

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dazublys 150 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

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

Weißes bis schwach gelbes lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Brustkrebs

Metastasierter Brustkrebs

Dazublys 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

Dazublys 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 Dazublys, bei lokal fortgeschrittenem (einschließlich entzündlichem) Brustkrebs oder Tumoren > 2 cm im Durchmesser (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Dazublys 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

Dazublys 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.

Dazublys 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 Dazublys ist nicht zur subkutanen Verabreichung vorgesehen und sollte nur als intravenöse Infusion angewendet werden.

Falls ein alternativer Verabreichungsweg erforderlich ist, sollten andere trastuzumab-Produkte verwendet werden, die eine solche Möglichkeit bieten.

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 Dazublys (trastuzumab) und nicht um ein anderes Arzneimittel handelt, das Trastuzumab enthält (z. B. trastuzumab emtansin oder Trastuzumab deruxtecán).

Dosierung

Metastasierter Brustkrebs

3-wöchentliches Anwendungsschema

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

Wöchentliches Anwendungsschema

Die empfohlene initiale Aufsättigungsdosis von trastuzumab beträgt 4 mg/kg Körpergewicht. Die empfohlene wöchentliche Erhaltungsdosis von trastuzumab beträgt 2 mg/kg Körpergewicht, beginnend eine Woche nach der initialen Aufsättigungsdosis.

Anwendung in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel

In den Hauptstudien (H0648g, M77001) wurden Paclitaxel oder Docetaxel am Tag nach der initialen Aufsättigungsdosis von Trastuzumab und dann sofort nach den nachfolgenden Trastuzumab-Dosen verabreicht, wenn die vorausgehende Trastuzumab-Dosis gut vertragen wurde (zur Dosierung siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [Fachinformation] 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 Fachinformation von Anastrozol oder anderer Aromatasehemmer).

Brustkrebs im Frühstadium

3-wöchentliches und wöchentliches Anwendungsschema

Bei der 3-wöchentlichen Anwendung beträgt die empfohlene initiale Aufsättigungsdosis von trastuzumab 8 mg/kg Körpergewicht. Die empfohlene Erhaltungsdosis von trastuzumab bei 3-wöchentlichen Intervallen beträgt 6 mg/kg Körpergewicht und wird 3 Wochen nach der initialen Aufsättigungsdosis begonnen.

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

Siehe Abschnitt 5.1 zu Dosierungen bei kombinierter Chemotherapie.

Metastasiertes Magenkarzinom

3-wöchentliches Anwendungsschema

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

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 1 Jahr lang mit Trastuzumab behandelt werden oder bis zum Wiederauftretender 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 den 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 Fachinformation von Paclitaxel, Docetaxel oder der Aromatasehemmer bezüglich Dosisreduktion oder Intervallverlängerungen.

Wenn die linksventrikuläre Auswurfraction (*left ventricular ejection fraction*, 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 Herzinsuffizienz (KHI) entwickelt, sollte ein Abbruch der Behandlung mit trastuzumab ernsthaft erwogen werden, es sei denn, dass der Nutzen für den einzelnen Patienten das Risiko vermutlich 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 initiale Aufsättigungsdosis 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 Nierenfunktionsbeeinträchtigung oder Beeinträchtigung der 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 initiale Aufsättigungsdosis von 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 einer medizinischen Fachkraft verabreicht werden, die 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 in den 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 initiale Aufsättigungsdosis gut vertragen, können die weiteren Dosen als 30-minütige Infusion verabreicht werden.

Hinweise zur Rekonstitution der intravenösen Darreichungsform von Trastuzumab vor der

Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Die für die Verabreichung des Trastuzumab-Fertigprodukts verwendeten Infusionsbeutel sollten DEHP-frei sein.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

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

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

Kardiale Dysfunktion

Allgemeine Hinweise

Patienten, die mit Trastuzumab behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer KHI (*New York Heart Association* [NYHA] Klasse II-IV) oder einer asymptomatischen kardialen Dysfunktion. Diese Ereignisse wurden bei Patienten beobachtet, die eine Therapie mit Trastuzumab allein oder in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel erhielten, 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 folgender Patienten Vorsicht geboten: bei erhöhtem Risiko für das Auftreten kardialer Ereignisse (z. B. Hypertonie), bei dokumentierter koronarer Herzerkrankung, KHI, LVEF von < 55% und bei älteren Patienten.

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 von Trastuzumab. Vor der Entscheidung für eine Therapie mit Trastuzumab muss eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung durchgeführt werden.

Gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse aller verfügbaren Daten kann sich Trastuzumab nach Absetzen der Behandlung mit Dazublys 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 bis 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. Alle 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 Angiotensin-Rezeptor-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 einer Anamnese mit Myokardinfarkt (MI), medizinisch behandlungsbedürftiger Angina pectoris, einer anamnestisch bekannten oder bestehenden KHI (NYHA Klasse II-IV), einer 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 Trastuzumab nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie 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) $> 25 \text{ kg/m}^2$ in Zusammenhang.

Neoadjuvante/adjuvante Behandlung

Trastuzumab sollte bei Patienten mit EBC, die für eine neoadjuvante/adjuvante Behandlung geeignet sind, in Kombination mit Anthrazyklinen nur bei chemotherapienaiven Patienten und nur in niedrig dosierten Anthrazyklin-Schemata, d. h. in maximalen kumulativen Doxorubicin-Dosen von 180 mg/m^2 oder Epirubicin-Dosen von 360 mg/m^2 , 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 mit niedrigdosierten Anthrazyklin-Schemata beschränken sich derzeit auf die Studie MO16432.

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

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.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (*infusion related reaction*, 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 Trastuzumab-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 Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion 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.

Natrium

Dazublys enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis und ist somit nahezu natriumfrei.

Polysorbate 20 (E 432)

Dieses Arzneimittel enthält 0,6 mg Polysorbat 20 pro 150 mg /Durchstechflasche (21 mg/ml) entsprechend 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

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 mit Paclitaxel und Doxorubicin (und deren Hauptmetaboliten 6- α -Hydroxyl-Paclitaxel, POH und Doxorubicinol, DOL) durch das Vorhandensein von Trastuzumab nicht verändert wird (8 mg/kg oder 4 mg/kg i.v. als initiale Aufsättigungsdosis, gefolgt von 6 mg/kg 3-wöchentlich oder 2 mg/kg wöchentlich i.v.).

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 i.v. als initiale Aufsättigungsdosis und 2 mg/kg i.v. wöchentlich) und Docetaxel (60 mg/m² i.v.) 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 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 initiale Aufsättigungsdosis/2 mg/kg einmal wöchentlich i.v.) 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 effektive 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 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 das 25-Fache der wöchentlichen Erhaltungsdosis beim Menschen von 2 mg/kg der intravenösen Darreichungsform von Trastuzumab von Tag 120 bis 150 der Trächtigkeit erhielten, zeigte, dass Trastuzumab postpartal in die Milch übertritt. Die Exposition gegenüber Trastuzumab *in utero* 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

Dazublys hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitt 4.8). Während der Behandlung mit Trastuzumab 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 und keine 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 intravenösen Darreichungsformen von Trastuzumab bislang berichtet wurden, sind kardiale Dysfunktion, Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, Hämatotoxizität (insbesondere Neutropenie), Infektionen und unerwünschte pulmonale Nebenwirkungen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In diesem Abschnitt wurden die folgenden Kategorien für die Häufigkeit verwendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen aufgelistet, die in Verbindung mit der intravenösen Anwendung von Trastuzumab allein oder in Kombination mit einer Chemotherapie in klinischen 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.

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 nicht spezifizierte 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

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
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
	Auswurfraction vermindert*	Sehr häufig
	⁺ Herzinsuffizienz (kongestiv)	Häufig
	⁺¹ Supraventrikuläre Tachyarrhythmie	Häufig
	Kardiomyopathie	Häufig
	¹ Palpitation	Häufig
	Perikarderguss	Gelegentlich
	Kardiogener Schock	Nicht bekannt
	Galopprrhythmus 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

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
	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 Unterhautzellgewebes	Erythem	Sehr häufig
	Ausschlag	Sehr häufig
	¹ Geschwollenes Gesicht	Sehr häufig
	Haarausfall	Sehr häufig
	Nagelveränderungen	Sehr häufig
	Palmar-plantares Erythrodysesthesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom)	Sehr häufig
	Akne	Häufig
	Trockene Haut	Häufig
	Ektchymose	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
	Ermüdung/Fatigue	Sehr häufig
	Grippe-ähnliche Symptome	Sehr häufig
	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	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 Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion berichtet wurden. Für diese ist der spezifische Prozentsatz nicht verfügbar.
- * Beobachtet bei Kombinationstherapie nach Anthrazyklinen und kombiniert mit Taxanen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Kardiale Dysfunktion

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

In 3 klinischen 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 (also 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 bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung von Trastuzumab mit einem niedrig dosierten Anthrazyklin-Schema begrenzt (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn Trastuzumab nach dem Ende einer adjuvanten Chemotherapie angewendet wurde, wurde nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten bei 0,6 % der Patienten im Einjahresarm eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III–IV 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 Inzidenz milder 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. Etwa 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.

Infusionsreaktionen, allergieähnliche Reaktionen und Überempfindlichkeit

Es wird geschätzt, dass bei ungefähr 40 % der Patienten, die mit Trastuzumab behandelt werden, eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion auftritt. Allerdings verläuft die Mehrzahl der infusionsbedingten Reaktionen in ihrer Intensität mild bis moderat (NCI-CTC-Einstufungssystem) und tritt tendenziell früh in der Behandlung auf, also 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 Rate 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 unter anderem Lungeninfiltrate, akutes respiratorisches Distress-Syndrom, Pneumonie, Pneumonitis, Pleuraerguss, Atemnot, akutes Lungenödem und respiratorische Insuffizienz (siehe Abschnitt 4.4).

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

Immunogenität

In der Studie zur neoadjuvanten/adjuvanten Behandlung von 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 der Patienten neutralisierende Antikörper gegen Trastuzumab nachgewiesen.

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

Zu Trastuzumab bei Magenkarzinom liegen keine Daten zur Immunogenität vor.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aus klinischen Prüfungen liegen keine Erfahrungen zur Überdosierung beim Menschen vor. Einzelgaben von mehr als 10 mg/kg Trastuzumab als Monotherapie wurden in den klinischen

Prüfungen nicht verabreicht; eine Erhaltungsdosis von 10 mg/kg q3w nach einer initialen Aufsättigungsdosis 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

Trastuzumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper gegen den humanen 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 % mit IHC und von 7,1 % bis 42,6 % mit FISH reichte. Wie aus Studien hervorgeht, haben Patienten mit Brustkrebs, deren Tumore HER2 überexprimieren, gegenüber Patienten ohne HER2-überexprimierende Tumore eine kürzere krankheitsfreie Überlebenszeit. Die extrazelluläre Domäne des Rezeptors (ECD, p105) kann in 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 Trastuzumab geeignet, wenn sie eine starke HER2-Überexpression aufweisen, wie sie unter der 3+-Einstufung für IHC beschrieben ist, oder wenn ein positives FISH- oder CISH-Ergebnis vorliegt.

Um genaue und reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, muss die Testung in 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:

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

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 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 bei 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 Tumorphistologie 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 Tumorböcke diagnostiziert werden. Eine HER2-Genamplifikation sollte mittels einer *In-situ*-Hybridisierung unter Anwendung von entweder SISH oder FISH an fixierten Tumorböcken

diagnostiziert werden.

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

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

Einstufung	Chirurgisches Probenmaterial – Färbungsmuster	Biopsie-Probenmaterial – Färbungsmuster	Beurteilung derHER2-Überexpression
0	Keine Reaktivität oder Membranreaktivität bei < 10% der Tumorzellen	Keine Reaktivität oder Membranreaktivität inkeinerlei 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% derTumorzellen	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 einerstarken vollständigen basolateralen oder lateralen Membranreaktivität unabhängig vom Prozentsatz gefärbter Tumorzellen	Positiv

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Metastasierter Brustkrebs

Trastuzumab wurde in klinischen Prüfungen als Monotherapie 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 ihre metastasierende Erkrankung erhalten hatten. Patienten, die vorher eine adjuvante Chemotherapie auf Anthrazyklin-Basis erhalten hatten, erhielten Paclitaxel (175 mg/m², Infusionsdauer 3 Stunden) zusammen mit oder ohne Trastuzumab. In der Hauptstudie mit Docetaxel (100 mg/m² 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:

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 %-KI)	18 % (13 - 25)	49 % (36 - 61)	17 % (9 - 27)	61 % (50 - 71)	34 % (25 - 45)
Mediane Ansprechzeit (Monate) (95 %-KI)	9,1 (5,6 - 10,3)	8,3 (7,3 - 8,8)	4,6 (3,7 - 7,4)	11,7 (9,3 - 15,0)	5,7 (4,6 - 7,6)
Median TTP (Monate) (95 %-KI)	3,2 (2,6 - 3,5)	7,1 (6,2 - 12,0)	3,0 (2,0 - 4,4)	11,7 (9,2 - 13,5)	6,1 (5,4 - 7,2)
Mediane Überlebenszeit (Monate) (95 %-KI)	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

Kombinationsbehandlung mit Trastuzumab und Anastrozol

Trastuzumab wurde in Kombination mit Anastrozol zur First-Line-Behandlung bei MBC bei postmenopausalen Patienten untersucht, die HER2 überexprimieren und die Hormonrezeptor-positiv (also Östrogenrezeptor [ER] und/oder Progesteronrezeptor [PR]) sind. Die progressionsfreie Überlebenszeit verdoppelte sich im Studienarm mit Trastuzumab und Anastrozol im Vergleich zu Anastrozol allein (4,8 Monate gegenüber 2,4 Monaten). Die anderen Parameter, bei denen die Kombination eine Verbesserung zeigte, waren: das Gesamtansprechen (16,5% gegenüber 6,7%); 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 nicht-vergleichenden Studien zur Monotherapie und zur Kombinationstherapie sind in Tabelle 5 zusammengefasst:

Tabelle 5: Wirksamkeitsdaten aus den nicht-vergleichenden 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
Ansprechrates (95%-KI)	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%-KI)	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%-KI)	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: Initiale Aufsättigungsdosis 8 mg/kg, gefolgt von 6 mg/kg; 3-wöchentliche Anwendung
2. Studie MO16982: Initiale Aufsättigungsdosis 6 mg/kg wöchentlich dreimal; gefolgt von 6 mg/kg; 3-wöchentliche Anwendung
3. Studie BO15935
4. Studie MO16419

Aufreten 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 initiale Aufsättigungsdosis 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 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 Hochrisikomerkmale (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 nukleärer Grad 2-3 oder Alter < 35 Jahre.

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

Tabelle 6: Wirksamkeitsdaten aus der Studie BO16348

Parameter	Mediane Nachbeobachtung 12 Monate*		Mediane Nachbeobachtung 8 Jahre**	
	Beobachtung N = 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, %)	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 koprämäre Endpunkt krankheitsfreies Überleben (*disease free survival*, 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

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

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 (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.

Doxorubicin und Cyclophosphamid wurden gleichzeitig wie folgt verabreicht:

- intravenöse Bolusinjektion von Doxorubicin, 60 mg/m², gegeben alle 3 Wochen, über 4 Zyklen.
- intravenöses Cyclophosphamid, 600 mg/m² über 30 min, gegeben alle 3 Wochen, über 4 Zyklen.

Paclitaxel in Kombination mit Trastuzumab wurde wie folgt verabreicht:

- intravenöses Paclitaxel – 80 mg/m² als intravenöse Dauerinfusion, gegeben einmal pro Woche, über 12 Wochen.

oder

- intravenöses Paclitaxel – 175 mg/m² 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 9831 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.

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

Parameter	AC→P (n = 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
Rezidiv mit 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) überschreitet die vordefinierte statistische Grenze für den Vergleich von AC→PH gegenüber AC→P nicht

In Bezug auf den primären Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) führte die Zugabe von Trastuzumab zur Chemotherapie mit Paclitaxel zu einem 52-prozentigen Rückgang des Risikos für ein Wiederauftreten der Krankheit. Der Hazard-Ratio-Wert 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-Arms (Trastuzumab).

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 im Vergleich zu der Behandlung mit AC→P zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) (stratifizierter HR-Wert = 0,64; 95 %-KI: 0,55; 0,74; Log-Rang 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 Vorteil 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 der nachfolgenden Tabelle 8 zusammengefasst:

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

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-(*area under the curve*, 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.

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

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 (<i>overall survival</i> , OS-Ereignis) Anzahl der Patienten mit Ereignis	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p = 0,0182

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

In Bezug auf den primären Endpunkt 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 beim krankheitsfreien 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 kardialen Ereignisse kombiniert. Das Ergebnis ist in Tabelle 11 zusammengefasst:

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

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 und NCCTG N9831)*	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
DFS-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 zu DFS 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).

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 adjuvanter Trastuzumab, bis hin zu einer gesamten Behandlungsdauer von 1 Jahr, durchgeführt. In der 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 neoadjuvanter/adjuvanter Trastuzumab oder neoadjuvanter Chemotherapie allein randomisiert zugewiesen.

In der Studie MO16432 wurde Trastuzumab (8 mg/kg initiale Aufsattdosis, gefolgt von 6 mg/kg Erhaltungsdosis alle 3 Wochen) gleichzeitig mit 10 Zyklen einer neoadjuvanten Chemotherapie nach folgendem Schema verabreicht:

- Doxorubicin 60 mg/m² und Paclitaxel 150 mg/m², 3-wöchentlich über 3 Zyklen verabreicht, gefolgt von:
 - Paclitaxel 175 mg/m², 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 adjuvanter 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.

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 in den axillären Lymphknoten

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

Metastasiertes Magenkarzinom

Trastuzumab wurde in einer randomisierten, offenen Phase-III-Studie – ToGA (BO18255) – untersucht, und zwar in Kombination mit Chemotherapie versus Chemotherapie allein. Die Chemotherapie wurde wie folgt verabreicht:

- Capecitabin – 1 000 mg/m² oral zweimal täglich über 14 Tage alle 3 Wochen für 6 Zyklen (vom Abend des 1. Tages bis zum Morgen des 15. Tages eines jeden Zyklus)

oder

- Intravenöses 5-Fluorouracil – 800 mg/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:

Tabelle 13: Wirksamkeitsdaten aus BO18225

Parameter	FP N = 290	FP+H N = 294	HR (95%-KI)	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 Fortschreitender 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

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 der Hazard-Ratio-Wert 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 einem ECOG-PS von 2 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 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 bewertet, einschließlich Patienten mit HER2-positivem MBC, EBC, AGC oder anderen Tumorarten, sowie gesunder Probanden, die in 18 Phase-I-, -II- und -III-Studien intravenöses Trastuzumab erhielten. Ein Zwei-Kompartiment-Modell mit parallel linearer und nicht-linearer Elimination aus dem zentralen Kompartiment beschrieb das Konzentrations-Zeit-Profil von Trastuzumab. Aufgrund der nicht-linearen Elimination nahm die Gesamclearance 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 [V_c] 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 nicht-linearen Eliminationsparameter bei Patienten mit MBC, EBC oder AGC lagen für die maximale Eliminationsgeschwindigkeit (V_{max}) bei 8,81 mg/Tag und für die Michaelis-Menten-Konstante (K_m) bei 8,92 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 der 5th-95th 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.

Tabelle 14: Populationsprognostizierte Werte der PK-Exposition im 1. Zyklus (Median der 5th-95th Perzentile) für Dosierungsschemata von intravenösem Trastuzumab 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 der 5.-95. Perzentile) für Dosierungsschemata von intravenösem Trastuzumab bei MBC-, EBC- und AGC-Patienten

Dosierungs- schema	Primäre Tumorart	N	$C_{\min, ss}^*$ (µg/ml)	$C_{\max, ss}^{**}$ (µg/ml)	$AUC_{ss, 0-21 \text{ Tage}}$ (µg Tag/ml)	Zeit bis Steady State*** (Woche)
8 mg/kg + 6 mg/kgq3w	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 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% des Steady State

Tabelle 16: Populationsprognostizierte PK-Parameterwerte bei Steady State für Dosierungsschemata mit intravenösem Trastuzumab bei MBC-, EBC- und AGC-Patienten

Dosierungsschema	Primäre Tumorart	N	Gesamt CL- Bereich von $C_{\min, ss}$ bis $C_{\min, ss}$ (l/Tag)	$t_{1/2}$ Bereich von $C_{\min, ss}$ bis $C_{\min, ss}$ (Tag)
8 mg/kg + 6 mg/kg 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 qw	MBC	805	0,213 – 0,259	17,2 – 20,4
	EBC	390	0,184 – 0,221	19,7 – 23,2

Trastuzumab-Auswaschung

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

Zirkulierende HER2-ECD

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

Die Ausgangswerte der 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 in Zusammenhang mit wiederholter Gabe, und Studien zur Teratogenität, weiblichen Fertilität und Toxizität am Ende der Gestation und zur Plazentagängigkeit lieferten keinen Hinweis auf eine Reproduktionstoxizität. Trastuzumab ist nicht genotoxisch. Eine Studie zu Trehalose, einem wesentlichen Hilfsstoff der Formulierung, ergab keine Anzeichen auf eine Toxizität.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

L-Histidin
L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat
 α,α -Trehalosedihydrat
Polysorbat 20 (E 432)

** Dieses Arzneimittel enthält 0,6 mg Polysorbat 20 pro 150 mg /Durchstechflasche (21 mg/ml) entsprechend 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

6.2 Inkompatibilitäten

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

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

Rekonstitution und Verdünnung unter aseptischen Bedingungen:

Nach aseptischer Rekonstitution mit sterilem Wasser für Injektionszwecke, wurde die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung für 48 Stunden bei 2 °C – 8 °C nachgewiesen.

Nach aseptischer Verdünnung in Beutel aus Polyvinylchlorid, Polyethylen oder Polypropylen mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung wurde die chemische und physikalische Stabilität von Trastuzumab für bis zu 48 Stunden bei 5 °C $\pm$ 3 °C und 30 °C $\pm$ 2 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollten die rekonstituierte Lösung und die Trastuzumab-Infusionslösung sofort verwendet werden. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, liegen Lagerungsdauer und -bedingungen vor dem Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders und sollten bei 2 °C bis 8 °C über 24 Stunden nicht hinausgehen, es sei denn Rekonstitution und Verdünnung wurden unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen vorgenommen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Die rekonstituierte Lösung nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen des geöffneten Arzneimittels, siehe Abschnitte 6.3 und 6.6.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dazublys intravenös wird in sterilen, konservierungsmittelfreien, pyrogenfreien Durchstechflaschen zum Einmalgebrauch geliefert.

Bei der Rekonstitution und Verdünnung muss ein geeignetes aseptisches Verfahren angewandt werden. Es ist darauf zu achten, dass die Sterilität der zubereiteten Lösungen gewährleistet ist. Da das Arzneimittel keine antimikrobiellen Konservierungsmittel oder bakteriostatischen Wirkstoffe enthält, ist eine aseptische Technik einzuhalten.

Herstellung, Handhabung und Aufbewahrung unter aseptischen Bedingungen:

Bei der Herstellung der Infusion ist auf eine aseptische Handhabung zu achten. Die Zubereitung sollte:

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

Jede Durchstechflasche mit Dazublys wird mit 7,2 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke (nicht im Lieferumfang enthalten) rekonstituiert. Die Verwendung anderer Rekonstitutionslösungsmittel sollte unterbleiben.

Daraus ergibt sich eine 7,4-ml-Lösung für eine Einzeldosis, die etwa 21 mg/ml trastuzumab bei einem pH-Wert von etwa 6,0 enthält. Ein Volumenüberschuss von 4 % gewährleistet, dass die angegebene Dosis von 150 mg aus jeder Durchstechflasche entnommen werden kann.

Dazublys sollte während der Rekonstitution sorgsam behandelt werden. Eine übermäßige Schaumbildung während der Rekonstitution oder ein Schütteln der rekonstituierten Lösung kann zu Problemen mit der Menge an trastuzumab führen, die aus der Durchstechflasche entnommen werden kann.

Die rekonstituierte Lösung sollte nicht eingefroren werden.

Anweisungen zur Rekonstitution unter aseptischen Bedingungen:

- 1) Verwenden Sie eine sterile Spritze und injizieren Sie langsam 7,2 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflasche mit dem lyophilisierten Trastuzumab, 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 Trastuzumab ergibt eine farblose bis schwach gelbe durchsichtige Lösung und sollte praktisch frei von sichtbaren Partikeln sein.

Anweisungen zur aseptischen Verdünnung der rekonstituierten Lösung

Bestimmen Sie das erforderliche Volumen

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

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

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

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

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

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

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

Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen trastuzumab und beutel aus Polyvinylchlorid, Polyethylen oder Polypropylen beobachtet. Infusionsbeutel, die zur Verabreichung des Trastuzumab-Endprodukts verwendet werden, sollten DEHP-frei sein.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prague 9
Tschechische Republik.

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/25/1949/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des arzneilich wirksamen Bestandteils biologischen Ursprungs

CuraTeQ Biologics Private Limited,
Survey No. 77/78, Indrakaran Village,
Kandi Mandal, SangaReddy District
Hyderabad - 502329,
Indien

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

APL Swift Services Malta Ltd. HF26,
Hal Far Industrial Estate,
Qasam Industrijali Hal Far,
Birzebbugia, BBG 3000
Malta

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz (7) der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in

Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dazublys 150 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
trastuzumab

2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche enthält 150 mg Trastuzumab. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Konzentrat 21 mg Trastuzumab. Zu rekonstituieren mit 7,2 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, L-Histidin, Polysorbat 20 (E 432), α,α -Trehalosedihydrat.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Infusion nach Rekonstitution und Verdünnung. Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
Die rekonstituierte Lösung nicht einfrieren.
Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Unbenutzte Lösung verwerfen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prague 9,
Tschechische Republik.

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1949/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

Nach der Rekonstitution nicht schütteln.
Nur zur einmaligen Anwendung.

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Begründung für die Nichteinbeziehung von Braille akzeptiert.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal enthalten.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Dazublys 150 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats
Trastuzumab
Nur zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**6. WEITERE ANGABEN**

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Dazublys 150 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

trastuzumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Dazublys und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor bei Ihnen Dazublys angewendet wird?
3. Wie wird Dazublys angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Dazublys aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Dazublys und wofür wird es angewendet?

Dazublys enthält als Wirkstoff trastuzumab, einen monoklonalen Antikörper. Monoklonale Antikörper binden an Eiweiße oder Antigene. trastuzumab ist so entwickelt worden, dass es selektiv an ein Antigen bindet, den sogenannten humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2). HER2 wird in großen Mengen an der Oberfläche von bestimmten Krebszellen gefunden und fördert deren Wachstum. Wenn trastuzumab an HER2 bindet, stoppt es dadurch das Wachstum dieser Krebszellen und bewirkt deren Absterben.

Ihr Arzt kann Ihnen Dazublys zur Behandlung von Brustkrebs oder Magenkrebs verordnen, wenn:

- Sie Brustkrebs im Frühstadium mit einer hohen Konzentration eines Proteins namens HER2 haben.
- Sie metastasierten Brustkrebs (Brustkrebs, der sich über den Ursprungstumor hinaus ausgebreitet hat) mit einer hohen Konzentration an HER2 haben. trastuzumab kann in Kombination mit den chemotherapeutischen Arzneimitteln Paclitaxel oder Docetaxel zur Erstbehandlung bei metastasiertem Brustkrebs verordnet werden oder allein verordnet werden, wenn andere Behandlungen erfolglos waren. Es wird auch in Kombination mit sogenannten Aromatasehemmern zur Behandlung von Patienten mit einer hohen Konzentration an HER2 und Hormonrezeptor-positivem metastasiertem Brustkrebs angewendet (Krebs, der empfindlich auf die Anwesenheit von weiblichen Sexualhormonen reagiert).
- Sie metastasierten Magenkrebs einer hohen Konzentration an HER2 haben und es in Kombination mit anderen Krebsarzneimitteln wie Capecitabin oder 5-Fluorouracil und Cisplatin zur Behandlung angewendet wird.

2. Was sollten Sie beachten, bevor bei Ihnen Dazublys angewendet wird?

Dazublys darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Trastuzumab, Mäuseeiweiß oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie aufgrund Ihrer Krebserkrankung schwerwiegende Atembeschwerden im Ruhezustand haben, oder wenn Sie eine Sauerstoffbehandlung benötigen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Ihr Arzt wird Sie während Ihrer Behandlung engmaschig überwachen.

Überwachung der Herzfunktion

Die Behandlung mit Dazublys allein oder gemeinsam mit einem Taxan kann das Herz beeinträchtigen, insbesondere wenn Sie schon einmal Anthrazykline erhalten haben (Taxane und Anthrazykline sind zwei andere Arzneimittel, die zur Behandlung von Krebs eingesetzt werden). Die Auswirkungen können mäßig bis schwer sein und zum Tode führen. Deswegen wird Ihre Herzfunktion vor, während (alle drei Monate) und nach (bis zu zwei bis fünf Jahre) der Behandlung mit Dazublys überprüft. Wenn bei Ihnen irgendwelche Anzeichen einer Herzschwäche auftreten (eine unzureichende Pumpleistung des Herzens), wird Ihre Herzfunktion eventuell häufiger überprüft (alle sechs bis acht Wochen), erhalten Sie eventuell eine Behandlung gegen Herzschwäche oder Sie müssen die Behandlung mit Dazublys eventuell einstellen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Dazublys anwenden, wenn:

- Sie Herzversagen, eine Erkrankung der Koronararterien, eine Herzklappenerkrankung (Herzgeräusche) oder hohen Blutdruck hatten oder Arzneimittel gegen hohen Blutdruck eingenommen haben oder derzeit Arzneimittel gegen hohen Blutdruck einnehmen.
- Sie jemals mit dem Arzneimittel Doxorubicin oder Epirubicin (Arzneimittel zur Behandlung von Krebs) behandelt wurden oder derzeit behandelt werden. Diese Arzneimittel (oder jedes andere Anthrazyklin) können den Herzmuskel schädigen und bei der Anwendung von Dazublys das Risiko von Herzproblemen erhöhen.
- Sie unter Schweratmigkeit leiden, insbesondere wenn Sie derzeit Taxane anwenden. Dazublys kann Atembeschwerden verursachen, insbesondere bei erstmaliger Anwendung. Dies kann schwerwiegender sein, wenn Sie bereits unter Schweratmigkeit leiden. Sehr selten sind Patienten, die bereits vor der Behandlung unter starken Atembeschwerden litten, bei Gabe von Dazublys verstorben.
- Sie jemals eine Behandlung gegen Krebs erhalten haben.

Wenn Sie Dazublys zusammen mit irgendeinem anderen Arzneimittel zur Behandlung von Krebs – wie z. B. Paclitaxel, Docetaxel, einem Aromatasehemmer, Capecitabin, 5-Fluorouracil oder Cisplatin – erhalten, sollten Sie auch die Packungsbeilagen dieser Produkte lesen.

Kinder und Jugendliche

Dazublys wird für alle Personen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Anwendung von Dazublys zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Es kann bis zu 7 Monate dauern, bevor Dazublys vollständig aus dem Körper ausgeschieden ist. Sie müssen daher Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal über die erfolgte Anwendung von Dazublys informieren, wenn Sie innerhalb von 7 Monaten nach dem Therapieende

irgendeine neue Arzneimitteltherapie beginnen wollen.

Schwangerschaft

- Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.
- Sie müssen während Ihrer Behandlung mit Dazublys und für mindestens 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.
- Ihr Arzt wird Sie über die Risiken und den Nutzen einer Behandlung mit Dazublys während der Schwangerschaft beraten. In seltenen Fällen wurde bei schwangeren Frauen, die Trastuzumab erhielten, eine Verminderung des Fruchtwassers, welches das sich entwickelnde Kind in der Gebärmutter umgibt, beobachtet. Dieser Zustand kann für Ihr sich entwickelndes Kind in der Gebärmutter schädlich sein und wurde mit einer nicht vollständigen Entwicklung der Lungen in Verbindung gebracht, die zum fötalen Tod führte.

Stillzeit

Stillen Sie Ihren Säugling nicht während einer Therapie mit Dazublys und für 7 Monate nach der letzten Dosis von Dazublys, da dieses Arzneimittel über die Muttermilch in den Körper Ihres Kindes gelangen kann. Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dazublys kann die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinflussen. Falls Sie während der Behandlung Symptome wie Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Schüttelfrost oder Fieber verspüren, dürfen Sie so lange nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, bis diese Symptome abgeklungen sind.

Natrium

Dazublys enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis und ist somit nahezu natriumfrei.

Polysorbate 20 (E 432)

Dieses Arzneimittel enthält 0,6 mg Polysorbat 20 (E 432) pro 150 mg/Durchstechflasche (21 mg/ml) entsprechend 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

3. Wie wird Dazublys angewendet?

Vor dem Beginn der Behandlung wird Ihr Arzt die Anzahl an HER2-Rezeptoren in Ihrem Tumor bestimmen. Nur Patienten mit einer hohen Anzahl an HER2 werden mit Dazublys behandelt. Dazublys darf nur von einem Arzt oder von medizinischem Fachpersonal gegeben werden. Ihr Arzt wird eine Dosierung verordnen und einen Behandlungsplan festlegen, der auf Ihre Bedürfnisse abgestimmt ist. Die Dosis von Dazublys hängt von Ihrem Körpergewicht ab.

Die erste Dosis Ihrer Behandlung wird über 90 Minuten verabreicht und Sie werden von qualifiziertem medizinischem Personal beobachtet, für den Fall, dass irgendwelche Nebenwirkungen auftreten. Wenn Sie die erste Dosis gut vertragen haben, kann die nächste Dosis über 30 Minuten verabreicht werden (siehe Abschnitt 2 unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Die Anzahl der Infusionen, die Sie erhalten werden, hängt davon ab, wie Sie auf die Behandlung ansprechen. Ihr Arzt wird dies mit Ihnen besprechen.

Dazublys wird als Infusion in eine Vene verabreicht (intravenöse Infusion, Tropfinfusion). Diese intravenöse Formulierung ist nicht zur subkutanen Anwendung geeignet und darf nur als intravenöse Infusion verabreicht werden.

Um Behandlungsfehler zu vermeiden, ist es wichtig, die Etiketten der Durchstechflaschen zu überprüfen, um sicherzustellen, dass es sich bei dem Arzneimittel, das zubereitet und gegeben werden soll, um Dazublys (Trastuzumab) und nicht um ein anderes Arzneimittel handelt, das Trastuzumab enthält (z. B. Trastuzumab emtansin oder Trastuzumab deruxtecan).

Bei Brustkrebs im Frühstadium, metastasiertem Brustkrebs und metastasiertem Magenkrebs wird Dazublys alle drei Wochen verabreicht. Dazublys kann bei metastasiertem Brustkrebs auch einmal wöchentlich verabreicht werden.

Wenn Sie die Anwendung von Dazublys abbrechen

Brechen Sie die Anwendung dieses Arzneimittels nicht ab, ohne dies vorher mit Ihrem Arzt zu besprechen. Sie sollten alle Ihre Dosen zur korrekten Zeit, jede Woche oder alle drei Wochen (abhängig von Ihrem Dosierungsschema), erhalten. Das unterstützt die bestmögliche Wirkung Ihres Arzneimittels.

Es kann bis zu 7 Monate dauern, bis Dazublys abgebaut und aus Ihrem Körper entfernt ist. Deswegen könnte Ihr Arzt entscheiden, Ihre Herzfunktion weiterhin zu überprüfen, auch wenn Sie die Behandlung bereits abgeschlossen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Trastuzumab Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Einige dieser Nebenwirkungen können schwerwiegend sein und zu einer Einweisung in das Krankenhaus führen.

Während einer Dazublys-Infusion können Schüttelfrost, Fieber oder andere Grippe-ähnliche Symptome auftreten. Diese sind sehr häufig (können bei mehr als 1 von 10 Patienten auftreten).

Weitere infusionsbedingte Symptome sind: Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen, erhöhte Muskelspannung und Schüttelkrampf, Kopfschmerzen, Benommenheit, Atembeschwerden, hoher oder niedriger Blutdruck, Herzrhythmusstörungen (Herzklopfen, Herzflattern oder unregelmäßige Herzschläge), Schwellungen des Gesichts und der Lippen, Ausschlag und Müdigkeitsgefühl.

Einige dieser Beschwerden können schwerwiegend sein, und einige Patienten sind daran gestorben (siehe Abschnitt 2 unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Diese Symptome treten vor allem bei der erstmaligen intravenösen Infusion („tropfenweise“ in Ihre Vene) und während der ersten paar Stunden nach Beginn der Infusion auf. Sie sind normalerweise vorübergehender Natur. Sie werden während der Infusion und mindestens sechs Stunden nach Beginn der ersten Infusion und zwei Stunden nach Beginn der weiteren Infusionen von medizinischem Fachpersonal überwacht. Wenn sich bei Ihnen eine Reaktion entwickelt, wird Ihre Infusion verlangsamt oder beendet und Sie erhalten möglicherweise eine Behandlung, um den Nebenwirkungen entgegenzuwirken. Die Infusion kann fortgesetzt werden, wenn sich Ihre Symptome gebessert haben.

Gelegentlich treten die Symptome später als 6 Stunden nach Beginn der Infusion auf. Wenn dies bei Ihnen der Fall ist, suchen Sie umgehend Ihren Arzt auf. Es kann vorkommen, dass Symptome sich verbessern und zu einem späteren Zeitpunkt wieder verschlechtern.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Weitere schwerwiegende Nebenwirkungen können jederzeit während der Behandlung mit Dazublys auftreten, nicht nur im Zusammenhang mit einer Infusion.

Informieren Sie umgehend einen Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- Herzprobleme können während der Behandlung und manchmal nach Behandlungsende auftreten und schwerwiegend sein. Sie schließen Herzmuskelschwäche, die möglicherweise zu einer Herzinsuffizienz führen kann, Entzündung des Herzbeutels und Herzrhythmusstörungen ein. Dies kann zu folgenden Symptomen führen: Atemnot (einschließlich Atemnot bei Nacht), Husten, Flüssigkeitsansammlung (Schwellung) in den Beinen oder Armen und Herzklopfen (Herzflattern oder unregelmäßiger Herzschlag) (siehe Abschnitt 2. Überwachung der Herzfunktion).

Ihr Arzt wird Ihre Herzfunktion während und nach der Behandlung regelmäßig kontrollieren. Informieren Sie dennoch umgehend Ihren Arzt, wenn eines der oben genannten Symptome bei Ihnen auftritt.

- Tumorlyse-Syndrom (eine Gruppe von Stoffwechselkomplikationen, die nach einer Krebsbehandlung auftreten können und durch hohe Kalium- und Phosphatspiegel und niedrige Calciumspiegel im Blut charakterisiert sind). Symptome können Nierenprobleme (Schwäche, Kurzatmigkeit, Ermüdung und Verwirrtheit), Herzprobleme (Herzflattern oder ein beschleunigter oder verlangsamter Herzschlag), Krämpfe, Erbrechen oder Durchfall und Kribbeln in Mund, Händen oder Füßen einschließen.

Wenn bei Ihnen eines der oben genannten Symptome nach dem Ende der Behandlung mit Dazublys auftritt, sollten Sie Ihren Arzt aufsuchen und ihn darüber informieren, dass Sie im Vorfeld mit Dazublys behandelt wurden.

Sehr häufige Nebenwirkungen von Trastuzumab: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Infektionen
- Durchfall
- Verstopfung
- Sodbrennen (Dyspepsie)
- Ermüdung (Fatigue)
- Hautausschläge
- Schmerzen im Brustkorb
- Bauchschmerzen
- Gelenkschmerzen
- verminderte Anzahl roter Blutkörperchen und weißer Blutkörperchen (die helfen Infektionen abzuwehren), manchmal mit Fieber
- Muskelschmerzen
- Bindehautentzündung
- wässrige Augen
- Nasenbluten
- laufende Nase
- Haarausfall
- Zittern
- Hitzewallungen
- Benommenheit
- Nagelveränderungen
- Gewichtsverlust
- Appetitverlust
- Schlaflosigkeit (Insomnia)

- Geschmacksveränderung
- verminderte Anzahl der Blutplättchen
- blaue Flecken
- Taubheit oder Kribbeln der Finger oder Zehen, das sich gelegentlich bis in den Rest der Gliedmaßen ausbreiten kann
- Rötung, Schwellung oder wund Stellen im Mund und/oder Rachen
- Schmerzen, Schwellung, Rötung oder Kribbeln der Hände und/oder Füße
- Atemlosigkeit
- Kopfschmerzen
- Husten
- Erbrechen
- Übelkeit

Häufige Nebenwirkungen von Trastuzumab: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Allergische Reaktionen
- Racheninfektionen
- Blaseninfektion und Infektionen der Haut
- Entzündung der Brust
- Entzündung der Leber
- Nierenerkrankung
- erhöhte Muskelspannung oder -steifheit (Hypertonus)
- Schmerzen in den Armen und/oder Beinen
- juckender Hautausschlag
- Schläfrigkeit (Somnolenz)
- Hämorrhoiden
- Juckreiz
- trockener Mund und trockene Haut
- trockene Augen
- Schwitzen
- Schwächegefühl und Unwohlsein
- Angstgefühl
- Depression
- Asthma
- Infektion der Lungen
- Lungenfunktionsstörungen
- Rückenschmerzen
- Nackenschmerzen
- Knochenschmerzen
- Akne
- Beinkrämpfe

Gelegentliche Nebenwirkungen von Trastuzumab: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Taubheit
- unebener Hautausschlag
- pfeifendes Atmen
- Entzündung oder Vernarbung der Lungen

Seltene Nebenwirkungen von Trastuzumab: kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen

- Gelbsucht
- anaphylaktische Reaktionen

Weitere Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Trastuzumab berichtet wurden: Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- ungewöhnliche oder gestörte Blutgerinnung
- hoher Kaliumspiegel
- Schwellung oder Blutung an der Augenhinterwand
- Schock
- abnormaler Herzrhythmus
- Atemnot
- respiratorische Insuffizienz
- akute Ansammlung von Flüssigkeit in den Lungen
- akute Verengung der Atemwege
- ungewöhnlich niedrige Sauerstoffkonzentration im Blut
- Schwierigkeiten beim Atmen im Liegen
- Leberschaden
- geschwollenes Gesicht, geschwollene Lippen und geschwollener Rachen
- Nierenversagen
- ungewöhnlich niedrige Flüssigkeitsmenge um das Baby in der Gebärmutter
- Störung der Entwicklung der Lungen des Babys in der Gebärmutter
- abnormale Entwicklung der Nieren des Babys in der Gebärmutter

Einige der bei Ihnen auftretenden Nebenwirkungen könnten auf Ihre zugrunde liegende Krebserkrankung zurückzuführen sein. Wenn Sie Dazublys in Kombination mit einer Chemotherapie erhalten, könnten manche Nebenwirkungen ihre Ursache auch in der Chemotherapie haben.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen](#). Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Dazublys aufzubewahren?

Dazublys wird von medizinischem Fachpersonal im Krankenhaus aufbewahrt.

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Die ungeöffnete Durchstechflasche im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
- Die rekonstituierte Lösung nicht einfrieren.
- Die Infusionslösung sollte direkt nach der Verdünnung angewendet werden. Falls die Lösung nicht umgehend verwendet wird, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortlichkeit des Anwenders und sollten normalerweise über 48 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht hinausgehen.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: feine Partikel oder Verfärbungen bemerken.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Dazublys enthält

- Der Wirkstoff ist: Trastuzumab. Jede Durchstechflasche enthält 150 mg Trastuzumab, das mit 7,2 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst werden muss. Die rekonstituierte Lösung enthält ungefähr 21 mg/ml Trastuzumab.
- Die sonstigen Bestandteile sind: L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, L-Histidin, α,α -Trehalosedihydrat und Polysorbat 20 (E 432).
- Dieses Arzneimittel enthält 0,6 mg Polysorbat 20 pro 150 mg/Durchstechflasche (21 mg/ml) entsprechend 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

Wie Trastuzumab aussieht und Inhalt der Packung

tist ein Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats, und ist erhältlich in Durchstechflaschen aus Glas mit einem Gummistopfen, welche 150 mg Trastuzumab enthalten. Das Pulver ist ein weißes bis blassgelbes Pellet. Eine Schachtel enthält 1 Durchstechflasche mit dem Pulver.

Pharmazeutischer Unternehmer

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prague 9,
Tschechische Republik.

Hersteller

APL Swift Services Malta Ltd.
HF26, Hal Far Industrial Estate,
Qasam Industrijali Hal Far,
Birzebbugia, BBG 3000
Malta

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien Aurobindo NV/SA Tél/Tel: +32 24753540	Lietuva UAB Orion Pharma Tel: +370 5 276 9499
България Curateq Biologics s.r.o. Phone: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Luxembourg/Luxemburg Aurobindo NV/SA Tel/Tél: +32 24753540
Česká republika Curateq Biologics s.r.o. Phone: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Magyarország Orion Pharma Kft. Tel.: +36 1 239 9095

Danmark Orion Pharma A/S Tlf.: +45 8614 0000	Malta Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu
Deutschland PUREN Pharma GmbH Co. KG Tel: + 49 895589090	Nederland Aurobindo Pharma B.V. Tel: +31 35 542 99 33
Eesti Orion Pharma Eesti OÜ Tel: +372 66 44 550	Norge Orion Pharma AS Tlf: +47 4000 42 10
Ελλάδα Curateq Biologics s.r.o. Τηλ: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Österreich Orion Pharma GmbH Tel: +49 40 899 6890
España Aurovitas Spain, S.A.U Tel: +34 91 630 86 45	Polska Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 311 20 00
France ARROW GENERIQUES Tél: + 33 4 72 72 60 72	Portugal Generis Farmaceutica S. A Tel: +351 21 4967120
Hrvatska Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	România Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu
Ireland Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Slovenija Orion Pharma d.o.o. Tel: +386 (0) 1 600 8015
Ísland Vistor hf. Sími: +354 535 7000	Slovenská republika Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu
Italia Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l. Tel: +39 02 9639 2601	Suomi/Finland Orion Corporation Puh/Tel: +358 10 4261
Κύπρος Curateq Biologics s.r.o. Τηλ.: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Sverige Orion Pharma AB Tel: + 46 8 623 6440
Latvija Orion Corporation Orion Pharma pārstāvniecība Tel: +371 20028332	

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

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

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 Dazublys und nicht um ein anderes Arzneimittel handelt, das Trastuzumab enthält (z. B. Trastuzumab Emtansin oder Trastuzumab Deruxtecan).

Bewahren Sie dieses Arzneimittel immer in der geschlossenen Originalpackung bei einer Temperatur von 2 °C – 8 °C im Kühlschrank auf.

Bei der Rekonstitution und Verdünnung müssen geeignete aseptische Verfahren angewandt werden. Es ist darauf zu achten, dass die Sterilität der zubereiteten Lösungen gewährleistet ist. Da das Arzneimittel keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe oder bakteriostatischen Substanzen enthält, müssen aseptische Verfahren eingehalten werden.

Eine Durchstechflasche mit Dazublys, das mit sterilem Wasser für Injektionszwecke (nicht mitgeliefert) aseptisch rekonstituiert wurde, ist nach der Rekonstitution 48 Stunden bei 2 °C – 8 °C chemisch und physikalisch stabil und darf nicht eingefroren werden.

Nach aseptischer Verdünnung in Beutel aus Polyvinylchlorid, Polyethylen oder Polypropylen aus mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung wurde die chemische und physikalische Stabilität von Dazublys für bis zu 48 Stunden bei 5 °C ± 3 °C und 30 °C ± 2 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischen Gründen sind die rekonstituierte Lösung und die Infusionslösung mit Trastuzumab umgehend zu verwenden. Falls die Lösung nicht umgehend verwendet wird, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise über 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht hinausgehen, es sei denn, Rekonstitution und Verdünnung wurden unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

Aseptische Zubereitung, Handhabung und Aufbewahrung:

Bei der Zubereitung der Infusion muss auf eine aseptische Handhabung geachtet werden. Die Zubereitung der Infusion muss:

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

Jede Durchstechflasche mit Dazublys wird mit 7,2 ml Wasser für Injektionszwecke (nicht im Lieferumfang enthalten) rekonstituiert. Die Verwendung anderer Rekonstitutionslösungsmittel sollte unterbleiben. Daraus ergibt sich eine 7,4-ml-Lösung für eine Einzeldosis, die etwa 21 mg/ml Trastuzumab enthält. Ein Volumenüberschuss von 4% gewährleistet, dass die angegebene Dosis von 150 mg aus jeder Durchstechflasche entnommen werden kann.

Dazublys sollte während der Rekonstitution sorgsam behandelt werden. Eine übermäßige Schaumbildung während der Rekonstitution oder ein Schütteln der rekonstituierten Lösung kann zu Problemen mit der Menge an Trastuzumab führen, die aus der Durchstechflasche entnommen werden kann.

Anweisungen zur aseptischen Rekonstitution:

1. Verwenden Sie eine sterile Spritze und injizieren Sie langsam 7,2 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflasche mit lyophilisiertem Dazublys, wobei Sie den Strahl auf den Lyophilisat-Kuchen richten.

2. Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, um die Rekonstitution zu unterstützen.
NICHT SCHÜTTELN!

Leichtes Schäumen durch die Rekonstitution ist nicht ungewöhnlich. Lassen Sie die Durchstechflasche für etwa 5 Minuten ruhig stehen. Das rekonstituierte Dazublys ergibt eine farblose bis schwach gelbe durchsichtige Lösung und sollte praktisch frei von sichtbaren Partikeln sein.

Bestimmen Sie das erforderliche Volumen:

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

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

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

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

Mit einer sterilen Nadel und Spritze sollte eine geeignete Menge der Lösung aus der Durchstechflasche entnommen und in Beutel aus Polyvinylchlorid, Polyethylen oder Polypropylen mit 250 ml 0,9-prozentiger Natriumchloridlösung gegeben werden. Nicht mit glukosehaltigen Lösungen verwenden. Der Beutel sollte vorsichtig umgedreht werden, um die Lösung ohne Schaumbildung zu mischen. Parenterale Arzneimittel sollten vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Nach der Herstellung sollte die Infusion sofort verabreicht werden. Bei aseptischer Verdünnung beträgt die Lagerfähigkeit 48 Stunden bei $5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ und $30\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$.