem trat bei einer größeren Anzahl von Patienten auf, die mit Trastuzumab plus Paclitaxel behandelt worden waren, als bei Patienten, die nur mit Paclitaxel behandelt worden waren (12,6 % gegenüber 6,5 %;  $p = 0,377$ ).

#### Brustkrebs im Frühstadium (adjuvante Therapie)

Brustkrebs im Frühstadium ist definiert als nicht metastasiertes primäres invasives Karzinom der Brust.

Im Rahmen einer adjuvanten Therapie wurde Trastuzumab in vier groß angelegten, multizentrischen, randomisierten Studien untersucht.

- Die Studie BO16348 wurde durchgeführt, um die 3-wöchentliche Behandlung mit Trastuzumab über ein Jahr und über zwei Jahre mit der Beobachtung von Patienten mit HER2-positivem EBC nach einer Operation, Standard-Chemotherapie und Strahlentherapie (soweit zutreffend) zu vergleichen. Außerdem wurde ein Vergleich zwischen der einjährigen Behandlung mit Trastuzumab und der zweijährigen Behandlung mit Trastuzumab durchgeführt. Patienten, die der Behandlung mit Trastuzumab zugeteilt wurden, erhielten eine Initialdosis von 8 mg/kg, gefolgt von 6 mg/kg alle 3 Wochen über einen Zeitraum von einem oder zwei Jahren.
- Die Studien NSABP B-31 und NCCTG N9831, die in einer gemeinsamen Auswertung zusammengefasst sind, waren dazu angelegt, den klinischen Nutzen einer kombinierten Behandlung mit Trastuzumab und Paclitaxel nach AC Chemotherapie zu untersuchen. In der Studie NCCTG N9831 wurde außerdem die Anwendung von Trastuzumab im Anschluss an die AC→P Chemotherapie bei Patienten mit HER2-positivem EBC nach einer Operation untersucht.
- In der Studie BCIRG 006 wurde die Kombination einer Trastuzumab-Behandlung mit Docetaxel, entweder nach AC Chemotherapie oder in Kombination mit Docetaxel und Carboplatin, bei Patienten mit HER2-positivem EBC nach einer Operation untersucht.

Brustkrebs im Frühstadium wurde in der HERA-Studie beschränkt auf operable, primäre, invasive Adenokarzinome der Brust mit positivem axillärem Lymphknotenbefall oder negativem axillärem Lymphknotenbefall mit Tumoren von mindestens 1 Zentimeter Durchmesser.

In der gemeinsamen Auswertung der Studien NSABP B-31 und NCCTG N9831 war EBC beschränkt auf Frauen mit operablem Brustkrebs mit hohem Risiko, definiert als HER2-positiv und positiver axillärer Lymphknotenbefall oder als HER2-positiv und negativer axillärer Lymphknotenbefall mit Hochrisikomerkmale (Tumorgöße > 1 cm und negativer Östrogenrezeptor-Status oder Tumorgöße > 2 cm, ungeachtet des Hormonstatus).

In der Studie BCIRG 006 war HER2-positiver EBC definiert als entweder positiver Lymphknotenbefall oder Hochrisikopatient ohne Lymphknotenbefall (pN0) und Vorliegen von mindestens einem der folgenden Faktoren: Tumorgröße > 2 cm, Östrogen- und Progesteronrezeptor-Status negativ, histologischer und/oder nuklearer Grad 2-3 oder Alter < 35 Jahre.

Die Wirksamkeitsdaten aus der Studie BO16348 von 12 Monaten\* und 8 Jahren\*\* medianer Nachbeobachtung sind in Tabelle 6 zusammengefasst:

Tabelle 6: Wirksamkeitsdaten aus der Studie BO16348

Parameter	Mediane Nachbeobachtung 12 Monate*		Mediane Nachbeobachtung 8 Jahre**	
	Beobachtung N = 1693	Trastuzumab 1 Jahr N = 1693	Beobachtung N = 1697***	Trastuzumab 1 Jahr N = 1702***
<b>Krankheitsfreies Überleben</b>				
- Anzahl der Patienten mit Ereignis	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Anzahl der Patienten ohne Ereignis	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
P-Wert versus Beobachtung	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio versus Beobachtung	0,54		0,76	
<b>Rezidivfreies Überleben</b>				
- Anzahl der Patienten mit Ereignis	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Anzahl der Patienten ohne Ereignis	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
P-Wert versus Beobachtung	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio versus Beobachtung	0,51		0,73	
<b>Fernmetastasenfreies Überleben</b>				
- Anzahl der Patienten mit Ereignis	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Anzahl der Patienten ohne Ereignis	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
P-Wert versus Beobachtung	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio versus Beobachtung	0,50		0,76	
<b>Gesamtüberleben (Tod)</b>				
- Anzahl der Patienten mit Ereignis	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Anzahl der Patienten ohne Ereignis	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
P-Wert versus Beobachtung	0,24		0,0005	
Hazard Ratio versus Beobachtung	0,75		0,76	

\*Der ko-primäre Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS, disease free survival) von 1 Jahr gegenüber Beobachtung hat den vordefinierten statistischen Grenzwert erreicht.

\*\*Finale Analyse (einschließlich Crossover von 52 % der Patienten aus dem Beobachtungsbereich zu Trastuzumab).

\*\*\*Es gibt eine Diskrepanz in der gesamten Stichprobengröße, da eine kleine Anzahl von Patienten nach dem Cut-off-Datum der 12-monatigen medianen Nachbeobachtungsanalyse randomisiert wurde

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Interims-Wirksamkeitsanalyse überschritten die im Protokoll vordefinierte statistische Grenze für den Vergleich von 1 Jahr Trastuzumab versus Beobachtung. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 12 Monaten lag die Hazard Ratio (HR) für krankheitsfreies Überleben bei 0,54 (95 %-KI: 0,44; 0,67), was, bezogen auf eine

2-jährige krankheitsfreie Überlebensrate, einem absoluten Nutzen von 7,6 Prozentpunkten (85,8 % gegenüber 78,2 %) zugunsten des Studienarms mit Trastuzumab entspricht.

Eine finale Analyse wurde nach einer medianen Nachbeobachtung von 8 Jahren durchgeführt und zeigte, dass eine Behandlung mit Trastuzumab über 1 Jahr mit einer Risikoverringerung von 24 % gegenüber der Beobachtung allein einhergeht (HR = 0,76; 95 %-KI: 0,67; 0,86). Dies ergibt nach einer Trastuzumab-Behandlung von 1 Jahr einen absoluten Nutzen im Sinne einer krankheitsfreien 8-Jahres-Überlebensrate von 6,4 Prozentpunkten.

In dieser finalen Analyse zeigte eine Verlängerung der Behandlung mit Trastuzumab auf 2 Jahre gegenüber einer Behandlung über 1 Jahr keinen zusätzlichen Nutzen (Hazard Ratio des krankheitsfreien Überlebens (DFS HR) in der Intent-to-Treat-Population [ITT] von 2 Jahren gegenüber 1 Jahr = 0,99 [95 %-KI: 0,87; 1,13], p-Wert = 0,90 und OS HR = 0,98 [0,83; 1,15]; p-Wert = 0,78). Die Rate asymptomatischer kardialer Dysfunktion war im 2-Jahres-Behandlungsarm erhöht (8,1 % gegenüber 4,6 % im 1-Jahres-Behandlungsarm). Im 2-Jahres-Behandlungsarm kam es bei mehr Patienten zu mindestens einer Nebenwirkung von Grad 3 oder 4 (20,4 %) als im 1-Jahres-Behandlungsarm (16,3 %).

In den Studien NSABP B-31 und NCCTG N9831 wurde Trastuzumab nach AC Chemotherapie in Kombination mit Paclitaxel verabreicht.

Doxorubicin und Cyclophosphamid wurden gleichzeitig wie folgt verabreicht:

- intravenöse Bolusinjektion von Doxorubicin, 60 mg/m<sup>2</sup>, gegeben alle 3 Wochen, über 4 Zyklen.
- intravenöses Cyclophosphamid, 600 mg/m<sup>2</sup> über 30 min, gegeben alle 3 Wochen, über 4 Zyklen.

Paclitaxel in Kombination mit Trastuzumab wurde wie folgt verabreicht:

- intravenöses Paclitaxel – 80 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Dauerinfusion, gegeben einmal pro Woche, über 12 Wochen,

Oder

- intravenöses Paclitaxel – 175 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Dauerinfusion, gegeben alle 3 Wochen, über 4 Zyklen (am Tag 1 jedes Zyklus).

Die Wirksamkeitsergebnisse der gemeinsamen Auswertung der Studien NSABP B-31 und NCCTG 9831 zum Zeitpunkt der endgültigen Analyse des DFS\* sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 1,8 Jahre bei den Patienten im AC→P-Arm und 2,0 Jahre bei den Patienten im AC→PH-Arm.

Tabelle 7: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten aus der gemeinsamen Auswertung der Studien NSABP B-31 und NCCTG N9831 zum Zeitpunkt der endgültigen Analyse des DFS\*

Parameter	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	Hazard Ratio vs. AC→P (95 %-KI) p-Wert
Krankheitsfreies Überleben Anzahl der Patienten mit Ereignis (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001
Auftreten von Fernmetastasen Anzahl der Patienten mit Ereignis	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p < 0,0001
Tod (OS-Ereignis): Anzahl der Patienten mit Ereignis	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p = 0,014**

A: Doxorubicin; C: Cyclophosphamid; P: Paclitaxel; H: Trastuzumab

\* Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 1,8 Jahren bei den Patienten im AC→P-Arm und 2,0 Jahren bei den Patienten im AC→PH-Arm

\*\* Der p-Wert für das Gesamtüberleben (OS, overall survival) überschritt die vordefinierte statistische Grenze für den Vergleich von AC→PH gegenüber AC→P nicht

In Bezug auf den primären Endpunkt DFS führte die Zugabe von Trastuzumab zur Chemotherapie mit Paclitaxel zu einem 52%igen Rückgang des Risikos für ein Wiederauftreten der Krankheit. Die Hazard Ratio ergibt einen absoluten Nutzen im Hinblick auf eine geschätzte 3-jährige krankheitsfreie Überlebensrate von 11,8 Prozentpunkten (87,2 % gegenüber 75,4 %) zugunsten des AC→PH (Trastuzumab) Arms.

Zum Zeitpunkt des Sicherheitsupdates nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 3,5 - 3,8 Jahren bestätigte eine Analyse des DFS nochmals den großen Vorteil, der in der maßgeblichen Analyse des krankheitsfreien Überlebens bereits gezeigt wurde. Trotz des Crossovers zu Trastuzumab im Kontrollarm verringerte die zusätzliche Gabe von Trastuzumab zur Chemotherapie mit Paclitaxel das Risiko des Wiederauftretens der Krankheit um 52 %. Die zusätzliche Gabe von Trastuzumab zur Chemotherapie mit Paclitaxel verringerte außerdem das Sterberisiko um 37 %.

Die vordefinierte finale Analyse des OS aus der gemeinsamen Analyse der Studien NSABP B-31 und NCCTG N9831 wurde durchgeführt, nachdem 707 Todesfälle aufgetreten waren (mediane Nachbeobachtung 8,3 Jahre in der AC→PH-Gruppe). Die Behandlung mit AC→PH führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des OS im Vergleich zu der Behandlung mit AC→P (stratifizierte HR = 0,64; 95 %-KI [0,55; 0,74]; Log-Rank-p-Wert < 0,0001). Nach 8 Jahren betrug die geschätzte Überlebensrate im AC→PH-Arm 86,9 % und im AC→P-Arm 79,4 %, ein absoluter Nutzen von 7,4 % (95 %-KI: 4,9 %; 10,0 %).

Die finalen Ergebnisse bezüglich des OS aus der gemeinsamen Analyse der Studien NSABP B-31 und NCCTG N9831 sind nachstehend in Tabelle 8 zusammengefasst:

Tabelle 8: Finale Analyse des Gesamtüberlebens aus der gemeinsamen Analyse der Studien NSABP B-31 und NCCTG N9831

Parameter	AC→P (N = 2032)	AC→PH (N = 2031)	p-Wert versus AC→P	Hazard Ratio versus AC→P (95 %- KI)
Tod (OS-Ereignis): Anzahl der Patienten mit Ereignis (%)	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

A: Doxorubicin; C: Cyclophosphamid; P: Paclitaxel; H: Trastuzumab

Auf der Basis der gemeinsamen Analyse der Studien NSABP B-31 und NCCTG N9831 wurde zum Zeitpunkt der finalen OS-Analyse auch eine DFS-Analyse durchgeführt. Die aktualisierten Ergebnisse der DFS-Analyse (stratifizierte HR = 0,61; 95 %-KI [0,54; 0,69]) zeigten im Vergleich zur maßgeblichen primären DFS-Analyse einen ähnlichen Nutzen, obwohl 24,8 % der Patienten im AC→P-Arm auf eine Behandlung mit Trastuzumab umgestellt wurden. Nach 8 Jahren betrug die geschätzte Rate des krankheitsfreien Überlebens im AC→PH-Arm 77,2 % (95 %-KI: 75,4; 79,1), ein absoluter Nutzen von 11,8 % im Vergleich zum AC→P-Arm.

In der BCIRG 006-Studie wurde Trastuzumab entweder nach AC Chemotherapie in Kombination mit Docetaxel verabreicht (AC→DH) oder in Kombination mit Docetaxel und Carboplatin (DCarbH).

Docetaxel wurde wie folgt verabreicht:

- intravenöses Docetaxel – 100 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Infusion über 1 Stunde, gegeben alle 3 Wochen über 4 Zyklen (im ersten Docetaxel-Zyklus am Tag 2, in jedem darauffolgenden Zyklus am Tag 1),

Oder

- intravenöses Docetaxel – 75 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Infusion über 1 Stunde, gegeben alle 3 Wochen, über 6 Zyklen (im ersten Docetaxel-Zyklus am Tag 2, in jedem darauffolgenden Zyklus am Tag 1),

gefolgt von:

- Carboplatin – Ziel-AUC = 6 mg/ml/min, verabreicht als intravenöse Infusion über 30 - 60 Minuten alle 3 Wochen über insgesamt 6 Zyklen.

Trastuzumab wurde wöchentlich zusammen mit der Chemotherapie verabreicht und anschließend alle 3 Wochen über insgesamt 52 Wochen.

Die Wirksamkeitsdaten aus der Studie BCIRG 006 sind in den Tabellen 9 und 10 zusammengefasst. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 2,9 Jahre im AC→D-Arm und jeweils 3,0 Jahre im AC→DH- und AC→DCarbH-Arm.

Tabelle 9: Überblick der Wirksamkeitsanalysen von Studie BCIRG 006 AC→D vs. AC→DH

Parameter	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Hazard Ratio vs. AC→D (95 %-KI) p-Wert
Krankheitsfreies Überleben Anzahl der Patienten mit Ereignis	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001
Auftreten von Fernmetastasen Anzahl der Patienten mit Ereignis	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p < 0,0001
Tod (OS-Ereignis) Anzahl der Patienten mit Ereignis	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p = 0,0024

AC→D = Doxorubicin plus Cyclophosphamid, gefolgt von Docetaxel; AC→DH = Doxorubicin plus Cyclophosphamid, gefolgt von Docetaxel plus Trastuzumab; KI = Konfidenzintervall

Tabelle 10: Überblick der Wirksamkeitsanalysen von Studie BCIRG 006 AC→D vs. DCarbH

Parameter	AC→D (n = 1073)	DCarbH (n = 1074)	Hazard Ratio vs. AC→D (95 %-KI)
Krankheitsfreies Überleben Anzahl der Patienten mit Ereignis	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Auftreten von Fernmetastasen Anzahl der Patienten mit Ereignis	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p = 0,0008
Tod (OS-Ereignis) Anzahl der Patienten mit Ereignis	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p = 0,0182

AC→D = Doxorubicin plus Cyclophosphamid, gefolgt von Docetaxel; DCarbH = Docetaxel, Carboplatin und Trastuzumab; KI = Konfidenzintervall

In Bezug auf den primären Endpunkt DFS ergab die Hazard Ratio in der Studie BCIRG 006 einen absoluten Nutzen im Hinblick auf eine geschätzte 3-jährige krankheitsfreie Überlebensrate von 5,8 Prozentpunkten (86,7 % gegenüber 80,9 %) zugunsten des AC→DH (Trastuzumab) Arms und 4,6 Prozentpunkten (85,5 % gegenüber 80,9 %) zugunsten des DCarbH (Trastuzumab) Arms, im Vergleich zu AC→D.

In der Studie BCIRG 006 hatten 213/1.075 Patienten im DCarbH (TCH) Arm, 221/1.074 Patienten im AC→DH (AC→TH) Arm und 217/1.073 im AC→D (AC→T) Arm einen Karnofsky-Index von ≤ 90 (entweder 80 oder 90). Es wurde kein Vorteil für das DFS in dieser Patientensubgruppe festgestellt (Hazard Ratio = 1,16; 95 %-KI [0,73; 1,83] für DCarbH [TCH] gegenüber AC→D [AC→T]; Hazard Ratio 0,97; 95 %-KI [0,60; 1,55] für AC→DH [AC→TH] gegenüber AC→D).

Zusätzlich wurde eine explorative Post-hoc-Analyse auf Basis der Datensätze aus den gemeinsamen Analysen der klinischen Studien NSABP B-31/NCCTG N9831\* und BCIRG006 durchgeführt, die DFS-Ereignisse und symptomatische kardiale Ereignisse kombiniert. Das Ergebnis ist in Tabelle 11 zusammengefasst:

Tabelle 11: Ergebnisse der explorativen Post-hoc-Analyse auf Basis der gemeinsamen Auswertung der klinischen Studien NSABP B-31/NCCTG N9831\* und BCIRG006, die DFS-Ereignisse und symptomatische kardiale Ereignisse kombiniert

	<b>AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 und NCCTG N9831)*</b>	<b>AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)</b>	<b>DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)</b>
Primäre Wirksamkeitsanalyse DFS Hazard Ratios (95 %-KI) p-Wert	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
Langzeit-Nachbeobachtung, Wirksamkeitsanalyse** DFS Hazard Ratios (95 %-KI) p-Wert	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
Explorative Post-hoc-Analyse mit DFS und symptomatischen kardialen Ereignissen Langzeit-Nachbeobachtung** Hazard Ratios (95 %-KI)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: Doxorubicin; C: Cyclophosphamid; P: Paclitaxel; D: Docetaxel; Carb: Carboplatin; H: Trastuzumab  
KI = Konfidenzintervall

\* Zum Zeitpunkt der endgültigen Analyse des DFS. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 1,8 Jahre bei Patienten im AC→P-Arm und 2,0 Jahre bei Patienten im AC→PH-Arm.

\*\* Die mediane Dauer der Langzeit-Nachbeobachtung für die gemeinsame Auswertung der klinischen Studien betrug im AC→PH-Arm 8,3 Jahre (Bereich: 0,1 bis 12,1) und im AC→P-Arm 7,9 Jahre (Bereich: 0,0 bis 12,2). Die mediane Dauer der Langzeit-Nachbeobachtung in der Studie BCIRG 006 betrug sowohl im AC→D-Arm (Bereich: 0,0 bis 12,6) als auch im DCarbH-Arm (Bereich: 0,0 bis 13,1) 10,3 Jahre und im AC→DH-Arm 10,4 Jahre (Bereich: 0,0 bis 12,7).

### Brustkrebs im Frühstadium (neoadjuvante/adjuvante Therapie)

Bis jetzt sind keine Ergebnisse verfügbar, welche die Wirksamkeit von Trastuzumab mit Chemotherapie im Rahmen einer adjuvanten Therapie mit der Wirksamkeit im Rahmen einer neoadjuvanten/adjuvanten Therapie vergleichen.

Im Rahmen einer neoadjuvanten/adjuvanten Behandlung wurde die multizentrische, randomisierte Studie MO16432 zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit der gleichzeitigen Verabreichung von Trastuzumab mit einer neoadjuvanten Chemotherapie sowohl mit einem Anthrazyklin als auch mit einem Taxan, gefolgt von adjuvanten Trastuzumab, bis hin zu einer gesamten Behandlungsdauer von 1 Jahr, durchgeführt. In die Studie wurden Patienten mit neu diagnostiziertem, lokal fortgeschrittenem (Stadium III) oder entzündlichem EBC eingeschlossen. Patienten mit HER2+-Tumoren wurden entweder einer neoadjuvanten Chemotherapie in Kombination mit neoadjuvanten/adjuvanten Trastuzumab oder einer neoadjuvanten Chemotherapie allein randomisiert zugewiesen.

In der Studie MO16432 wurde Trastuzumab (8 mg/kg Initialdosis, gefolgt von 6 mg/kg Erhaltungsdosis alle 3 Wochen) gleichzeitig mit 10 Zyklen einer neoadjuvanten Chemotherapie

nach folgendem Schema verabreicht:

- Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> und Paclitaxel 150 mg/m<sup>2</sup>, 3-wöchentlich über 3 Zyklen verabreicht,

gefolgt von

- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> 3-wöchentlich über 4 Zyklen verabreicht,

gefolgt von:

- CMF am Tag 1 und 8 alle 4 Wochen über 3 Zyklen,

nach der Operation gefolgt von:

- zusätzlichen Zyklen von adjuvanten Trastuzumab (um eine Behandlungsdauer von einem Jahr zu erreichen).

Die Wirksamkeitsdaten aus der Studie MO16432 sind in Tabelle 12 zusammengefasst. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug im Trastuzumab-Arm 3,8 Jahre.

Tabelle 12: Wirksamkeitsdaten aus der Studie MO16432

Parameter	Chemo + Trastuzumab (n=115)	Nur Chemo (n=116)	
Ereignisfreies Überleben			Hazard Ratio (95 %-KI)
Anzahl der Patienten mit Ereignis	46	59	0,65 (0,44; 0,96) p = 0,0275
Totale pathologische Komplettremission* (95 %-KI)	40 % (31,0; 49,6)	20,7 % (13,7; 29,2)	p = 0,0014
Gesamtüberleben			Hazard Ratio (95 %-KI)
Anzahl der Patienten mit Ereignis	22	33	0,59 (0,35; 1,02) p = 0,0555

\* definiert als Nichtauftreten invasiver Tumoren sowohl in der Brust als auch den axillären Lymphknoten

Ein absoluter Nutzen von 13 Prozentpunkten (65 % gegenüber 52 %) wurde in Bezug auf eine geschätzte 3-jährige ereignisfreie Überlebensrate zugunsten des Trastuzumab-Arms ermittelt.

### Metastasiertes Magenkarzinom

Trastuzumab wurde in einer randomisierten, offenen Phase-III-Studie, ToGA (BO18255), in Kombination mit einer Chemotherapie versus Chemotherapie allein untersucht.

Die Chemotherapie wurde wie folgt verabreicht:

- Capecitabin - 1000 mg/m<sup>2</sup> oral zweimal täglich über 14 Tage alle 3 Wochen für 6 Zyklen (vom Abend des 1. Tages bis zum Morgen des 15. Tages eines jeden Zyklus)

oder

- Intravenöses 5-Fluorouracil - 800 mg/m<sup>2</sup>/Tag als intravenöse Dauerinfusion über 5 Tage, alle 3 Wochen für 6 Zyklen (Tag 1 bis 5 eines jeden Zyklus)

Eine der beiden Therapien wurde jeweils verabreicht mit:

- Cisplatin - 80 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen für 6 Zyklen am Tag 1 eines jeden Zyklus.

Die Wirksamkeitsdaten aus der Studie BO18225 sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 13: Wirksamkeitsdaten aus der Studie BO18225

Parameter	FP N = 290	FP +H N = 294	HR (95 %-KI)	p-Wert
Gesamtüberleben, Median (Monate)	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Progressionsfreies Überleben, Median (Monate)	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit, Median (Monate)	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
Gesamtansprechrage, %	34,5 %	47,3 %	1,70 <sup>a</sup> (1,22; 2,38)	0,0017
Ansprechdauer, Median (Monate)	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	< 0,0001

FP + H: Fluoropyrimidin/Cisplatin + Trastuzumab

FP: Fluoropyrimidin/Cisplatin

<sup>a</sup> Odds Ratio

In die Studie aufgenommen wurden Patienten mit zuvor nicht behandeltem HER2-positivem inoperablem lokal fortgeschrittenem oder rezidivierendem und/oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, welches kurativ nicht zu behandeln war. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben, definiert als Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum, an dem der Patient verstarb, unabhängig von der jeweiligen Todesursache. Zum Zeitpunkt der Analyse waren insgesamt 349 randomisierte Patienten gestorben: 182 Patienten (62,8 %) im Kontrollarm und 167 Patienten (56,8 %) im Behandlungsarm. Die meisten Todesfälle waren auf Ereignisse zurückzuführen, die in Zusammenhang mit der zugrunde liegenden Krebserkrankung standen.

Post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen zeigen, dass positive Behandlungseffekte auf Tumore mit stärkerer Expression des HER2-Proteins (IHC2+/FISH+ oder IHC3+) beschränkt sind. Das mediane Gesamtüberleben der Gruppe mit hoher HER2-Expression betrug 11,8 Monate gegenüber 16 Monaten, HR 0,65 (95 %-KI: 0,51 - 0,83) und das mediane progressionsfreie Überleben betrug 5,5 Monate gegenüber 7,6 Monaten, HR 0,64 (95 %-KI: 0,51 - 0,79) für FP bzw. FP+H. Für das Gesamtüberleben betrug die Hazard Ratio 0,75 (95 %-KI: 0,51 - 1,11) in der IHC2+/FISH+ Gruppe und 0,58 (95 %-KI: 0,41 - 0,81) in der IHC3+/FISH+ Gruppe.

In einer explorativen Subgruppenanalyse in der ToGA Studie (BO18255) zeigte sich kein Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben durch die zusätzliche Gabe von Trastuzumab bei Patienten mit ECOG PS2 als Ausgangswert (HR 0,96 [95 %-KI: 0,51 - 1,79]), nicht messbarer (HR 1,78 [95 %-KI: 0,87 - 3,66]) und lokal fortgeschrittener Erkrankung (HR 1,20 [95 %-KI: 0,29 - 4,97]).

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Trastuzumab eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Brust- und Magenkrebs gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik von Trastuzumab wurde im Rahmen einer populationspharmakokinetischen Modellanalyse, unter Verwendung von gepoolten Daten von 1.582 Personen, einschließlich Patienten mit HER2-positivem MBC, EBC, fortgeschrittenem Magenkarzinom (AGC – advanced gastric cancer) oder anderen Tumorarten, sowie gesunder Probanden, aus 18 Phase-I-, -II- und -III-Studien mit Trastuzumab als i.v. Infusion, bewertet. Ein Zwei-Kompartiment-Modell mit paralleler linearer und nichtlinearer Elimination aus dem zentralen Kompartiment beschrieb das Konzentrations-Zeit-Profil von Trastuzumab. Infolge der nichtlinearen Elimination stieg die Gesamclearance bei abnehmender Konzentration an. Daher kann für die Halbwertszeit von Trastuzumab kein konstanter Wert abgeleitet werden. Die  $t_{1/2}$  ist mit abnehmender Konzentration

innerhalb des Dosierungsintervalls rückläufig (siehe Tabelle 16). Patienten mit MBC und mit EBC hatten ähnliche PK-Parameter (z.B. Clearance [CL], Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments [Vc]) und populationsprognostizierte Steady-State-Expositionen ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$  und AUC). Die lineare Clearance lag für MBC bei 0,136 l/Tag, für EBC bei 0,112 l/Tag und für AGC bei 0,176 l/Tag. Die Werte der nichtlinearen Eliminationsparameter bei Patienten mit MBC, EBC oder AGC lagen für die maximale Eliminationsgeschwindigkeit ( $V_{max}$ ) bei 8,81 mg/Tag und für die Michaelis-Menten-Konstante ( $K_m$ ) bei 8,92 Mikrogramm ( $\mu\text{g}$ )/ml. Das Volumen des zentralen Kompartiments betrug bei Patienten mit MBC und EBC 2,62 l und bei Patienten mit AGC 3,63 l. Im finalen populationspharmakokinetischen Modell wurden außer der primären Tumorart auch das Körpergewicht, die Serum-Aspartataminotransferase und Albumin als statistisch signifikante Kovariaten identifiziert, welche die Exposition gegenüber Trastuzumab beeinflussen. Das Ausmaß der Wirkung dieser Kovariaten auf die Trastuzumab-Exposition weist jedoch darauf hin, dass diese Kovariaten kaum einen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Trastuzumab-Konzentrationen haben.

Die populationsprognostizierten Werte der PK-Exposition (Median mit 5. - 95. Perzentile) und die Werte der PK-Parameter bei klinisch relevanten Konzentrationen ( $C_{max}$  und  $C_{min}$ ) für MBC-, EBC- und AGC-Patienten, die mit den zugelassenen wöchentlichen und 3-wöchentlichen Dosierungsschemata behandelt wurden, sind in Tabelle 14 (Zyklus 1), Tabelle 15 (Steady State) und Tabelle 16 (PK Parameter) aufgeführt.

Tabelle 14: Populationsprognostizierte Werte der PK-Exposition aus dem 1. Zyklus (Median mit 5. - 95. Perzentile) für Dosierungsschemata von Trastuzumab i.v. bei MBC-, EBC- und AGC-Patienten

Behandlungsschema	Primäre Tumorart	N	$C_{min}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	AUC <sub>0-21Tage</sub> ( $\mu\text{g} \times \text{Tag/ml}$ )
8 mg/kg + 6 mg/kg alle 3 Wochen	MBC	805	28,7 (2,9-46,3)	182 (134-280)	1376 (728-1998)
	EBC	390	30,9 (18,7-45,5)	176 (127-227)	1390 (1039-1895)
	AGC	274	23,1 (6,1-50,3)	132 (84,2-225)	1109 (588-1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg wöchentlich	MBC	805	37,4 (8,7 - 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1073 (597 - 1584)
	EBC	390	38,9 (25,3 - 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1074 (783 - 1502)

Tabelle 15: Populationsprognostizierte Werte der Steady-State-PK-Exposition (Median mit 5. - 95. Perzentile) für Dosierungsschemata von Trastuzumab i.v. bei MBC-, EBC- und AGC-Patienten

Behandlungsschema	Primäre Tumorart	N	$C_{min,ss}^*$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$C_{max,ss}^{**}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	AUC <sub>ss, 0-21 Tage</sub> ( $\mu\text{g} \times \text{Tag/ml}$ )	Zeit bis zum Steady State*** (Woche)
8 mg/kg + 6 mg/kg alle 3 Wochen	MBC	805	44,2 (1,8 - 85,4)	179 (123 - 266)	1736 (618 - 2756)	12
	EBC	390	53,8 (28,7 - 85,8)	184 (134 - 247)	1927 (1332 - 2771)	15
	AGC	274	32,9 (6,1 - 88,9)	131 (72,5 - 251)	1338 (557 - 2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg wöchentlich	MBC	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1710 (581 - 2715)	12
	EBC	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1893 (1309 - 2734)	14

\* $C_{min,ss} - C_{min}$  im Steady State

\*\* $C_{max,ss} = C_{max}$  im Steady State

\*\*\* Zeit bis zu 90 % des Steady State

Tabelle 16: Populationsprognostizierte PK-Parameterwerte bei Steady State für Dosierungsschemata von Trastuzumab i.v. bei MBC-, EBC- und AGC-Patienten

Behandlungsschema a	Primäre Tumorart	N	Gesamt CL-Bereich von $C_{max,ss}$ bis $C_{min,ss}$ (l/Tag)	$t_{1/2}$ Bereich von $C_{max,ss}$ bis $C_{min,ss}$ (Tag)
8 mg/kg + 6 mg/kg alle 3 Wochen	MBC	805	0,183 - 0,302	15,1 - 23,3
	EBC	390	0,158 - 0,253	17,5 - 26,6
	AGC	274	0,189 - 0,337	12,6 - 20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg wöchentlich	MBC	805	0,213 - 0,259	17,2 - 20,4
	EBC	390	0,184 - 0,221	19,7 - 23,2

#### *Trastuzumab-Auswaschung*

Die Trastuzumab-Auswaschphase wurde mit Hilfe des populationspharmakokinetischen Modells nach der intravenösen wöchentlichen oder 3-wöchentlichen Anwendung bewertet. Die Ergebnisse dieser Simulationen weisen darauf hin, dass mindestens 95 % der Patienten innerhalb von 7 Monaten Konzentrationen von  $< 1 \mu\text{g/ml}$  erreichen (ungefähr 3 % der populationsprognostizierten  $C_{min,ss}$  oder etwa 97 % Auswaschung).

#### *Zirkulierendes HER2-ECD*

Die explorativen Analysen der Kovariaten, mit Informationen von nur einem Teil der Patienten, lassen vermuten, dass Patienten mit einem höheren Grad an HER2-ECD eine schnellere nichtlineare Clearance (niedrigere  $K_m$ ) ( $p < 0,001$ ) aufwiesen. Es gab eine Korrelation zwischen den Werten des in den Blutstrom freigesetzten Antigens und von SGOT/AST; ein Teil der Auswirkung des in den Blutstrom freigesetzten Antigens auf die Clearance könnte durch die SGOT/AST-Werte erklärt worden sein.

Die Ausgangswerte des zirkulierenden HER2-ECD, die bei Patienten mit MGC beobachtet wurden, waren mit denen bei MBC- und EBC-Patienten vergleichbar, und es wurde kein offensichtlicher Einfluss auf die Clearance von Trastuzumab beobachtet.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien von bis zu 6 Monaten ergab sich kein Anhaltspunkt für eine akute Toxizität oder Toxizität bei wiederholter Gabe, und Studien zur Teratogenität, weiblichen Fertilität und Toxizität am Ende der Gestation und zur Plazentagängigkeit lieferten keinen Hinweis auf eine Reproduktionstoxizität. Trastuzumab ist nicht genotoxisch. Eine Studie zu Trehalose, einem wesentlichen Hilfsstoff der Formulierung, ergab keine Anzeichen auf eine Toxizität.

Es wurden keine tierexperimentellen Langzeitstudien zum kanzerogenen Potenzial von Trastuzumab und zu seinem Einfluss auf die Fruchtbarkeit männlicher Tiere durchgeführt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat  
L-Histidin  
 $\alpha,\alpha$ -Trehalosedihydrat  
Polysorbat 20

### 6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder verdünnt werden.

Nicht mit Glukoselösung verdünnen, da dadurch eine Proteinaggregation verursacht wird.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Ungeöffnete Durchstechflaschen

4 Jahre

#### Nach Rekonstitution und Verdünnung

Nach aseptischer Rekonstitution mit sterilem Wasser für Injektionszwecke, wurde die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung für 7 Tage bei 2 °C – 8 °C nachgewiesen.

Nach aseptischer Verdünnung in Polyvinylchlorid-, Polyethylen- oder Polypropylen-Beuteln mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) zur Injektion, wurde die chemische und physikalische Stabilität von Ontruzant für bis zu 30 Tage bei 2 °C – 8 °C und 24 Stunden bei Temperaturen bis 30 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischen Gründen sind die rekonstituierte Lösung und die Ontruzant-Infusionslösung umgehend zu verwenden. Falls die Lösung nicht umgehend verwendet wird, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortlichkeit des Anwenders und dürfen 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, Rekonstitution und Verdünnung wurden unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Die rekonstituierte Lösung nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen für das rekonstituierte und verdünnte Arzneimittel, siehe Abschnitte 6.3 und 6.6.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

#### Ontruzant 150 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Eine 15-ml-Durchstechflasche aus Klarglas Typ I mit Fluorharzfilm-beschichtetem Butyl-Gummistopfen enthält 150 mg Trastuzumab.

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche.

#### Ontruzant 420 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Eine 40-ml-Durchstechflasche aus Klarglas Typ I mit Fluorharzfilm-beschichtetem Butyl-Gummistopfen enthält 420 mg Trastuzumab.

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Ontruzant wird in sterilen, pyrogenfreien Durchstechflaschen ohne Konservierungsstoffe zum einmaligen Gebrauch zur Verfügung gestellt.

Für Rekonstitution und Verdünnung sollte ein geeignetes aseptisches Verfahren angewendet werden. Vorsicht ist notwendig, um die Sterilität der zubereiteten Lösungen sicherzustellen. Da das

Arzneimittel keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe oder bakteriostatischen Substanzen enthält, muss eine aseptische Vorgehensweise beachtet werden.

#### Aseptische Zubereitung, Handhabung und Aufbewahrung

Bei der Vorbereitung der Infusion muss eine aseptische Handhabung sichergestellt werden. Die Zubereitung muss:

- unter aseptischen Bedingungen von geschulten Mitarbeitern entsprechend den Regeln der guten Praxis, insbesondere in Bezug auf die aseptische Zubereitung von Parenteralia, durchgeführt werden.
- unter Anwendung von Standard-Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Handhabung intravenöser Substanzen unter einem Laminar-Airflow-Abzug oder an einer biologischen Sicherheitswerkbank erfolgen.
- gefolgt werden von der adäquaten Aufbewahrung der zubereiteten Lösung zur intravenösen Infusion, um die Aufrechterhaltung der aseptischen Bedingungen sicherzustellen.

Ontruzant sollte während der Rekonstitution vorsichtig gehandhabt werden. Falls während der Rekonstitution oder durch Schütteln der rekonstituierten Lösung übermäßige Schaumbildung auftritt, kann dies zu Problemen hinsichtlich der Menge von Ontruzant führen, die der Durchstechflasche entnommen werden kann.

Die rekonstituierte Lösung sollte nicht eingefroren werden.

#### Ontruzant 150 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche mit 150 mg Ontruzant wird mit 7,2 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke (nicht mitgeliefert) rekonstituiert. Der Gebrauch anderer Lösungsmittel zur Rekonstitution sollte vermieden werden.

Es ergeben sich 7,4 ml Lösung zur Einmalanwendung mit ungefähr 21 mg/ml Trastuzumab mit einem pH von ca. 6,0. Ein Volumenüberschuss von 4 % gewährleistet, dass jeder Durchstechflasche die angegebene Menge von 150 mg entnommen werden kann.

#### Ontruzant 420 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche mit 420 mg Ontruzant wird mit 20 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke (nicht mitgeliefert) rekonstituiert. Der Gebrauch anderer Lösungsmittel zur Rekonstitution sollte vermieden werden.

Es ergeben sich 21 ml Lösung zur Einmalanwendung mit ungefähr 21 mg/ml Trastuzumab mit einem pH von ca. 6,0. Ein Volumenüberschuss von 5 % gewährleistet, dass jeder Durchstechflasche die angegebene Menge von 420 mg entnommen werden kann.

Ontruzant -Durchstechflasche		Menge an sterilem Wasser für Injektionszwecke		Endkonzentration
150 mg Durchstechflasche	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
420 mg Durchstechflasche	+	20 ml	=	21 mg/ml

#### Anweisungen zur aseptischen Rekonstitution

- Verwenden Sie eine sterile Spritze und injizieren Sie langsam die entsprechende Menge an sterilem Wasser für Injektionszwecke (wie oben angegeben) in die Durchstechflasche mit dem lyophilisierten Ontruzant, wobei Sie den Strahl auf den Lyophilisat-Kuchen richten.
- Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, um die Rekonstitution zu erreichen. NICHT SCHÜTTELN!

Leichtes Schäumen durch die Rekonstitution ist nicht ungewöhnlich. Lassen Sie die Durchstechflasche für etwa 5 Minuten ruhig stehen. Das rekonstituierte Ontruzant ergibt eine

farblose bis schwach gelbliche durchsichtige Lösung und sollte praktisch frei von sichtbaren Partikeln sein.

#### Anweisungen zur aseptischen Verdünnung der rekonstituierten Lösung

Bestimmen Sie das erforderliche Volumen:

- auf der Basis der Initialdosis von 4 mg Trastuzumab/kg Körpergewicht oder der weiteren wöchentlichen Dosis von 2 mg Trastuzumab/kg Körpergewicht:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)} \times \text{Dosis (4 mg/kg als Initialdosis oder 2 mg/kg bei Erhaltungsdosen)}}{21 \text{ (mg/ml, Konzentration der rekonstituierten Lösung)}}$$

- auf der Basis einer Initialdosis von 8 mg Trastuzumab/kg Körpergewicht oder einer weiteren 3-wöchentlichen Dosis von 6 mg Trastuzumab/kg Körpergewicht:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)} \times \text{Dosis (8 mg/kg als Initialdosis oder 6 mg/kg bei Erhaltungsdosen)}}{21 \text{ (mg/ml, Konzentration der rekonstituierten Lösung)}}$$

Es sollte eine entsprechende Menge der rekonstituierten Lösung unter Verwendung einer sterilen Nadel und Spritze aus der Durchstechflasche entnommen und einem Infusionsbeutel mit 250 ml einer 0,9%igen Natriumchloridlösung zugefügt werden. Keine Glukoselösung verwenden (siehe Abschnitt 6.2). Der Beutel sollte vorsichtig umgedreht werden, um die Lösung ohne Schaumbildung zu vermischen.

Parenterale Arzneimittel sollten vor der Anwendung visuell auf feine Partikel und Verfärbungen überprüft werden.

Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Ontruzant und Beuteln aus Polyvinylchlorid, Polyethylen oder Polypropylen beobachtet.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1241/001  
EU/1/17/1241/002

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. November 2017  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Juli 2022

## 10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.