Biosimilar Collaborations Ireland Limited
(A Biocon Biologics Company)

Ogivri® 150 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Ogivri® 420 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ogivri 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 eine Affinitäts- und Ionenaustauschchromatographie, die spezifische virale Inaktivierungs- und Entfernungsprozesse beinhaltet, gereinigt wird.

Ogivri 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 eine Affinitäts- und Ionenaustauschchromatographie, die spezifische virale Inaktivierungs- und Entfernungsprozesse beinhaltet, gereinigt wird.

Die rekonstituierte Lösung mit Ogivri enthält 21 mg/ml Trastuzumab.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 150 mg Durchstechflasche enthält 115,2 mg Sorbitol (E 420).
Jede 420 mg Durchstechflasche enthält 322,6 mg Sorbitol (E 420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats).

Weißes bis schwach gelbes lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Brustkrebs

Metastasierter Brustkrebs

Ogivri ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs (metastatic breast cancer – MBC) 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 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

Ogivri ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC) 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 Ogivri, bei lokal fortgeschrittenem (einschließlich entzündlichem) Brustkrebs oder Tumoren > 2 cm im Durchmesser (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Ogivri ist nur bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs oder Brustkrebs im Frühstadium anzuwenden, deren Tumore 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

Ogivri 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.

Ogivri ist nur bei Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom (metastatic gastric cancer – MGC) 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

Der HER2-Test ist obligatorisch vor Beginn der Therapie durchzuführen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Eine Therapie mit Trastuzumab soll nur von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrungen in der Anwendung zytotoxischer Chemotherapie besitzt (siehe Abschnitt 4.4), und soll nur von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

Die intravenöse Darreichungsform von Ogivri ist nicht zur subkutanen Verabreichung vorgesehen und sollte nur als intravenöse Infusion angewendet werden.

Wenn eine alternative Darreichungsform benötigt wird, sollten andere Trastuzumab-haltige Produkte verwendet werden, bei denen diese Option verfügbar ist.

Um Behandlungsfehler zu vermeiden, ist es wichtig, die Etiketten der Durchstechflaschen zu überprüfen, um sicherzustellen, dass es sich bei dem Arzneimittel, das zubereitet und verabreicht werden soll, um Ogivri (Trastuzumab) und nicht um ein anderes Arzneimittel, das Trastuzumab enthält (z. B. Trastuzumab Emtansin oder Trastuzumab Deruxtecan), 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 Trastuzumab beträgt 4 mg/kg Körpergewicht. Die empfohlene wöchentliche Erhaltungsdosis Trastuzumab beträgt 2 mg/kg Körpergewicht, beginnend eine Woche nach der Initialdosis.

Anwendung in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel
In den Hauptstudien (H0648g, M77001) wurden Paclitaxel oder Docetaxel einen Tag nach der Initialdosis von Trastuzumab und dann sofort nach den folgenden Dosen Trastuzumab verabreicht, wenn die vorausgehende Dosis Trastuzumab gut vertragen wurde (zur Dosierung, siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [Summary of Product Characteristics – SmPC] von Paclitaxel oder Docetaxel).

Anwendung in Kombination mit einem Aromatasehemmer
In der Hauptstudie (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 Trastuzumab 8 mg/kg Körpergewicht. Die empfohlene Erhaltungsdosis Trastuzumab bei 3 wöchentlichen Intervallen beträgt 6 mg/kg Körpergewicht und wird 3 Wochen nach der Initialdosis begonnen.
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 Trastuzumab behandelt werden.
Patienten mit EBC sollten mit Trastuzumab 1 Jahr lang behandelt werden oder bis zum Wiederauftreten der Erkrankung, 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. Bitte beachten Sie die SmPC von Paclitaxel, Docetaxel oder des Aromatasehemmers zur Dosisreduktion oder Intervallverlängerungen.

Wenn die linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) um ≥ 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 sich eine symptomatische kongestive Herzinsuffienz (KHI) entwickelt, sollte ein Abbruch der Behandlung mit Trastuzumab ernsthaft erwogen werden, es sei denn, dass man annimmt, 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 Trastuzumab 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 verabreicht 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 Trastuzumab um mehr als eine Woche versäumt hat, sollte sobald wie möglich eine weitere Initialdosis von Trastuzumab über ungefähr 90 Minuten verabreicht werden (wöchentliche Anwendung: 4 mg/kg; 3-wöchentliche Anwendung: 8 mg/kg). Die nachfolgenden Erhaltungsdosen von Trastuzumab (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 hat keinen Hinweis auf einen Einfluss des Alters oder einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Verfügbarkeit von Trastuzumab ergeben.

Kinder und Jugendliche
Es gibt keinen relevanten Nutzen von Trastuzumab bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Die Initialdosis Trastuzumab sollte als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht werden. Verabreichen Sie die Dosis nicht als intravenöse Bolusinjektion. Eine intravenöse Infusion von Trastuzumab sollte von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, das in der Lage ist, Anaphylaxien zu behandeln, und ein Notfallkoffer sollte verfügbar sein. Die Patienten sollten 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 des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, 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 der Name und die Chargenbezeichnung des verabreichten 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, und 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 Anthrazyklin und Cyclophosphamid (AC), sollten vor 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 wurden, sollten während der Therapie alle 3 Monate wiederholt werden und nach Behandlungsende alle 6 Monate für 24 Monate nach der letzten Verabreichung. 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 mit Ogivri noch bis zu 7 Monate im Kreislauf befinden (siehe Abschnitt 5.2). Patienten, die nach Absetzen von Trastuzumab Anthrazykline erhalten, sind wahrscheinlich 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 in 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 einen andauernden Abfall 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 ≥ 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 sich eine symptomatische KHI entwickelt, sollte ein Absetzen von Trastuzumab ernsthaft erwogen werden, es sei denn, dass man annimmt, 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 dem geeigneten Standardarzneimittel für KHI behandelt werden. Der Zustand der meisten Patienten, die in den Hauptstudien eine KHI oder eine asymptomatische kardiale Dysfunktion entwickelt hatten, verbesserte sich unter Standardbehandlung gegen KHI, 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 die kardiologischen Untersuchungen, die bei der Ausgangsuntersuchung durchgeführt werden, alle 3 Monate während der Behandlung und alle 6 Monate nach Beendigung der Behandlung für 24 Monate nach der letzten Gabe von Trastuzumab wiederholt werden. Bei Patienten, die eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie erhalten haben, ist eine weitere Überwachung zu empfehlen, und diese sollte jährlich bis zu 5 Jahre nach der letzten Gabe von Trastuzumab oder, wenn ein kontinuierliches Absinken der LVEF beobachtet wird, 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 kontrollierter Hypertonie (diejenigen mit Hypertonie, die mit der verfügbaren Standardbehandlung kontrollierbar war, konnten eingeschlossen werden) und hämodynamisch relevantem Perikarderguss wurden aus den adjuvanten und neoadjuvanten Hauptstudien mit Trastuzumab zur Untersuchung von EBC ausgeschlossen. Bei solchen Patienten kann die Behandlung daher nicht empfohlen werden.

Adjuvante Behandlung
Trastuzumab und Anthrazykline sollten im adjuvanten Behandlungssetting nicht gleichzeitig in Kombination verabreicht 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 Hauptstudien, für die eine mediane Nachbeobachtungszeit von 5,5 Jahren vorhanden war (BCIRG006), wurde bei Patienten, denen Trastuzumab gleichzeitig zu 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/m² 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/m² oder Epirubicin-Dosen von 360 mg/m², angewendet werden.

Patienten, die im neoadjuvanten Setting mit einem kompletten Therapieregime niedrig dosierter Anthrazykline in Kombination mit Trastuzumab behandelt wurden, sollten nach der Operation keine zusätzliche zytotoxische Chemotherapie erhalten. In anderen Situationen wird die Entscheidung über die Notwendigkeit einer zusätzlichen zytotoxischen Chemotherapie anhand individueller Faktoren getroffen.

Die Erfahrungen mit der gleichzeitigen Verabreichung von Trastuzumab und einem niedrig dosierten Anthrazyklin-Schema sind zurzeit auf eine Studie (MO16432) begrenzt.

In der Hauptstudie MO16432 wurde Trastuzumab gleichzeitig mit einer neoadjuvanten Chemotherapie, die aus drei Zyklen Doxorubicin bestand (kumulative Dosis 180 mg/m²), 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 (pfeifendes Atemgeräusch), Hypertonie, Bronchospasmus, supraventrikulärer Tachyarrhythmie, reduzierter Sauerstoffsättigung, Anaphylaxie, Atemnot, Urtikaria und Angioödem wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Um das Risiko für das Auftreten dieser Reaktionen zu reduzieren, kann eine Prämedikation angewendet werden. Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen treten während oder innerhalb der ersten 2,5 Stunden nach Beginn der ersten Infusion auf. Sollte eine infusionsbedingte Reaktion auftreten, sollte die Infusion unterbrochen oder die Infusionsgeschwindigkeit verlangsamt werden, 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 Trastuzumab Infusionen. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden erfolgreich mit unterstützenden Maßnahmen, wie der Gabe von Sauerstoff, Beta-Agonisten und Corticosteroiden behandelt. In seltenen Fällen endete der klinische Verlauf dieser Nebenwirkungen letal. Patienten mit Ruhedyspnoe aufgrund von Komplikationen bei fortgeschrittener Krebserkrankung und Begleiterkrankungen können ein erhöhtes Risiko für eine letale Infusionsreaktion 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 Trastuzumab 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 schwerwiegende pulmonale Ereignisse bei der Anwendung von Trastuzumab ist nach der Markteinführung berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Diese Ereignisse waren gelegentlich letal. Zusätzlich wurde über Fälle von interstitieller Lungenerkrankung, einschließlich Lungeninfiltraten, akutem Atemnotsyndrom, Pneumonie, Pneumonitis, Pleuraerguss, Atemnot, akutem Lungenödem und respiratorischer Insuffizienz, berichtet. Die Risikofaktoren, die mit einer interstitiellen Lungenerkrankung verbunden sind, umfassen vorherige oder gleichzeitige Therapien mit anderen antineoplastischen Therapien, wie z. B. Taxan-, Gemcitabin-, Vinorelbin- und Strahlentherapie, von denen bekannt ist, dass sie damit einhergehen. Diese Ereignisse können als Teil einer infusionsbedingten Reaktion oder mit verzögertem Beginn eintreten. Für Patienten mit Ruhedyspnoe aufgrund von Komplikationen der fortgeschrittenen Krebserkrankung und Begleiterkrankungen besteht ein erhöhtes Risiko von pulmonalen Ereignissen. 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.

Sonstige Bestandteile

Sorbitolgehalt

Ogivri 150 mg enthält 115,2 mg Sorbitol in jeder Durchstechflasche.
Ogivri 420 mg enthält 322,6 mg Sorbitol in jeder Durchstechflasche.
Patienten mit hereditärer Fruktose-Intoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nur anwenden, wenn dies unbedingt erforderlich ist.
Eine detaillierte Historie in Bezug auf HFI-Symptome muss für jeden Patienten erhoben werden, bevor dieses Arzneimittel angewendet wird.

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen 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 weisen darauf hin, dass die Exposition zu Paclitaxel und Doxorubicin (und deren Hauptmetaboliten 6-α-Hydroxypaclitaxel, POH und Doxorubicinol, DOL) durch das Vorhandensein von Trastuzumab nicht verändert wird (8 mg/kg oder 4 mg/kg intravenös als Initialdosis, gefolgt von 6 mg/kg 3-wöchentlich oder 2 mg/kg wöchentlich intravenös).
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 (4 mg/kg intravenös Initialdosis und 2 mg/kg intravenös wöchentlich) und Docetaxel (60 mg/m^2 intravenös) 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 handelt es sich um eine Substudie von BO18255 (ToGA), die bei männlichen und weiblichen japanischen Patienten mit fortgeschrittenem Magenkrebs (AGC) durchgeführt wurde, um die Pharmakokinetik von Capecitabin und Cisplatin bei Anwendung mit oder ohne Trastuzumab zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Substudie lassen 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 lassen 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 weisen 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 intravenös) 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 (WO16229 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, lassen vermuten, dass Doxorubicin und Paclitaxel keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab haben.

Pharmakokinetik-Daten aus der Studie H4613g/GO01305 weisen 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

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

Ogivri hat einen geringfügigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitt 4.8). Während der Behandlung mit Ogivri 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 Trastuzumab (intravenöse und subkutane Darreichungsformen) bislang berichtet wurden, sind kardiale Dysfunktion, Infusionsreaktionen, 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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit kann auf Basis der verfügbaren Daten nicht bestimmt werden). 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 Hauptstudien und nach der Markteinführung berichtet wurden.

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

Siehe Tabelle 1

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

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die mit Trastuzumab intravenös als Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie in den Hauptstudien (N = 8.386) und nach der Markteinführung berichtet wurden

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
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
	Immunthrombozytopenie	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Häufig
	+Anaphylaktische Reaktion	Selten
	+Anaphylaktischer Schock	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewicht erniedrigt/Gewichtsverlust	Sehr häufig
	Anorexie	Sehr häufig
	Tumorlyse-Syndrom	Nicht bekannt
	Hyperkaliämie	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Sehr häufig
	Angst	Häufig
	Depression	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	[1]Tremor	Sehr häufig
	Schwindelgefühl	Sehr häufig
	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	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	[1]Blutdruck erniedrigt	Sehr häufig
	[1]Blutdruck erhöht	Sehr häufig
	[1]Herzschläge unregelmäßig	Sehr häufig
	[1]Herzflattern	Sehr häufig
	Auswurffraktion vermindert*	Sehr häufig
	+Herzinsuffizienz (kongestiv)	Häufig
	+[1]Supraventrikuläre Tachyarrhythmie	Häufig

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Herzerkrankungen	Kardiomyopathie	Häufig
	[1]Palpitation	Häufig
	Perikarderguss	Gelegentlich
	Kardiogener Schock	Nicht bekannt
	Galopprhythmus vorhanden	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Hitzewallung	Sehr häufig
	+[1]Hypotonie	Häufig
	Vasodilatation	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	+Dyspnoe	Sehr häufig
	Husten	Sehr häufig
	Epistaxis	Sehr häufig
	Rhinorrhoe	Sehr häufig
	+Pneumonie	Häufig
	Asthma	Häufig
	Lungenerkrankung	Häufig
	+Pleuraerguss	Häufig
	+[1]Giemen (pfeifendes Atemgeräusch)	Gelegentlich
	Pneumonitis	Gelegentlich
	+Lungenfibrose	Nicht bekannt
	+Atemstörung	Nicht bekannt
	+Respiratorische Insuffizienz	Nicht bekannt
	+Lungeninfiltration	Nicht bekannt
	+Akutes Lungenödem	Nicht bekannt
	+Akutes Atemnotsyndrom	Nicht bekannt
	+Bronchospasmus	Nicht bekannt
	+Hypoxie	Nicht bekannt
	+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
	[1]Geschwollene Lippen	Sehr häufig
	Abdominalschmerz	Sehr häufig
	Dyspepsie	Sehr häufig
	Obstipation	Sehr häufig
	Stomatitis	Sehr häufig
	Hämorrhoiden	Häufig
	Mundtrockenheit	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatozelluläre Verletzung	Häufig
	Hepatitis	Häufig
	Druckschmerz der Leber	Häufig
	Ikterus	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Erythem	Sehr häufig
	Ausschlag	Sehr häufig
	[1]Geschwollenes Gesicht	Sehr häufig
	Haarausfall	Sehr häufig
	Nagelveränderungen	Sehr häufig
	Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom)	Sehr häufig
	Akne	Häufig

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

in Verbindung gebracht wurde (siehe Abschnitt 4.4). Anzeichen und Symptome einer kardialen Dysfunktion, wie Dyspnoe, Orthopnoe, verstärkter Husten, Lungenödem, S3-Galopprhythmus oder verringerte ventrikuläre Auswurffraktion, wurden bei Patienten beobachtet, die mit Trastuzumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

In 3 klinischen Hauptstudien 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 Chemotherapie 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 jenen 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 NYHA Klasse III – IV Herzinsuffizienz beobachtet. In der Studie BO16348 lag die Inzidenz schwerer KHI (NYHA Klasse III & IV) nach einer medianen Nachbeobachtung von 8 Jahren im Behandlungsarm nach 1 Jahr Therapie mit Trastuzumab bei 0,8 % und die symptomatischer und asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion lag bei 4,6 %.

Die Reversibilität schwerer KHI (definiert als eine Sequenz von mindestens zwei aufeinander folgenden LVEF-Werten ≥ 50 % nach dem Ereignis) war bei 71,4 % der mit Trastuzumab behandelten Patienten offensichtlich. Die Reversibilität milder symptomatischer und asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion wurde bei 79,5 % der Patienten belegt. Ca. 17 % der Ereignisse, die mit kardialer Dysfunktion zusammenhingen, traten nach Abschluss der Behandlung mit Trastuzumab auf.

In den Hauptstudien zu MBC mit der intravenösen Darreichungsform von 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 kardialer Dysfunktion wurde bei Patienten berichtet, 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 kardialen Funktion lag die Inzidenz 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 der KHI zu einer Verbesserung.

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Trockene Haut	Häufig
	Ekchymose	Häufig
	Hyperhidrose	Häufig
	Makulopapulöser Ausschlag	Häufig
	Pruritus	Häufig
	Onychoklasie	Häufig
	Dermatitis	Häufig
	Urtikaria	Gelegentlich
	Angioödem	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	Sehr häufig
	[1]Muskelspannung	Sehr häufig
	Myalgie	Sehr häufig
	Arthritis	Häufig
	Rückenschmerzen	Häufig
	Knochenschmerzen	Häufig
	Muskelspasmen	Häufig
	Nackenschmerzen	Häufig
	Schmerzen in den Extremitäten	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
	Nierenhypoplasie	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
	Schleimhautentzündung	Sehr häufig
	Peripheres Ödem	Sehr häufig
	Unwohlsein	Häufig
	Ödeme	Häufig
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Prellung	Häufig

+ Kennzeichnet Nebenwirkungen, die in Verbindung mit tödlichem Ausgang berichtet wurden.
[1] 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.

Infusionsreaktionen, allergieähnliche Reaktionen und Überempfindlichkeit
Es wird geschätzt, dass ungefähr 40 % der Patienten, die mit Trastuzumab behandelt werden, eine infusionsbedingte Reaktion erfahren. Allerdings verläuft die Mehrzahl der infusionsbedingten Reaktionen mild bis moderat in ihrer Intensität (NCI-CTC-Einstufungssystem) und tritt tendenziell früh in der Behandlung auf, d. h. während der ersten, zweiten und dritten Infusion, und verringert sich in ihrer Häufigkeit bei nachfolgenden Infusionen. Die Reaktionen beinhalten Schüttelfrost, Fieber, Dyspnoe, Hypotonie, Giemen (pfeifendes Atemgeräusch), Bronchospasmus, Tachykardie, verringerte Sauerstoffsättigung, Atemnot, Exanthem, Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen (siehe Abschnitt 4.4). Die Häufigkeit infusionsbedingter Reaktionen aller Schweregrade 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, aber sind nicht beschränkt auf, 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“ dargestellt.

Immunogenität

In der neoadjuvanten/adjuvanten Studie zu EBC (BO22227) entwickelten 10,1 % (30/296) der Patienten, die intravenös mit Trastuzumab 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 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, 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 Basis des Auftretens anwendungsbedingter Reaktionen) von Trastuzumab intravenös.

Zu Trastuzumab bei Magenkarzinom liegen keine Daten zur Immunogenität vor.

Umstellung der Behandlung von der intravenösen auf die subkutane Darreichungsform von Trastuzumab und umgekehrt

Die Studie MO22982 untersuchte die Umstellung der Behandlung von der intravenösen auf die subkutane Darreichungsform von Trastuzumab mit dem primären Ziel zu evaluieren, ob die Patienten eher die intravenöse oder die subkutane Art der

Trastuzumab-Anwendung bevorzugen. In dieser klinischen Prüfung wurden 2 Kohorten (in einer wurde die subkutane Darreichungsform in einer Durchstechflasche und in der anderen die subkutane Darreichungsform in einem Applikationssystem verwendet) untersucht, wobei ein 2-armiges Cross-over-Design zum Einsatz kam, bei dem 488 Patienten in eine von zwei unterschiedlichen dreiwöchigen Trastuzumab Behandlungssequenzen randomisiert wurden (intravenös [Zyklen 1 – 4] → subkutan [Zyklen 5 – 8] oder subkutan [Zyklen 1 – 4] → intravenös [Zyklen 5 – 8]). Die Patienten hatten zuvor entweder noch keine Therapie mit Trastuzumab intravenös erhalten (20,3 %) oder hatten zuvor bereits eine Therapie mit Trastuzumab intravenös erhalten (79,7 %). Für die Sequenz intravenös → subkutan (Kohorten mit subkutaner Durchstechflasche und subkutane Darreichungsform in einem Applikationssystem kombiniert) wurden die Raten der unerwünschten Ereignisse (aller Grade) vor der Umstellung (Zyklen 1 – 4) und nach der Umstellung (Zyklen 5 – 8) mit 53,8 % gegenüber 56,4 % beschrieben, für die Sequenz subkutan → intravenös (Kohorten mit subkutaner Durchstechflasche und subkutane Darreichungsform in einem Applikationssystem kombiniert) wurden die Raten der unerwünschten Ereignisse (aller Grade) vor der Umstellung bzw. nach der Umstellung mit 65,4 % gegenüber 48,7 % beschrieben. Vor der Umstellung (Zyklen 1 – 4) waren die Raten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, unerwünschten Ereignissen vom Grad 3 und Abbrüchen der Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen gering (< 5 %) und glichen den Raten nach der Umstellung (Zyklen 5 – 8). Es wurden keine unerwünschten Ereignisse vom Grad 4 oder 5 berichtet.

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 dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Ogivri 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 % bis 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 % für IHC und von 7,1 % bis 42,6 % für 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, p 105) kann in den Blutstrom 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 das Liganden-unabhängige HER2-Signal 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 sollte nur zur Behandlung von Patienten angewendet werden, deren Tumore das HER2-Protein überexprimieren oder eine HER2-Genamplifikation aufweisen, die durch eine genaue und validierte Untersuchung ermittelt wurde. Eine HER2-Überexpression sollte durch eine immunhistochemische Untersuchung (IHC) fixierter Tumorblöcke diagnostiziert werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine HER2-Genamplifikation sollte mittels Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH) oder Chromogen-*in-situ*-Hybridisierung (CISH) fixierter Tumorblöcke diagnostiziert werden. Patienten sind dann für eine Therapie mit Ogivri 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 spezialisierten Laboratorien durchgeführt werden, die eine Validierung der Testmethoden sicherstellen können.

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

Siehe Tabelle 2

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 der standardisierten FISH- und CISH-Test-Kits. Es können auch offizielle Empfehlungen zur Messung von HER2 angewendet werden.

Für jede andere Methode, die zur Bestimmung des HER2-Proteins oder der Genexpression verwendet wird, sollten die

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

Einstufung	Färbungsmuster	Beurteilung der HER2-Überexpression
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+	Starke vollständige Membranfärbung ist bei > 10 % der Tumorzellen zu beobachten.	Positiv

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 die 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) fixierter Tumorblöcke diagnostiziert werden. Eine HER2-Genamplifikation sollte mittels einer *In-situ*-Hybridisierung unter Anwendung von entweder SISH oder FISH an fixierten Tumorblöcken diagnostiziert werden.

Das in Tabelle 3 dargestellte Bewertungssystem wird für die Beurteilung der IHC-Färbungsmuster empfohlen:

Siehe Tabelle 3

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.

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

Einstufung	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 oder basolaterale 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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Metastasierter Brustkrebs

Trastuzumab wurde in klinischen Prüfungen als Monotherapeutikum an Patienten mit MBC verabreicht, deren Tumore HER2 überexprimierten und die auf eine oder mehrere Chemotherapien 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 gegen ihr metastasiertes Mammakarzinom erhalten hatten. Patienten, die vorher eine adjuvante Chemotherapie auf Anthrazyklin-Basis erhalten hatten, erhielten Paclitaxel (175 mg/m^2, Infusionsdauer 3 Stunden) zusammen mit oder ohne Trastuzumab. In der Hauptstudie mit Docetaxel (100 mg/m^2 infundiert über 1 Stunde) zusammen mit oder ohne Trastuzumab hatten 60 % der Patienten vorher eine adjuvante Anthrazyklin-basierte Chemotherapie erhalten. Die Patienten wurden bis zum Progress der Erkrankung 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 adjuvantes Anthrazyklin erhalten hatten oder nicht.

Die Testmethode zur Untersuchung der HER2-Überexpression, die in den klinischen Hauptstudien 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 Test wurde in einem zentralen Laboratorium 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 Hauptstudie mit Docetaxel, alleine 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:

Siehe Tabelle 4 auf Seite 10

Kombinationsbehandlung mit Trastuzumab und Anastrozol
Trastuzumab wurde in Kombination mit Anastrozol zur First-Line-Behandlung bei MBC bei postmenopausalen Patienten, die HER2 überexprimieren und die Hormonrezeptor– (d. h. Östrogenrezeptor– und/oder Progesteronrezeptor–) positiv sind, untersucht. Die progressionsfreie Überlebenszeit verdoppelte

Tabelle 4: Wirksamkeitsdaten aus der Monotherapie- und den Kombinationstherapiestudien

Parameter	Monotherapie	Kombinationstherapie			
	Trastuzumab[1] N = 172	Trastuzumab plus Paclitaxel[2] N = 68	Paclitaxel[2] N = 77	Trastuzumab plus Docetaxel[3] N = 92	Docetaxel[3] N = 94
Ansprechrate (95 % Konfidenzintervall)	18 % (13–25)	49 % (36–61)	17 % (9–27)	61 % (50–71)	34 % (25–45)
Mediane Ansprechzeit (Monate) (95 % Konfidenzintervall)	9,1 (5,6–10,3)	8,3 (7,3–8,8)	4,6 (3,7–7,4)	11,7 (9,3–15,0)	5,7 (4,6–7,6)
Median TTP (Monate) (95 % Konfidenzintervall)	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)
Mediane Überlebenszeit (Monate) (95 % Konfidenzintervall)	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: Gesamtpopulation (intent-to-treat), 24-Monats-Ergebnisse

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 %); der klinische Nutzen (42,7 % gegenüber 27,9 %); 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.

3-wöchentliche Anwendung bei metastasiertem Brustkrebs
Die Wirksamkeitsdaten der nichtvergleichenden Studien zur Monotherapie und zur Kombinationstherapie sind in Tabelle 5 zusammengefasst:

Siehe Tabelle 5

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 an 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 (adjuvantes Setting)

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

Im adjuvanten Behandlungssetting 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 oder 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 Verabreichung von Trastuzumab zugeteilt wurden, erhielten eine Initialdosis von 8 mg/kg, gefolgt von 6 mg/kg alle 3 Wochen über einen Zeitraum von entweder einem oder zwei Jahren.
- Die Studien NSABP B-31 und NCCTG N9831, die in einer gemeinsamen Auswertung zusammengefasst sind, wurden durchgeführt, um den klinischen Nutzen einer kombinierten Behandlung von Trastuzumab mit Paclitaxel nach AC Chemotherapie zu untersuchen. In der Studie NCCTG N9831 wurde außerdem eine Gabe 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

Tabelle 5: Wirksamkeitsdaten aus den nichtvergleichenden Monotherapie- und Kombinationstherapiestudien

Parameter	Monotherapie		Kombinationstherapie	
	Trastuzumab[1] N = 105	Trastuzumab[2] N = 72	Trastuzumab plus Paclitaxel[3] N = 32	Trastuzumab plus Docetaxel[4] N = 110
Ansprechrate (95 % Konfidenzintervall)	24 % (15–35)	27 % (14–43)	59 % (41–76)	73 % (63–81)
Mediane Ansprechzeit (Monate) (Bereich)	10,1 (2,8–35,6)	7,9 (2,1–18,8)	10,5 (1,8–21)	13,4 (2,1–55,1)
Median TTP (Monate) (95 % Konfidenzintervall)	3,4 (2,8–4,1)	7,7 (4,2–8,3)	12,2 (6,2–n. b.)	13,6 (11–16)
Mediane Überlebenszeit (Monate) (95 % Konfidenzintervall)	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

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, das definiert war als HER2-positiv und positivem axillärem Lymphknotenbefall oder als HER2-positiv und negativem axillärem Lymphknotenbefall mit Hochrisikomerkmalen (Tumorgröße > 1 cm und negativem Östrogenrezeptor oder Tumorgröße > 2 cm, ungeachtet des Hormonstatus).

In der Studie BCIRG 006 war HER2-positiver EBC definiert als entweder positiver Lymphknotenbefall oder Hochrisikopatienten ohne Lymphknotenbefall (pN0) und mindestens einem der folgenden Faktoren: Tumorgröße > 2 cm, Östrogen- und Progesteronrezeptor 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:

Siehe Tabelle 6

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Interims-Wirksamkeitsanalyse überschritten die im Protokoll vordefinierte statistische Grenze für den Vergleich von 1 Jahr Trastuzumab gegenüber 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 von 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 (krankheitsfreies Überleben [disease free survival – 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 einem unerwünschten Ereignis 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.

Tabelle 6: Wirksamkeitsdaten aus der Studie BO16348

	Mediane Nachbeobachtung 12 Monate*		Mediane Nachbeobachtung 8 Jahre**	
Parameter	**Beobachtung N = 1.693**	**Trastuzumab 1 Jahr N = 1.693**	**Beobachtung N = 1.697*** **	**Trastuzumab 1 Jahr N = 1.702*** **
Krankheitsfreies Überleben				
– Anzahl der Patienten mit Ereignis	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
– Anzahl der Patienten ohne Ereignis	1.474 (87,1 %)	1.566 (92,5 %)	1.127 (66,4 %)	1.231 (72,3 %)
p-Wert gegenüber Beobachtung	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio gegenüber Beobachtung	0,54		0,76	
Rezidivfreies Überleben				
– Anzahl der Patienten mit Ereignis	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
– Anzahl der Patienten ohne Ereignis	1.485 (87,7 %)	1.580 (93,3 %)	1.191 (70,2 %)	1.303 (76,6 %)
p-Wert gegenüber Beobachtung	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio gegenüber Beobachtung	0,51		0,73	
Fernmetastasenfreies Überleben				
– Anzahl der Patienten mit Ereignis	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
– Anzahl der Patienten ohne Ereignis	1.508 (89,1 %)	1.594 (94,6 %)	1.209 (71,2 %)	1.303 (76,6 %)
p-Wert gegenüber Beobachtung	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio gegenüber Beobachtung	0,50		0,76	
Gesamtüberleben (Tod)				
– Anzahl der Patienten mit Ereignis	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
– Anzahl der Patienten ohne Ereignis	1.653 (97,6 %)	1.662 (98,2 %)	1.347 (79,4 %)	1.424 (83,7 %)
p-Wert gegenüber Beobachtung	0,24		0,0005	
Hazard Ratio gegenüber Beobachtung	0,75		0,76	

* Der ko-primäre Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) von 1 Jahr gegenüber Beobachtung hat den vordefinierten statistischen Grenzwert erreicht

** Finale Analyse (einschließlich Crossover von 52 % der Patienten aus dem Beobachtungsarm in die Arme mit Trastuzumab)

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

Doxorubicin und Cyclophosphamid wurden gleichzeitig wie folgt verabreicht:
- intravenöse Bolusinjektion von Doxorubicin, 60 mg/m^2, gegeben alle 3 Wochen, über 4 Zyklen.
- intravenöses Cyclophosphamid, 600 mg/m^2 über 30 min, gegeben alle 3 Wochen, über 4 Zyklen.

Paclitaxel in Kombination mit Trastuzumab wurde wie folgt verabreicht:
- intravenöses Paclitaxel – 80 mg/m^2 als intravenöse Dauerinfusion, gegeben einmal pro Woche, über 12 Wochen.

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

Die Wirksamkeitsdaten der gemeinsamen Auswertung der Studien NSABP B-31 und NCCTG N9831 zum Zeitpunkt der endgültigen Analyse des krankheitsfreien Überlebens (DFS)* sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 1,8 Jahre bei Patienten im AC→P Arm und 2,0 Jahre bei Patienten im AC→PH Arm.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 12

In Bezug auf den primären Endpunkt krankheitsfreies Überleben (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 der medianen Nachbeobachtungsdauer von 3,5 – 3,8 Jahren bestätigte eine Analyse des krankheitsfreien Überlebens nochmals den großen Vorteil, der in der maßgeblichen Analyse des krankheitsfreien Überlebens bereits gezeigt wurde. Trotz des Cross-overs 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 Gesamtüberlebens (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 Gesamtüberlebens (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 Gesamtüberlebens (OS) aus der gemeinsamen Analyse der Studien NSABP B-31 und NCCTG N9831 sind in Tabelle 8 zusammengefasst:

Siehe Tabelle 8

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/m² 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/m² 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 BCIRG 006 sind in den Tabellen 9 und 10 zusammengefasst. Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 2,9 Jahre im AC→D Arm und jeweils 3,0 Jahre im AC→DH und AC→DCarbH Arm.

Siehe Tabelle 9 und Tabelle 10 auf Seite 13

In Bezug auf den primären Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) ergab die Hazard Ratio in der BCIRG 006-Studie 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 krankheitsfreies Überleben (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 das krankheitsfreie Überleben und die symptomatischen

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

Parameter	**AC→P (N = 1.679)**	**AC→PH (N = 1.672)**	**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 Dauer der Nachbeobachtung von 1,8 Jahren bei Patienten im AC→P-Arm und 2,0 Jahren bei Patienten im AC→PH-Arm
** Der p-Wert für das Gesamtüberleben (OS) überschritt die vordefinierte statistische Grenze für den Vergleich von AC→PH gegenüber AC→P nicht

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

Parameter	**AC→P (N = 2.032)**	**AC→PH (N = 2.031)**	**p-Wert *vs.* AC→P**	**Hazard Ratio *vs.* 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

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

Parameter	**AC→D (N = 1.073)**	**AC→DH (N = 1.074)**	**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

kardialen Ereignisse kombiniert. Das Ergebnis ist in Tabelle 11 zusammengefasst:

Siehe Tabelle 11

Brustkrebs im Frühstadium (neoadjuvantes/ adjuvantes Setting)

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

Im neoadjuvanten Behandlungssetting wurde die multizentrische, randomisierte Studie MO16432 zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit der gleichzeitigen Verabreichung von Trastuzumab mit neoadjuvanter Chemotherapie sowohl mit einem Anthrazyklin als auch mit einem Taxan, gefolgt von adjuvantem 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 neoadjuvanter Chemotherapie in Kombination mit neoadjuvantem/adjuvantem Trastuzumab oder neoadjuvanter 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^2 und Paclitaxel 150 mg/m^2, 3-wöchentlich über 3 Zyklen verabreicht,

gefolgt von:
- Paclitaxel 175 mg/m^2, 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 adjuvantem Trastuzumab (um eine Behandlungsdauer von einem Jahr zu erreichen).

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

Siehe Tabelle 12

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 Chemotherapie versus Chemotherapie allein untersucht.

Die Chemotherapie wurde wie folgt verabreicht:

– Capecitabin – 1000 mg/m^2 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)

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

Parameter	AC→D (N = 1.073)	DCarbH (N = 1.074)	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

Tabelle 11: Ergebnisse der explorativen Post-hoc-Analyse auf Basis der gemeinsamen Auswertung der klinischen Studien NSABP B-31/NCCTG N9831* und BCIRG006, die das krankheitsfreie Überleben und die symptomatischen kardialen Ereignisse kombiniert

	AC→PH (*vs.* AC→P) (NSABP B-31 und NCCTG N9831)*	AC→DH (*vs.* AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (*vs.* AC→D) (BCIRG 006)
Primäre Wirksamkeitsanalyse Krankheitsfreies Überleben Hazard Ratio (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** Krankheitsfreies Überleben Hazard Ratio (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 krankheitsfreiem Überleben und symptomatischen kardialen Ereignissen Langzeit-Nachbeobachtung** Hazard Ratio (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 krankheitsfreien Überlebens (DFS). Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug im AC→P-Arm 1,8 Jahre und im AC→PH Arm 2,0 Jahre.

** 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 BCIRG006 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).

Tabelle 12: Wirksamkeitsdaten aus MO16432

Parameter	Chemotherapie + Trastuzumab (N = 115)	Chemotherapie allein (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

oder
- intravenöses 5-Fluorouracil – 800 mg/m²/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/m² alle 3 Wochen für 6 Zyklen am Tag 1 eines jeden Zyklus.

Die Wirksamkeitsdaten aus der Studie BO18255 sind in Tabelle 13 zusammengefasst:

Siehe Tabelle 13

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 mittlere 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 das Referenzarzneimittel, das Trastuzumab enthält, 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 Individuen, 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 i. v., bewertet. Ein Zwei-Kompartiment-Modell mit parallel linearer und nichtlinearer Elimination aus dem zentralen Kompartiment beschrieb das Konzentrations-Zeit-Profil von Trastuzumab. Aufgrund der nichtlinearen Elimination nahm die Gesamtclearance mit abnehmender Konzentration zu. 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 (Km) bei 8,92 Mikrogramm (µg)/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-Aspartat-Aminotransferase und Albumin als statistisch signifikante Kovariaten identifiziert, die 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 in 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.

Siehe Tabelle 14 sowie Tabellen 15 und 16 auf Seite 15

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 µg/ml erreichen (ungefähr 3 % der populationsprognostizierten $C_{min,ss}$ oder etwa 97 % Auswaschung).

Tabelle 13: Wirksamkeitsdaten aus BO18225

Parameter	FP N = 290	FP+H N = 294	HR (95 % Konfidenzintervall)	p-Wert
Medianes Gesamtüberleben (Monate)	11,1	13,8	0,74 (0,60 – 0,91)	0,0046
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate)	5,5	6,7	0,71 (0,59 – 0,85)	0,0002
Mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (Monate)	5,6	7,1	0,70 (0,58 – 0,85)	0,0003
Gesamtansprechrate, %	34,5 %	47,3 %	1,70[a] (1,22; 2,38)	0,0017
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate)	4,8	6,9	0,54 (0,40 – 0,73)	< 0,0001

FP+H: Fluoropyrimidin/Cisplatin + Trastuzumab
FP: Fluoropyrimidin/Cisplatin
a: Odds Ratio

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

Dosierungsschema	Primäre Tumorart	N	C_{min} (µg/ml)	C_{max} (µg/ml)	$AUC_{0-21\ Tage}$ (µg × Tag/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg 3-wöchentlich (q3w)	MBC	805	28,7 (2,9 – 46,3)	182 (134 – 280)	1.376 (728 – 1 998)
	EBC	390	30,9 (18,7 – 45,5)	176 (127 – 227)	1.390 (1.039 – 1 895)
	AGC	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 – 225)	1.109 (588 – 1 938)
4 mg/kg + 2 mg/kg wöchentlich (qw)	MBC	805	37,4 (8,7 – 58,9)	76,5 (49,4 – 114)	1.073 (597 – 1 584)
	EBC	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76,0 (54,7 – 104)	1.074 (783 – 1 502)

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

Dosierungs-schema	Primäre Tumorart	N	$C_{min,ss}$* (µg/ml)	$C_{max,ss}$** (µg/ml)	$AUC_{ss,\ 0-21\ Tage}$ (µg × Tag/ml)	Zeit bis Steady State*** (Woche)
8 mg/kg + 6 mg/kg 3-wöchentlich (q3w)	MBC	805	44,2 (1,8–85,4)	179 (123–266)	1 736 (618–2.756)	12
	EBC	390	53,8 (28,7–85,8)	184 (134–247)	1.927 (1.332–2.771)	15
	AGC	274	32,9 (6,1–88,9)	131 (72,5–251)	1.338 (557–2.875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg wöchentlich (qw)	MBC	805	63,1 (11,7–107)	107 (54,2–164)	1.710 (581–2.715)	12
	EBC	390	72,6 (46–109)	115 (82,6–160)	1.893 (1.309–2.734)	14

* $C_{min,ss}$ – C_{min} im Steady State
** $C_{max,ss}$ = C_{max} im Steady State
*** Zeit bis 90 % von Steady State

Tabelle 16: Populationsprognostizierte PK-Parameterwerte bei Steady State für Dosierungsschema von Trastuzumab intravenös bei MBC-, EBC- und AGC-Patienten

Dosierungs-schema	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 3-wöchentlich (q3w)	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 (qw)	MBC	805	0,213–0,259	17,2–20,4
	EBC	390	0,184–0,221	19,7–23,2

Zirkulierendes HER2-ECD
Die explorative Analyse der Kovariaten, mit Informationen von nur einem Teil der Patienten, lässt vermuten, dass Patienten mit einem höheren Grad an HER2-ECD eine schnellere nichtlineare Clearance (niedrigere Km) ($p < 0,001$) 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 Dosierung, 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.

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
L-Histidin
Sorbitol (E 420)
Macrogol 3350
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

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

Glucoselösungen dürfen nicht zur Verdünnung verwendet werden, da diese eine Proteinaggregation verursachen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

4 Jahre.

Rekonstituierte und verdünnte Lösung

Nach der Rekonstitution mit sterilem Wasser für Injektionszwecke ist die rekonstituierte Lösung physikalisch und chemisch 10 Tage bei 2 °C–8 °C stabil. Jegliche verbleibende rekonstituierte Lösung muss verworfen werden.

Lösungen von Ogivri zur intravenösen Infusion sind in Polyvinylchlorid-, Polyethylen- oder Polypropylenbeuteln mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) zur Injektion bis zu 90 Tage bei 2 °C–8 °C und 24 Stunden bei Temperaturen bis 30 °C physikalisch und chemisch haltbar.

Aus mikrobiologischen Gründen sind die rekonstituierte Lösung und die Infusionslösung mit Ogivri sofort zu verwenden. Nach Rekonstitution und Verdünnung ist das Präparat nicht zur Lagerung bestimmt, es sei denn, dies wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt. Falls die Lösung nicht umgehend verwendet wird, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen nach Anbruch in der Verantwortlichkeit des Anwenders.

Die rekonstituierte Lösung sollte nicht eingefroren werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitte 6.3 und 6.6.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ogivri 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.

Ogivri 420 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Eine 50-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

Ogivri 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 Ogivri führen, die der Durchstechflasche entnommen werden kann.

Ogivri 150 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Es sollte ein geeignetes aseptisches Verfahren angewendet werden. Jede Durchstechflasche mit 150 mg Ogivri wird mit 7,2 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke (nicht mitgeliefert) rekonstituiert. Die Anwendung anderer Lösungsmittel zur Rekonstitution sollte vermieden werden. Es ergibt sich 7,4 ml Lösung zur einmaligen Anwendung, die ungefähr 21 mg/ml Trastuzumab mit einem pH von ca. 6,0 enthält. Ein Volumenüberschuss von 4 % gewährleistet, dass jeder Durchstechflasche die angegebene Menge von 150 mg entnommen werden kann.

Ogivri 420 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche mit 420 mg Ogivri wird mit 20 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke (nicht mitgeliefert) rekonstituiert. Die Anwendung anderer Lösungsmittel zur Rekonstitution sollte vermieden werden. Es ergibt sich 21 ml Lösung zur einmaligen Anwendung, die ungefähr 21 mg/ml Trastuzumab mit einem pH von ca. 6,0 enthält. Ein Volumenüberschuss von 4,8 % gewährleistet, dass jeder Durchstechflasche die angegebene Menge von 420 mg entnommen werden kann.

Siehe Tabelle

Anweisungen zur Rekonstitution:

1) Verwenden Sie eine sterile Spritze und injizieren Sie langsam die entsprechende Menge an sterilem Wasser für Injektionszwecke (wie oben angegeben) in die Durchstechflasche mit lyophilisiertem Ogivri, wobei Sie den Strahl auf den Lyophilisat-Kuchen richten.
2) 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 Ogivri ergibt eine farblose bis schwach gelbliche durchsichtige Lösung und sollte praktisch frei von sichtbaren Partikeln sein.

Siehe Formeln

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 Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) zugefügt werden. Keine Glukoselösung verwenden (siehe Abschnitt 6.2). Der Beutel sollte vorsichtig umgedreht werden, um die Lösung ohne Schaumbildung zu vermischen. Nach der Zubereitung sollte die Infusion umgehend verwendet werden. Bei Verdünnung unter aseptischen Bedingungen kann sie für bis zu 90 Tage bei 2 °C – 8 °C und 24 Stunden bei Temperaturen bis 30 °C aufbewahrt werden.

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

Ogivri ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt, da das Arzneimittel keine Konservierungsstoffe enthält.

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Ogivri-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

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:

$$\textbf{Volumen}\ (\text{ml}) = \frac{\textbf{Körpergewicht}\ (\text{kg}) \times \textbf{Dosis}\ (\textbf{4}\ \text{mg/kg initial oder}\ \textbf{2}\ \text{mg/kg bei weiteren Dosen})}{\textbf{21}\ (\text{mg/ml, Konzentration der rekonstituierten Lösung})}$$

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

$$\textbf{Volumen}\ (\text{ml}) = \frac{\textbf{Körpergewicht}\ (\text{kg}) \times \textbf{Dosis}\ (\textbf{8}\ \text{mg/kg initial oder}\ \textbf{6}\ \text{mg/kg bei weiteren Dosen})}{\textbf{21}\ (\text{mg/ml, Konzentration der rekonstituierten Lösung})}$$

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. Dezember 2018
Datum der Verlängerung der Zulassung:
04. August 2023

10. STAND DER INFORMATION

November 2024

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Kontakt in Deutschland für Fragen zum Präparat:
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt