Herceptin 600 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine 5-ml-Durchstechflasche enthält 600 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.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung.
Klare bis opaleszente Lösung, farblos bis gelblich.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Brustkrebs

Metastasierter Brustkrebs

Herceptin 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

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

Herceptin 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).

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 Herceptin 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.
Es ist wichtig, die Kennzeichnung des Produktes zu überprüfen, um sicherzustellen, dass dem Patienten die korrekte Darreichungsform (intravenös oder subkutan als Fixdosis) gemäß Verschreibung verabreicht wird. Die subkutane Darreichungsform von Herceptin ist nicht zur intravenösen Verabreichung vorgesehen und sollte nur als subkutane Injektion angewendet werden.
Die Umstellung der Behandlung zwischen der intravenösen und den subkutanen Darreichungsformen von Herceptin und umgekehrt, unter Verwendung eines dreiwöchigen Dosisregimes (q3w), wurde in der Studie MO22982 untersucht (siehe Abschnitt 4.8).
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 Herceptin (Trastuzumab) und nicht um Kadcyla (Trastuzumab Emtansin) handelt.

Dosierung

Die empfohlene Dosis für die subkutane Darreichungsform von Herceptin beträgt 600 mg, unabhängig vom Körpergewicht des Patienten. Es wird keine Initialdosis benötigt. Diese Dosis sollte alle drei Wochen subkutan über einen Zeitraum von 2 – 5 Minuten verabreicht werden.
In der Zulassungsstudie (BO22227) wurde die subkutane Darreichungsform von Herceptin im neoadjuvanten/adjuvanten Setting bei Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium angewendet. Das präoperative Chemo-

therapieregime bestand aus Docetaxel (75 mg/m^2), gefolgt von FEC (5-FU, Epirubicin und Cyclophosphamid) als Standarddosis.
Siehe Abschnitt 5.1 zu Dosierungen bei kombinierter Chemotherapie.

Dauer der Behandlung

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

Dosisreduktion

Während der klinischen Prüfungen wurden keine Dosisreduktionen von Herceptin 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 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics - SmPC) von Paclitaxel, Docetaxel oder eines Aromatasehemmers zur Dosisreduktion oder zu Intervallverlängerungen.

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

Versäumte Dosen

Wenn der Patient eine Dosis der subkutanen Darreichungsform von Herceptin versäumt hat, wird empfohlen, die nächsten 600 mg (d.h. die versäumte Dosis) so schnell wie möglich zu verabreichen. Das Intervall zwischen zwei aufeinander folgenden Anwendungen von Dosen der subkutanen Darreichungsform von Herceptin sollte drei Wochen nicht unterschreiten.

Spezielle Patientengruppen

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Die 600-mg-Dosis sollte nur als subkutane Injektion über einen Zeitraum von 2 – 5 Minuten alle drei Wochen verabreicht werden. Als Injektionsstelle sollte zwischen dem linken und dem rechten Oberschenkel abgewechselt werden. Neue Injektionen sollten mit einem Mindestabstand von 2,5 cm neben einer alten Injektionsstelle gesetzt werden und niemals in Stellen, an denen die Haut gerötet, verletzt, empfindlich oder verhärtet ist. Während der Behandlung mit der subkutanen Darreichungsform von Herceptin sollten andere Arzneimittel zur subkutanen Anwendung vorzugsweise an anderen Stellen injiziert werden. Patienten sollten für sechs Stunden nach der ersten Injektion und für mindestens zwei Stunden nach Folgeinjektionen in Bezug auf Anzeichen und Symptome anwendungsbedingter Reaktionen überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Hinweise zum Gebrauch und zur Handhabung der subkutanen Darreichungsform von Herceptin, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Trastuzumab, Mausproteine, Hyaluronidase 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

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen der Handelsname und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels in der Patientenakte eindeutig dokumentiert (oder angegeben) 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 Herceptin Exposition im adjuvanten Setting vor.

Kardiale Dysfunktion

Allgemeine Hinweise

Patienten, die mit Herceptin 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 Herceptin allein oder in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel erhielten, und insbesondere im Anschluss an eine anthrazyklinhaltige (Doxorubicin oder Epirubicin) Chemotherapie. Diese können mäßig bis schwer sein und wurden mit Todesfällen in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Zusätzlich ist bei der Behandlung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten kardialer Ereignisse, z.B. Hypertonie, dokumentierter koronarer Herzerkrankung, KHI, LVEF von <55%, bei älteren Patienten, Vorsicht geboten.
Alle Patienten, die für eine Behandlung mit Herceptin vorgesehen sind, jedoch insbesondere solche mit vorangegangener Behandlung mit Anthrazyklin und Cyclophosphamid, sollten vor Therapie einer Prüfung der Herzfunktion einschließlich Anamnese und körperlicher Untersuchung sowie einem Elektrokardiogramm (EKG), Echokardiogramm und/oder Multigated Acquisition (MUGA)-Scan oder einer Magnetresonanztomographie unterzogen werden. Eine Überwachung kann dazu beitragen, Patienten zu identifizieren, die eine kardiale Dysfunktion entwickeln. Kardiologische Untersuchungen, die zu Beginn der Behandlung durchgeführt wurden, sollten während der Therapie alle 3 Monate wiederholt werden und nach Behandlungsende alle 6 Monate für 24 Monate nach der letzten Verabreichung. Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung sollte vor der Entscheidung für eine Therapie mit Herceptin durchgeführt werden.
Gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse aller verfügbaren Daten kann sich Trastuzumab nach Absetzen der Behandlung noch bis zu 7 Monate im Kreislauf befinden (siehe Abschnitt 5.2). Patienten, die nach Absetzen von Herceptin 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 Herceptin vermeiden.
Wenn Anthrazykline eingesetzt werden, sollte die Herzfunktion des Patienten sorgfältig überwacht werden.
Formale kardiologische Untersuchungen sollten bei den Patienten erwogen werden, bei denen in der Eingangsuntersuchung kardiovaskuläre Bedenken aufgetreten sind. Bei allen Patienten sollte die Herzfunktion während der Therapie weiter überwacht werden (z.B. in Abständen von 12 Wochen). Eine Überwachung kann dazu beitragen, Patienten zu identifizieren, die eine kardiale Dysfunktion entwickeln. Patienten, die eine asymptomatische kardiale Dysfunktion entwickeln, könnten von einer häufigeren Überwachung (z.B. alle 6 – 8 Wochen) profitieren. Falls Patienten einen andauernden Abfall der linksventrikulären Herzfunktion zeigen, aber asymptomatisch bleiben, sollte der Arzt einen Abbruch der Behandlung erwägen, falls kein klinischer Nutzen der Behandlung mit Herceptin festgestellt wurde.
Die Sicherheit der Fortführung oder Wiederaufnahme von Herceptin 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 Herceptin ernsthaft erwogen werden, es sei denn, dass man annimmt, dass der Nutzen für den einzelnen Patienten das Risiko überwiegt. Diese Patienten sollten zur Untersuchung an einen Kardiologen überwiesen und weiterhin beobachtet werden.
Falls während der Therapie mit Herceptin eine symptomatische Herzinsuffizienz auftritt, sollte diese mit dem geeigneten Standardarzneimittel für KHI behandelt werden. Der Zustand der meisten Patienten, die in den Hauptstudien eine KHI oder eine asymptomatische kardiale Dysfunktion entwickelt hatten, verbesserte sich unter Standardbehandlung gegen KHI, die aus einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensinrezeptor-Blocker (ARB) und einem Betablocker bestand. Die Mehrzahl der Patienten mit kardialen Symptomen und Evidenz eines klinischen Nutzens durch die Behandlung mit Herceptin, setzte die Therapie ohne weitere kardiale Ereignisse fort.

Metastasierter Brustkrebs

Herceptin und Anthrazykline sollten bei MBC nicht gleichzeitig in Kombination angewendet werden.
Patienten mit MBC, die vorher Anthrazykline erhalten haben, sind bei der Behandlung mit Herceptin auch dem Risiko einer kardialen Dysfunktion ausgesetzt, obwohl das Risiko niedriger ist als bei gleichzeitiger Behandlung mit Herceptin 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 Herceptin 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 Herceptin oder, wenn ein kontinuierliches Absinken der LVEF beobachtet wird, länger wiederholt werden.
Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) in der Anamnese, medizinisch behandlungsbedürftiger Angina pectoris, einer KHI in der Anamnese oder einer bestehenden KHI (NYHA Klasse II- IV), LVEF <55%, anderen Kardiomyopathien, einer medizinisch behandlungsbedürftigen kardialen Arrhythmie, einer klinisch signifikanten Herzklappenerkrankung, schlecht kontrollierter Hypertonie (diejenigen mit Hypertonie, die mit der verfügbaren Standardbehandlung kontrollierbar war, konnten eingeschlossen werden) und hämodynamisch relevantem Perikarderguss wurden aus den adjuvanten und neoadjuvanten Hauptstudien mit Herceptin zur Untersuchung von EBC ausgeschlossen. Bei solchen Patienten kann die Behandlung daher nicht empfohlen

werden.

Adjuvante Behandlung

Herceptin und Anthrazykline sollten im adjuvanten Behandlungssetting nicht gleichzeitig verabreicht werden.

Bei Patienten mit EBC wurde ein Anstieg der Inzidenz symptomatischer und asymptomatischer kardialer Ereignisse beobachtet, wenn Herceptin (intravenöse Darreichungsform) nach einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie verabreicht wurde, verglichen mit der Anwendung eines nicht anthrazyklinhaltigen Regimes aus Docetaxel und Carboplatin. Diese Ereignisse waren ausgeprägter, wenn Herceptin (intravenöse Darreichungsform) 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 Herceptin gleichzeitig mit Taxanen nach einer anthrazyklinhaltigen Therapie verabreicht wurde, ein kontinuierlicher Anstieg der kumulativen Rate symptomatischer kardialer oder LVEF-Ereignisse (auf bis zu 2,37%) beobachtet, verglichen mit ca. 1% in den beiden Vergleichsarmen (Anthrazyklin plus Cyclophosphamid gefolgt von einem Taxan und Taxan, Carboplatin und Herceptin).

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

Neoadjuvante/adjuvante Behandlung

Herceptin 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. mit 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 Herceptin behandelt wurden, sollten nach der Operation keine zusätzliche zytotoxische Chemotherapie erhalten. In anderen Situationen wird die Entscheidung über die Notwendigkeit einer zusätzlichen zytotoxischen Chemotherapie anhand individueller Faktoren getroffen.

Die Erfahrungen mit der gleichzeitigen Verabreichung von Trastuzumab und einem niedrig dosierten Anthrazyklin-Schema sind zurzeit auf zwei Studien (MO16432 and BO22227) begrenzt.

In der Hauptstudie MO16432 wurde Herceptin gleichzeitig mit einer neoadjuvanten Chemotherapie, die aus drei Zyklen Doxorubicin bestand (kumulative Dosis 180 mg/m^2), verabreicht. Die Inzidenz einer symptomatischen kardialen Dysfunktion lag im Herceptin Arm bei 1,7 %.

In der Hauptstudie BO22227 wurde Herceptin gleichzeitig mit einer neoadjuvanten Chemotherapie, die vier Zyklen Epirubicin enthielt (kumulative Dosis 300 mg/m^2), verabreicht. Bei einer medianen Nachbeobachtungsphase von 40 Monaten lag die Inzidenz einer kongestiven Herzinsuffizienz im intravenösen Arm von Herceptin bei 0,0 % und im subkutanen Arm von Herceptin bei 0,7 %. Bei Patienten mit einem geringeren Körpergewicht (< 59 kg, dem niedrigsten Körpergewichtsquartil) wurde die Fixdosis, die im subkutanen Arm von Herceptin verwendet wurde, nicht mit einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse oder einem signifikanten Rückgang der LVEF in Verbindung gebracht.

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

Anwendungsbedingte Reaktionen

Es ist bekannt, dass anwendungsbedingte Reaktionen mit der subkutanen Darreichungsform von Herceptin auftreten. Um das Risiko für das Auftreten von anwendungsbedingten Reaktionen zu reduzieren, kann eine Prämedikation angewendet werden.

Obwohl von schwerwiegenden anwendungsbedingten Reaktionen, einschließlich Dyspnoe, Hypotonie, Giemen (pfeifendes Atemgeräusch), Bronchospasmus, Tachykardie, reduzierter Sauerstoffsättigung und Atemnot, nicht in der klinischen Studie mit der subkutanen Darreichungsform von Herceptin berichtet wurde, ist Vorsicht geboten, da derartige Reaktionen in Verbindung mit der intravenösen Darreichungsform auftraten. Die Patienten sollten in Bezug auf das Auftreten von anwendungsbedingten Reaktionen nach der ersten Injektion über sechs Stunden und nach darauffolgenden Injektionen über zwei Stunden überwacht werden. Sie können mit Analgetika/Antipyretika, wie Meperidin oder Paracetamol, oder einem Antihistaminikum, wie Diphenhydramin, behandelt werden. Schwerwiegende Nebenwirkungen auf intravenöses Herceptin 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 anwendungsbedingte Reaktion haben. Diese Patienten sollten deshalb nicht mit Herceptin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Pulmonale Ereignisse

Bei der Anwendung der subkutanen Darreichungsform von Herceptin ist Vorsicht geboten, da bei der An-

wendung der intravenösen Darreichungsform nach der Markteinführung über schwere pulmonale Ereignisse berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8). Diese Ereignisse waren gelegentlich tödlich und können als Teil einer infusionsbedingten Reaktion oder mit Verzögerung auftreten. 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 Behandlung mit anderen antineoplastischen Therapien, wie z.B. Taxan, Gemcitabin, Vinorelbin und Strahlentherapie, von denen bekannt ist, dass sie damit einhergehen. Patienten mit Ruhedyspnoe können aufgrund von Komplikationen der fortgeschrittenen Krebserkrankung und Begleiterkrankungen ein erhöhtes Risiko für pulmonale Ereignisse haben. Diese Patienten sollten deshalb nicht mit Herceptin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3). Besonders bei Patienten, die gleichzeitig mit Taxanen behandelt werden, ist bei Pneumonitis Vorsicht geboten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Wirkung von Trastuzumab auf die Pharmakokinetik von anderen antineoplastischen Arzneimitteln

Pharmakokinetische Daten aus den Studien BO15935 und M77004 bei Frauen mit HER2-positivem MBC weisen darauf hin, dass die Exposition zu Paclitaxel und Doxorubicin (und deren Hauptmetaboliten 6-α-Hydroxyl-Paclitaxel, POH und Doxorubicinol, DOL) durch das Vorhandensein von Trastuzumab nicht verändert wird (8 mg/kg oder 4 mg/kg i.v. als Initialdosis, gefolgt von 6 mg/kg 3-wöchentlich bzw. 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 Herceptin (4 mg/kg i.v. Initialdosis und 2 mg/kg i.v. wöchentlich) und Docetaxel (60 mg/m^2 i.v.) bei japanischen Frauen mit HER2-positivem MBC, lassen vermuten, dass die gleichzeitige Verabreichung von Herceptin 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 Herceptin 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 Herceptin nicht beeinträchtigt wird. Capecitabin hat jedoch in Kombination mit Herceptin 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 Herceptin 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 Herceptin (4 mg/kg Initialdosis / 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 Herceptin und Paclitaxel behandelt wurden, und zwei Phase-II-Studien, in denen Herceptin 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 Herceptin, Paclitaxel und Doxorubicin behandelt wurden, mit Trastuzumab-PK-Daten aus Studien, in denen Herceptin als Monotherapie (H0649g) oder in Kombintation mit Antrazyklinen 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/Kontrazeption

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

Schwangerschaft

Reproduktionsstudien wurden an Cynomolgus-Affen mit Dosierungen bis zum 25-Fachen der wöchentlichen Erhaltungsdosis beim Menschen von 2 mg/kg der intravenösen Darreichungsform von Herceptin 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 Herceptin die Reproduktionsfähigkeit beeinträchtigen kann, ist nicht bekannt. Da Reproduktionsstudien am Tier nicht immer aussagekräftig für die Reaktion beim Menschen sind, sollte die Gabe von Herceptin 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 Herceptin 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 Herceptin behandelt wird oder eine Patientin während sie Herceptin erhält, oder in den 7 Monaten nach der letzten Dosis von Herceptin schwanger wird, ist eine engmaschige Überwachung durch ein multidisziplinäres Team wünschenswert.

Stillzeit

Eine Studie an stillenden Cynomolgus-Affen, die das 25-Fache der wöchentlichen Erhaltungsdosis beim Menschen von 2 mg/kg der intravenösen Darreichungsform von Herceptin erhielten, zeigte, dass Trastuzumab in die Milch übertritt. 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 Herceptin 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

Herceptin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten mit anwendungsbedingten Symptomen (siehe Abschnitt 4.4) sollten jedoch angewiesen werden, nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abklingen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Basierend auf der Hauptstudie bei EBC war das Sicherheitsprofil der subkutanen Darreichungsform von Herceptin (bewertet bei 298 und 297 Patienten, die mit der intravenösen bzw. der subkutanen Darreichungsform behandelt wurden), insgesamt vergleichbar mit dem bekannten Sicherheitsprofil der intravenösen Darreichungsform.

Schwere unerwünschte Ereignisse (definiert nach National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE vom Grad ≥3] Version 3.0), waren gleichmäßig auf die beiden Darreichungsformen von Herceptin verteilt (52,3% bei der intravenösen Darreichungsform gegenüber 53,5% bei der subkutanen Darreichungsform).

Einige unerwünschte Ereignisse/Nebenwirkungen wurden bei der subkutanen Darreichungsform häufiger berichtet:

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (von denen die meisten aufgrund einer stationären Aufnahme ins Krankenhaus oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes identifiziert wurden): 14,1% bei der intravenösen Darreichungsform gegenüber 21,5% bei der subkutanen Darreichungsform. Der Unterschied der Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zwischen den beiden Darreichungsformen war hauptsächlich auf Infektionen mit oder ohne Neutropenie (4,4% gegenüber 8,1%) und kardiale Erkrankungen (0,7% gegenüber 1,7%) zurückzuführen;
- Postoperative Wundinfektionen (schwer und/oder schwerwiegend): 1,7% bei der intravenösen Darreichungsform gegenüber 3,0% bei der subkutanen Darreichungsform.
- Anwendungsbedingte Reaktionen: 37,2% bei der intravenösen Darreichungsform gegenüber 47,8% bei der subkutanen Darreichungsform während der Behandlungsphase.
- Hypertonie: 4,7% bei der intravenösen Darreichungsform gegenüber 9,8% bei der subkutanen Darreichungsform.

Tabelle der Nebenwirkungen mit der intravenösen Darreichungsform

In diesem Abschnitt wurden die folgenden Kategorien für die Häufigkeit verwendet: Sehr häufig (≥1/10), Häufig (≥1/100 – <1/10), Gelegentlich (≥1/1.000 – <1/100), Selten (≥1/10.000 – <1/1.000), Sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit kann auf Basis der verfügbaren Daten Nicht bestimmt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet.
In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen aufgelistet, die in Verbindung mit der Anwendung von Herceptin intravenös 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 klinischen Hauptstudien beobachtet wurde.

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

Systemorganklasse	***Nebenwirkung***	***Häufigkeit***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion	Sehr häufig
	Nasopharyngitis	Sehr häufig
	Neutropenische Sepsis	Häufig
	Zystitis	Häufig
	Herpes zoster	Häufig
	Influenza	Häufig
	Sinusitis	Häufig
	Hautinfektion	Häufig
	Rhinitis	Häufig
	Infektion der oberen Atemwege	Häufig
	Harnwegsinfektion	Häufig
	Erysipel	Häufig
	Cellulitis	Häufig
	Pharyngitis	Häufig
	Sepsis	Gelegentlich
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Progression der malignen Tumorerkrankung	Nicht bekannt
	Progression der Tumorerkrankung	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Febrile Neutropenie	Sehr häufig
	Anämie	Sehr häufig
	Neutropenie	Sehr häufig
	Leukozytenzahl erniedrigt/Leukopenie	Sehr häufig
	Thrombozytopenie	Sehr häufig
	Hypoprothrombinämie	Nicht bekannt
	Immunthrombozytopenie	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Häufig
	+Anaphylaktische Reaktion	Nicht bekannt
	+Anaphylaktischer Schock	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewicht erniedrigt/Gewichtsverlust	Sehr häufig
	Anorexie	Sehr häufig
	Hyperkaliämie	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Sehr häufig
	Angst	Häufig
	Depression	Häufig
	Denkstörungen	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	[1]Tremor	Sehr häufig
	Schwindelgefühl	Sehr häufig
	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Parästhesie	Sehr häufig
	Geschmacksstörung	Sehr häufig
	Periphere Neuropathie	Häufig
	Erhöhter Muskeltonus	Häufig
	Somnolenz	Häufig
	Ataxie	Häufig
	Parese	Selten

	Hirnödem	Nicht bekannt
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]Palpitationen	Sehr häufig
	[1]Herzflattern	Sehr häufig
	Auswurffraktion vermindert*	Sehr häufig
	+Herzinsuffizienz (kongestiv)	Häufig
	+[1]Supraventrikuläre Tachyarrhythmie	Häufig
	Kardiomyopathie	Häufig
	Perikarderguss	Gelegentlich
	Kardiogener Schock	Nicht bekannt
	Perikarditis	Nicht bekannt
	Bradykardie	Nicht bekannt
	Galopprhythmus vorhanden	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Hitzewallung	Sehr häufig
	+[1]Hypotonie	Häufig
	Vasodilatation	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	+[1]Giemen (pfeifendes Atemgeräusch)	Sehr häufig
	+Dyspnoe	Sehr häufig
	Husten	Sehr häufig
	Epistaxis	Sehr häufig
	Rhinorrhoe	Sehr häufig
	+Pneumonie	Häufig
	Asthma	Häufig
	Lungenerkrankung	Häufig
	+Pleuraerguss	Häufig
	Pneumonitis	Selten
	+Lungenfibrose	Nicht bekannt
	+Respiratorische Insuffizienz	Nicht bekannt
	+Atemnot	Nicht bekannt
	+Lungeninfiltration	Nicht bekannt
	+Akutes Lungenödem	Nicht bekannt
	+Akutes respiratorisches Distress-Syndrom	Nicht bekannt
	+Bronchospasmus	Nicht bekannt
	+Hypoxie	Nicht bekannt
	+Sauerstoffsättigung erniedrigt	Nicht bekannt
	Kehlkopfödem	Nicht bekannt
	Orthopnoe	Nicht bekannt
	Lungenödem	Nicht bekannt
	Interstitielle Lungenerkrankung	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Sehr häufig
	Erbrechen	Sehr häufig
	Übelkeit	Sehr häufig
	[1]Geschwollene Lippen	Sehr häufig
	Abdominalschmerz	Sehr häufig
	Dyspepsie	Sehr häufig
	Obstipation	Sehr häufig
	Stomatitis	Sehr häufig

	Pankreatitis	Häufig
	Hämorrhoiden	Häufig
	Mundtrockenheit	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatozelluläre Verletzung	Häufig
	Hepatitis	Häufig
	Druckschmerz der Leber	Häufig
	Ikterus	Selten
	Leberversagen	Nicht bekannt
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 Erythrodysästhesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom)	Sehr häufig
	Akne	Häufig
	Trockene Haut	Häufig
	Ekchymose	Häufig
	Hyperhidrose	Häufig
	Makulopapulöser Ausschlag	Häufig
	Pruritus	Häufig
	Onychoklasie	Häufig
	Dermatitis	Häufig
	Urtikaria	Gelegentlich
	Angioödem	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und 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	Oligohydramnie	Nicht bekannt
	Nierenhypoplasie	Nicht bekannt
	Lungenhypoplasie	Nicht bekannt
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse	Brustentzündung/Mastitis	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Sehr häufig
	Schmerzen im Brustkorb	Sehr häufig
	Schüttelfrost	Sehr häufig
	Abgeschlagenheit	Sehr häufig
	Grippe-ähnliche Symptome	Sehr häufig
	Infusionsbedingte Reaktion	Sehr häufig
	Schmerzen	Sehr häufig
	Fieber	Sehr häufig
	Schleimhautentzündung	Sehr häufig
	Peripheres Ödem	Sehr häufig
	Unwohlsein	Häufig
	Ödeme	Häufig
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Prellung	Häufig

+ Kennzeichnet Nebenwirkungen, die in Verbindung mit tödlichem Ausgang berichtet wurden.
1 Kennzeichnet Nebenwirkungen, die größtenteils in Verbindung mit anwendungsbedingten Reaktionen berichtet wurden. Für diese ist der spezifische Prozentsatz nicht verfügbar.
* Beobachtet bei Kombinationstherapie nach Anthrazyklinen und kombiniert mit Taxanen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Kardiale Dysfunktion

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

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

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

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

In den Hauptstudien zu MBC mit der intravenösen Darreichungsform von Herceptin 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 Herceptin 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 Herceptin 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.

Anwendungsbedingte Reaktionen/Überempfindlichkeit

Anwendungsbedingte Reaktionen /Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Schüttelfrost und/oder Fieber, Dyspnoe, Hypotonie, Giemen (pfeifendes Atemgeräusch), Bronchospasmus, Tachykardie, verringerte Sauerstoffsättigung, Atemnot, Exanthem, Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen wurden in allen klinischen Prüfungen mit Herceptin beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Häufigkeit anwendungsbedingter 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.

In Einzelfällen sind anaphylaktoide Reaktionen beobachtet worden.

Hämatotoxizität

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

Pulmonale Ereignisse

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei der Anwendung der subkutanen Darreichungsform

Anwendungsbedingte Reaktionen

In der Zulassungsstudie lag die Rate aller anwendungsbedingter Reaktionen bei der intravenösen Darreichungsform von Herceptin bei 37,2 % und bei der subkutanen Darreichungsform von Herceptin bei 47,8 %. Schwere Ereignisse von Grad 3 wurden während der Behandlungsphase bei 2,0 % bzw. 1,7 % der Patienten berichtet. Schwere Ereignisse von Grad 4 oder 5 wurden nicht beobachtet. Alle schweren anwendungsbe-

dingten Reaktionen bei der Anwendung der subkutanen Darreichungsform von Herceptin traten bei gleichzeitiger Anwendung mit einer Chemotherapie auf. Das häufigste schwere Ereignis war Arzneimittelüberempfindlichkeit.
Die systemischen Reaktionen beinhalteten Überempfindlichkeit, Hypotonie, Tachykardie, Husten und Dyspnoe. Die lokalen Reaktionen beinhalteten Erytheme, Pruritus, Ödeme, Ausschlag und Schmerzen an der Injektionsstelle.

Infektionen

Die Rate schwerer Infektionen (NCI CTCAE Grad ≥3) lag im Arm mit der intravenösen Darreichungsform von Herceptin bei 5,0% gegenüber 7,1% im Arm mit der subkutanen Darreichungsform von Herceptin.
Die Rate schwerer Infektionen (von denen die meisten aufgrund einer stationären Aufnahme ins Krankenhaus oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes identifiziert wurden), betrug im Arm mit der intravenösen Darreichungsform 4,4% und 8,1% im Arm mit der subkutanen Darreichungsform. Der Unterschied zwischen den Darreichungsformen wurde hauptsächlich während der adjuvanten Behandlungsphase (Monotherapie) beobachtet und ging im Wesentlichen auf postoperative Wundinfektionen, aber auch auf verschiedene andere Infektionen, wie Infektionen der Atemwege, akute Pyelonephritis und Sepsis zurück. Die Ereignisse heilten im Arm mit der intravenösen Darreichungsform von Herceptin innerhalb von durchschnittlich 13 Tagen und im Arm mit der subkutanen Darreichungsform innerhalb von durchschnittlich 17 Tagen aus.

Hypertensive Ereignisse

In der Zulassungsstudie BO22227 berichteten mehr als doppelt so viele Patienten, die die subkutane Darreichungsform erhielten, über Hypertonie aller Grade (4,7% im Arm mit der intravenösen Darreichungsform gegenüber 9,8% im Arm mit der subkutanen Darreichungsform), mit einem größeren Anteil an Patienten mit schweren Ereignissen (NCI CTCAE Grad ≥3) <1% im Arm mit der intravenösen Darreichungsform gegenüber 2,0% im Arm mit der subkutanen Darreichungsform. Mit einer Ausnahme hatten alle Patienten, die über schwere Hypertonie berichteten, vor Einschluss in die Studie Hypertonie in ihrer Anamnese. Einige der schweren Ereignisse traten am Tag der Injektion auf.

Immunogenität

Im neoadjuvanten/adjuvanten EBC-Behandlungssetting entwickelten 8,1 % (24/296) der Patienten, die intravenös mit Herceptin behandelt wurden und 14,9 % (44/295) der Patienten, die Herceptin subkutan in einer Durchstechflasche erhielten, Antikörper gegen Trastuzumab (unabhängig vom Vorhandensein von Antikörpern zum Ausgangszeitpunkt). Neutralisierende Antikörper gegen Trastuzumab wurden nach Behandlungsbeginn bei 2 von 24 Patienten, die mit Herceptin intravenös behandelt wurden und bei 4 von 44 Patienten, die mit Herceptin subkutan in einer Durchstechflasche behandelt wurden, nachgewiesen. 20,0 % der mit der subkutanen Darreichungsform von Herceptin behandelten Patienten entwickelten Antikörper gegen den sonstigen Bestandteil Hyaluronidase (rHuPH20).
Die klinische Relevanz dieser Antikörper ist nicht bekannt; dennoch schienen die Pharmakokinetik, Wirksamkeit (bestimmt auf der Basis der pathologischen Komplettremission [pathological Complete Response - pCR]) und die Sicherheit (bestimmt auf Basis des Auftretens anwendungsbedingter Reaktionen) von Herceptin intravenös und Herceptin subkutan durch diese Antikörper nicht ungünstig beeinflusst zu werden.
Details zu Risikominimierungsmaßnahmen, die mit dem EU-Risikomanagement-Plan übereinstimmen, sind in Abschnitt 4.4 dargestellt.

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

Die Studie MO22982 untersuchte die Umstellung der Behandlung von der intravenösen auf die subkutane Darreichungsform von Herceptin mit dem primären Ziel zu evaluieren, ob die Patienten eher die intravenöse oder die subkutane Art der Trastuzumab-Anwendung bevorzugen. In dieser klinischen Prüfung wurden 2 Kohorten (in einer wurde die subkutane Darreichungsform in einer Durchstechflasche und in der anderen die subkutane Darreichungsform in einem Applikationssystem verwendet) untersucht, wobei ein 2-armiges Cross-over-Design zum Einsatz kam, bei dem 488 Patienten in eine von zwei unterschiedlichen dreiwöchigen Herceptin Behandlungssequenzen randomisiert wurden (i.v. [Zyklen 1 - 4] → s.c. [Zyklen 5 - 8] oder s.c. [Zyklen 1 - 4] → i.v. [Zyklen 5 - 8]). Die Patienten hatten zuvor entweder noch keine Therapie mit Herceptin i.v. erhalten (20,3 %) oder hatten zuvor bereits eine Therapie mit Herceptin i.v. erhalten (79,7 %). Für die Sequenz i.v. → s.c. (Kohorten mit s.c. Durchstechflasche und s.c. Darreichungsform in einem Applikationssystem kombiniert) wurden die Raten der unerwünschten Ereignisse (aller Grade) vor der Umstellung (Zyklen 1 - 4) und nach der Umstellung (Zyklen 5 – 8) mit 53,8 % gegenüber 56,4 % beschrieben, für die Sequenz s.c. → i.v. (Kohorten mit s.c. Durchstechflasche und s.c. Darreichungsform in einem Applikationssystem kombiniert) wurden die Raten der unerwünschten Ereignisse (aller Grade) vor der Umstellung und nach der Umstellung mit 65,4 % gegenüber 48,7 % beschrieben.
Vor der Umstellung (Zyklen 1 – 4) waren die Raten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, unerwünschten Ereignissen vom Grad 3 und Abbrüchen der Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen gering (< 5 %) und glichen den Raten nach der Umstellung (Zyklen 5 – 8). Es wurden keine unerwünschten Ereignisse vom Grad 4 oder 5 berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Einzeldosen von bis zu 960 mg der subkutanen Darreichungsform von Herceptin wurden verabreicht, ohne dass unerwünschte Wirkungen berichtet wurden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Substanzen, monoklonale Antikörper
ATC-Code: L01XC03
Die subkutane Darreichungsform von Herceptin enthält rekombinante menschliche Hyaluronidase (rHuPH20), ein Enzym, das bei subkutaner Anwendung zur Erhöhung der Dispersion und Resorption von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln verwendet wird.
Trastuzumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler IgG1 Antikörper gegen den menschlichen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2). Eine Überexpression von HER2 ist bei 20% – 30% aller primären Mammakarzinome zu beobachten. 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, ein 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

Herceptin 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 Herceptin geeignet, wenn sie eine starke HER2Überexpression 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

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 Ge-

brauchsanweisung 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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Metastasierter Brustkrebs

Intravenöse Darreichungsform

Herceptin wurde in klinischen Prüfungen als Monotherapeutikum an Patienten mit MBC verabreicht, deren Tumore HER2 überexprimierten und die auf eine oder mehrere Chemotherapien ihrer metastasierten Erkrankung nicht angesprochen hatten (Herceptin allein).
Herceptin wurde auch in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel zur Behandlung von Patienten eingesetzt, die vorher noch keine Chemotherapie gegen ihr metastasiertes Mammakarzinom erhalten hatten. Patienten, die vorher eine adjuvante Chemotherapie auf Anthrazyklin-Basis erhalten hatten, erhielten Paclitaxel (175 mg/m^2, Infusionsdauer 3 Stunden) zusammen mit oder ohne Herceptin. In der Hauptstudie mit Docetaxel (100 mg/m^2 infundiert über 1 Stunde) zusammen mit oder ohne Herceptin, hatten 60% der Patienten vorher eine adjuvante Anthrazyklin-basierte Chemotherapie erhalten. Die Patienten wurden bis zum Progress der Erkrankung mit Herceptin behandelt.
Die Wirksamkeit von Herceptin in Kombination mit Paclitaxel wurde bei Patienten, die vorher kein adjuvantes Anthrazyklin erhalten haben, nicht untersucht. Jedoch war Herceptin 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 Herceptin als Monotherapie und Herceptin 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+ und 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 Herceptin, 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 3 zusammengefasst:

Tabelle 3: Wirksamkeitsdaten aus den Monotherapie- und den Kombinationstherapiestudien

Parameter	***Monotherapie***	***Kombinationstherapie***			
	Herceptin [1] ***n = 172***	***Herceptin plus Paclitaxel [2]*** ***n = 68***	***Paclitaxel [2]*** ***n = 77***	***Herceptin plus Docetaxel [3]*** ***n = 92***	***Docetaxel [3]*** ***n = 94***
Ansprechrate (95% Konfidenzintervall)	18% (13 – 25)	49% (36 – 61)	17% (9 – 27)	61% (50 – 71)	34% (25 – 45)
Mediane Ansprechzeit (Monate) (95% Konfidenzintervall)	9,1 (5,6 – 10,3)	8,3 (7,3 – 8,8)	4,6 (3,7 – 7,4)	11,7 (9,3 – 15,0)	5,7 (4,6 – 7,6)
Median TTP (Monate) (95% Konfidenzintervall)	3,2 (2,6 – 3,5)	7,1 (6,2 – 12,0)	3,0 (2,0 – 4,4)	11,7 (9,2 – 13,5)	6,1 (5,4 – 7,2)
Mediane Überlebenszeit (Monate) (95% Konfidenzintervall)	16,4 (12,3 – n.b.)	24,8 (18,6 – 33,7)	17,9 (11,2 – 23,8)	31,2 (27,3 – 40,8)	22,74 (19,1 – 30,8)

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

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

Kombinationsbehandlung mit Herceptin und Anastrozol

Herceptin wurde in Kombination mit Anastrozol zur First-Line-Behandlung bei MBC bei postmenopausalen

Patienten, die HER2 überexprimieren und die Hormonrezeptor- - (d.h.Östrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptor-) - positiv sind, untersucht. Die progressionsfreie Überlebenszeit verdoppelte sich im Studienarm mit Herceptin 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 Herceptin.

3-wöchentliche Anwendung bei metastasiertem Brustkrebs

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

Tabelle 4: Wirksamkeitsdaten aus den nichtvergleichenden Monotherapie- und Kombinationstherapiestudien

Parameter	***Monotherapie***		***Kombinationstherapie***	
	Herceptin [1] n = 105	***Herceptin [2] n = 72***	***Herceptin plus Paclitaxel [3] n = 32***	***Herceptin plus Docetaxel [4] n = 110***
Ansprechrate (95% Konfidenzintervall)	24% (15 – 35)	27% (14 – 43)	59% (41 – 76)	73% (63 – 81)
Mediane Ansprechzeit (Monate) (Bereich)	10,1 (2,8 – 35,6)	7,9 (2,1 – 18,8)	10,5 (1,8 – 21)	13,4 (2,1 – 55,1)
Median TTP (Monate) (95% Konfidenzintervall)	3,4 (2,8 – 4,1)	7,7 (4,2 – 8,3)	12,2 (6,2 – n. b.)	13,6 (11 – 16)
Mediane Überlebenszeit (Monate) (95% Konfidenzintervall)	n.b.	n.b.	n.b.	47,3 (32 – n.b.)

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

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

Auftreten einer Progression

Bei Patienten, die mit der Kombination von Herceptin 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 Herceptin 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)

Intravenöse Darreichungsform

Brustkrebs im Frühstadium ist definiert als nicht metastasiertes primäres invasives Karzinom der Brust. Im adjuvanten Behandlungssetting wurde Herceptin in vier groß angelegten, multizentrischen, randomisierten Studien untersucht:

– Die Studie BO16348 wurde durchgeführt, um die 3-wöchentliche Behandlung mit Herceptin über ein Jahr und über zwei Jahre mit der Beobachtung von Patienten mit HER2-positivem EBC nach einer Operation, Standard-Chemotherapie und Strahlentherapie (soweit zutreffend) zu vergleichen. Außerdem wurde ein Vergleich zwischen der einjährigen Behandlung mit Herceptin und der zweijährigen Behandlung mit Herceptin durchgeführt. Patienten, die der Verabreichung von Herceptin zugeteilt wurden, erhielten eine Initialdosis von 8 mg/kg, gefolgt von 6 mg/kg alle 3 Wochen über einen Zeitraum von entweder einem Jahr oder zwei Jahren.
– Die Studien NSABP B31 und NCCTG N9831, die in einer gemeinsamen Auswertung zusammengefasst sind, wurden durchgeführt, um den klinischen Nutzen einer kombinierten Behandlung von Herceptin mit Paclitaxel nach AC Chemotherapie zu untersuchen. In der Studie NCCTG N9831 wurde außerdem eine Gabe von Herceptin 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 Herceptin 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 Studie BO16348 beschränkt auf operable, primäre, invasive Adeno-

karzinome der Brust, mit positivem axillärem Lymphknotenbefall oder negativem axillärem Lymphknotenbefall mit Tumoren von mindestens 1 Zentimeter Durchmesser.
In der gemeinsamen Auswertung der Studien NSABP B31 und NCCTG N9831 war EBC beschränkt auf Frauen mit operablem Brustkrebs mit hohem Risiko, das definiert war als HER2-positiv und positivem axillärem Lymphknotenbefall oder als HER2-positiv und negativem axillärem Lymphknotenbefall mit Hochrisikomerkmalen (Tumorgröße >1 cm und negativem Östrogenrezeptor oder Tumorgröße >2 cm, ungeachtet des Hormonstatus).
In der Studie BCIRG 006 war HER2-positiver EBC definiert als entweder positiver Lymphknotenbefall oder Hochrisikopatienten ohne Lymphknotenbefall (pN0) und mindestens einem der folgenden Faktoren: Tumorgröße >2 cm, Östrogen- und Progesteronrezeptor negativ, histologischer und/oder nuklearer Grad 2 – 3 oder Alter <35 Jahre.
Die Wirksamkeitsdaten aus der Studie BO16348 nach 12 Monaten* und 8 Jahren** medianer Nachbeobachtung sind in Tabelle 5 zusammengefasst:

Tabelle 5: Wirksamkeitsdaten aus der Studie BO16348

	Mediane Nachbeobachtung 12 Monate*		***Mediane Nachbeobachtung 8 Jahre*****	
Parameter	***Beobachtung n = 1693***	***Herceptin 1 Jahr n = 1693***	***Beobachtung n = 1697******	***Herceptin 1 Jahr n = 1702******
Krankheitsfreies Überleben				
- Anzahl der Patienten mit Ereignis	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- Anzahl der Patienten ohne Ereignis	1474 (87,1%)	1566 (92,5%)	1127 (66,4%)	1231 (72,3%)
p-Wert 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	1485 (87,7%)	1580 (93,3%)	1191 (70,2%)	1303 (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	1508 (89,1%)	1594 (94,6%)	1209 (71,2%)	1303 (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	1653 (97,6%)	1662 (98,2%)	1347 (79,4%)	1424 (83,7%)
p-Wert gegenüber Beobachtung	0,24		0,0005	
Hazard Ratio gegenüber Beobachtung	0,75		0,76	

* Der ko-primäre Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) von 1 Jahr gegenüber Beobachtung hat den vordefinierten statistischen Grenzwert erreicht.
** Finale Analyse (einschließlich Crossover von 52% der Patienten aus dem Beobachtungsarm in den Arm mit Herceptin)
*** 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 Herceptin gegenüber Beobachtung. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 12 Monaten lag die Hazard Ratio (HR) für krankheitsfreies Überleben (DFS)

bei 0,54 (95% KI: 0,44; 0,67), was, bezogen auf eine 2-jährige krankheitsfreie Überlebensrate, einem absoluten Nutzen von 7,6 Prozentpunkten (85,8% gegenüber 78,2%) zugunsten des Studienarms mit Herceptin entspricht.
Eine finale Analyse wurde nach einer medianen Nachbeobachtung von 8 Jahren durchgeführt und zeigte, dass eine Behandlung mit Herceptin 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 Herceptin 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 Herceptin auf 2 Jahre gegenüber einer Behandlung über 1 Jahr keinen zusätzlichen Nutzen (krankheitsfreies Überleben [disease free survival - DFS] HR in der Intent-to-Treat-Population [ITT] von 2 Jahren gegenüber 1 Jahr = 0,99 [95% KI: 0,87; 1,13], p-Wert = 0,90 und OS HR = 0,98 [0,83; 1,15]; p-Wert = 0,78). Die Rate asymptomatischer kardialer Dysfunktion war im 2-Jahresbehandlungsarm erhöht (8,1% gegenüber 4,6% im 1-Jahresbehandlungsarm). Im 2-Jahresbehandlungsarm kam es bei mehr Patienten zu einem unerwünschten Ereignis von Grad 3 oder 4 (20,4%) als im 1-Jahresbehandlungsarm (16,3%).
In den Studien NSABP B31 und NCCTG N9831 wurde Herceptin nach AC Chemotherapie in Kombination mit Paclitaxel verabreicht.
Doxorubicin und Cyclophosphamid wurden gleichzeitig wie folgt verabreicht:
– intravenöse Bolusinjektion von Doxorubicin, 60 mg/m^2, gegeben alle 3 Wochen über 4 Zyklen.
– intravenöses Cyclophosphamid, 600 mg/m^2 über 30 min, gegeben alle 3 Wochen über 4 Zyklen.
Paclitaxel in Kombination mit Herceptin wurde wie folgt verabreicht:
– intravenöses Paclitaxel - 80 mg/m^2 als intravenöse Dauerinfusion, gegeben einmal pro Woche über 12 Wochen

oder

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

Die Wirksamkeitsdaten der gemeinsamen Auswertung der Studien NSABP B31 und NCCTG 9831 zum Zeitpunkt der endgültigen Analyse des krankheitsfreien Überlebens (DFS)* sind in Tabelle 6 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 6: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten aus der gemeinsamen Auswertung der Studien NSABP B31 und NCCTG N9831 zum Zeitpunkt der endgültigen Analyse des krankheitsfreien Überlebens (DFS)*

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

A: Doxorubicin; C: Cyclophosphamid; P: Paclitaxel; H: Trastuzumab
* Nach einer medianen Dauer der Nachbeobachtung von 1,8 Jahren bei Patienten im AC→P-Arm und 2,0 Jahren bei Patienten im AC→PH-Arm
** Der p-Wert für das Gesamtüberleben (OS) überschritt die vordefinierte statistische Grenze für den Vergleich von AC→PH gegenüber AC→P nicht

In Bezug auf den primären Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) führte die Zugabe von Herceptin zur Chemotherapie mit Paclitaxel zu einem 52%igen Rückgang des Risikos für ein Wiederauftreten der Krankheit. Die Hazard Ratio ergibt einen absoluten Nutzen im Hinblick auf eine geschätzte 3-jährige krankheitsfreie Überlebensrate von 11,8 Prozentpunkten (87,2 % gegenüber 75,4 %) zugunsten des AC→PH (Herceptin) Arms.
Zum Zeitpunkt des Sicherheitsupdates nach der medianen Nachbeobachtungsdauer von 3,5 -3,8 Jahren bestätigte eine Analyse des krankheitsfreien Überlebens (DFS) nochmals den großen Vorteil, der in der maßgeblichen Analyse des krankheitsfreien Überlebens (DFS) bereits gezeigt wurde. Trotz des Cross-overs zu Herceptin im Kontrollarm verringerte die zusätzliche Gabe von Herceptin zur Chemotherapie mit Paclitaxel das Risiko des Wiederauftretens der Krankheit um 52 %. Die zusätzliche Gabe von Herceptin zur Chemotherapie mit Paclitaxel verringerte außerdem das Sterberisiko um 37 %.
Die vordefinierte finale Analyse des Gesamtüberlebens (OS) aus der gemeinsamen Analyse der Studien NSABP B-31 und NCCTG N9831 wurde durchgeführt, nachdem 707 Todesfälle aufgetreten waren (mediane Nachbeobachtung 8,3 Jahre in der AC→PH-Gruppe). Die Behandlung mit AC→PH führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) im Vergleich zu der Behandlung mit AC→P (stratifi-

zierte HR = 0,64; 95 % KI [0,55; 0,74]; Log-Rank p-Wert < 0,0001). Nach 8 Jahren betrug die geschätzte Überlebensrate im AC→PH-Arm 86,9 % und im AC→P-Arm 79,4 %, ein absoluter Nutzen von 7,4 % (95 % KI 4,9 %; 10,0 %).

Die finalen Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens (OS) aus der gemeinsamen Analyse der Studien NSABP B-31 und NCCTG N9831 sind in Tabelle 7 zusammengefasst:

Tabelle 7: Finale Analyse des Gesamtüberlebens (OS) aus der gemeinsamen Analyse der Studien NSABP B-31 und NCCTG N9831

Parameter	***AC→P (n = 2032)***	***AC→PH (n = 2031)***	***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 Herceptin 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 Herceptin entweder nach AC Chemotherapie in Kombination mit Docetaxel verabreicht (AC→DH) oder in Kombination mit Docetaxel und Carboplatin (DCarbH).

Docetaxel wurde wie folgt verabreicht:

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

oder

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

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

Herceptin 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 8 und 9 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 8: Überblick der Wirksamkeitsanalysen BCIRG 006 AC→D vs. AC→DH

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

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

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

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

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

In Bezug auf den primären Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) ergab die Hazard Ratio in der BCIRG006-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 (Herceptin) Arms und 4,6 Prozentpunkten (85,5% gegenüber 80,9%) zugunsten des DCarbH (Herceptin) Arms, im Vergleich zu

AC→D.
In der Studie BCIRG 006 hatten 213/1075 Patienten im DCarbH (TCH) Arm, 221/1074 Patienten im AC→DH (AC→TH) Arm und 217/1073 im AC→D (AC→T) Arm einen Karnofsky-Index von ≤ 90 (entweder 80 oder 90). Es wurde kein Vorteil für krankheitsfreies Überleben 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 B31/NCCTG N9831 und BCIRG006 durchgeführt, die das krankheitsfreie Überleben und die symptomatischen kardialen Ereignisse kombiniert. Das Ergebnis ist in Tabelle 10 zusammengefasst:

Tabelle 10: Ergebnisse der explorativen Post-hoc-Analyse auf Basis der gemeinsamen Auswertung der klinischen Studien NSABP B31/NCCTG N9831 und BCIRG 006, die das krankheitsfreie Überleben und die symptomatischen kardialen Ereignisse kombiniert

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B31 und NCCTG N9831)*	***AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)***	***DcarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)***
Primäre Wirksamkeitsanalyse Krankheitsfreies Überleben Hazard ratio (95% KI) p-Wert	 0,48 (0,39; 0,59) p <0,0001	 0,61 (0,49; 0,77) p <0,0001	 0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Explorative Post-hoc- Analyse mit krankheitsfreiem Überleben und symptomatischen kardialen Ereignissen Hazard ratio (95% KI)	 0,64 (0,53; 0,77)	 0,70 (0,57; 0,87)	 0,71 (0,57; 0,87)

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.

Brustkrebs im Frühstadium (neoadjuvantes/adjuvantes Setting)
Intravenöse Darreichungsform

Bis jetzt sind keine Ergebnisse verfügbar, die die Wirksamkeit von Herceptin 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 Herceptin mit neoadjuvanter Chemotherapie sowohl mit einem Anthrazyklin als auch mit einem Taxan, gefolgt von adjuvantem Herceptin, bis hin zu einer gesamten Behandlungsdauer von 1 Jahr, durchgeführt. In die Studie wurden Patienten mit neu diagnostiziertem, lokal fortgeschrittenem (Stadium III) oder entzündlichem EBC eingeschlossen. Patienten mit HER2+-Tumoren wurden entweder neoadjuvanter Chemotherapie in Kombination mit neoadjuvantem/adjuvantem Herceptin, oder neoadjuvanter Chemotherapie allein, randomisiert zugewiesen.
In der Studie MO16432 wurde Herceptin (8 mg/kg Initialdosis, gefolgt von 6 mg/kg Erhaltungsdosis alle 3 Wochen) gleichzeitig mit 10 Zyklen einer neoadjuvanten Chemotherapie nach folgendem Schema verabreicht:

– Doxorubicin 60 mg/m^2 und Paclitaxel 150 mg/m^2, 3-wöchentlich über 3 Zyklen verabreicht,

gefolgt von:

– Paclitaxel 175 mg/m^2, 3-wöchentlich über 4 Zyklen verabreicht,

gefolgt von:

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

nach der Operation gefolgt von:

– zusätzlichen Zyklen von adjuvantem Herceptin (um eine Behandlungsdauer von einem Jahr zu erreichen)

Die Wirksamkeitsdaten aus der Studie MO16432 sind in Tabelle 11 zusammengefasst. Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug im Herceptin Arm 3,8 Jahre.

Tabelle 11: Wirksamkeitsdaten aus MO16432

Parameter	***Chemotherapie + Herceptin (n = 115)***	***Chemotherapie allein (n = 116)***	
Ereignisfreies Überleben Anzahl der Patienten mit Ereignis	 46	 59	Hazard Ratio (95% KI) 0,65 (0,44; 0,96) p = 0,0275

Totale pathologische Komplett-remission * (95% KI)	40% (31,0; 49,6)	20,7% (13,7; 29,2)	p = 0,0014
Gesamtüberleben Anzahl der Patienten mit Ereignis	22	33	Hazard Ratio (95% KI) 0,59 (0,35; 1,02) p = 0,0555

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

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

Subkutane Darreichungsform

Die Studie BO22227 wurde konzipiert, um die Nichtunterlegenheit der Behandlung mit der subkutanen Darreichungsform von Herceptin im Vergleich zur intravenösen Darreichungsform von Herceptin auf der Basis von ko-primären Pharmakokinetik- (PK-) und Wirksamkeitsendpunkten (Trastuzumab C_{trough} vor Verabreichung der Dosis in Zyklus 8 beziehungsweise pCR-Rate zum Zeitpunkt der maßgeblichen Operation) zu belegen. Insgesamt erhielten 595 Patienten mit HER2- positivem, operablem oder lokal fortgeschrittenem Brustkrebs, einschließlich entzündlichem Brustkrebs, gleichzeitig mit einer Chemotherapie (4 Zyklen 75 mg/m^2 Docetaxel als intravenöse Infusion, gefolgt von 4 Zyklen FEC [500 mg/m^2 5-Fluorouracil, 75 mg/m^2 Epirubicin, 500 mg/m^2 Cyclophosphamid, jeweils als intravenöser Bolus oder Infusion]) entweder acht Zyklen der intravenösen Darreichungsform von Herceptin oder die subkutane Darreichungsform von Herceptin, gefolgt von einer Operation und setzten je nach ursprünglicher Randomisierung die Behandlung mit der intravenösen Darreichungsform von Herceptin oder der subkutanen Darreichungsform für 10 weitere Zyklen über insgesamt ein Jahr Behandlung fort.

Die Analyse des ko-primären Wirksamkeitsendpunktes, pCR, definiert als Nichtvorhandensein neoplastischer Zellen in der Brust, ergab Raten von 40,7 % (95 % KI: 34,7; 46,9) im Arm mit intravenösem Herceptin und 45,4 % (95 % KI: 39,2 %; 51,7 %) im Arm mit Herceptin subkutan, ein Unterschied von 4,7 Prozentpunkten zugunsten des Arms mit Herceptin subkutan. Die untere Grenze des einseitigen 97,5 %-Konfidenzintervalls im Hinblick auf den Unterschied der pathologischen Komplettremission (pCR) lag bei - 4,0. Dies belegt die Nichtunterlegenheit von Herceptin subkutan für die ko-primären Endpunkte.

Tabelle 12: Zusammenfassung der pathologischen Komplettremission (pCR)

	Herceptin i.v. (n = 263)	Herceptin s.c. (n = 260)
pCR (Abwesenheit von invasiven neoplastischen Zellen in der Brust)	107 (40,7 %)	118 (45,4 %)
Patienten ohne Ansprechen	156 (59,3 %)	142 (54,6 %)
Genau 95 % KI für die pCR-Rate*	(34,7; 46,9)	(39,2; 51,7)
Differenz in pCR (s.c. minus i.v. Arm)	4,70	
Untere Grenze einseitig 97,5 % KI für die Differenz in der pCR**	-4,0	

*− Konfidenzintervall für eine Einstichproben-Binominalvariable unter Anwendung der Pearson-Clopper-Methode.

**− In dieser Berechnung wurde die Kontinuitätskorrektur nach Anderson und Hauck (1986) verwendet.

Analysen mit langfristigen Nachbeobachtungsphasen mit einer medianen Dauer von mehr als 40 Monaten unterstützten die nicht-unterlegene Wirksamkeit von Herceptin subkutan gegenüber Herceptin intravenös mit vergleichbaren Ergebnissen sowohl von EFS als auch von OS (3-Jahres- EFS-Raten von 73 % im Herceptin intravenös Arm und 76 % im Herceptin subkutan Arm und 3-Jahres-OS-Raten von 90 % im Herceptin intravenös Arm und 92 % im Herceptin subkutan Arm).

Für Einzelheiten zur Nichtunterlegenheit des ko-primären Pharmakokinetikendpunktes und des Steady-State-Trastuzumab-C_{trough}-Wertes am Ende der Behandlung in Zyklus 7 beachten Sie bitte Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften).

Informationen zum vergleichenden Sicherheitsprofil, siehe Abschnitt 4.8.

Die Studie MO28048, in der die Sicherheit und Verträglichkeit der subkutanen Darreichungsform von Herceptin als adjuvante Therapie bei HER2-positiven EBC-Patienten untersucht wurde, die entweder in eine mit Herceptin in der subkutanen Durchstechflasche behandelte Kohorte (n = 1.868 Patienten, darunter 20 Patienten, die eine neoadjuvante Therapie erhielten) oder in eine mit Herceptin im subkutanen Applikationssystem behandelte Kohorte (n = 710 Patienten, darunter 21 Patienten, die eine neoadjuvante Therapie erhielten) eingeteilt wurden, ergab keine neuen Sicherheitssignale. Die Ergebnisse stimmten mit dem bekannten Sicherheitsprofil der intravenösen Darreichungsform von Herceptin und der subkutanen Darreichungsform von Herceptin überein. Darüber hinaus war die Behandlung von Patienten mit niedrigerem Körpergewicht mit Herceptin subkutan als Fixdosis bei adjuvantem EBC, im Vergleich zu Patienten mit höherem Körpergewicht, nicht mit einem erhöhten Sicherheitsrisiko, unerwünschten Ereignissen oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen verbunden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Herceptin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage

von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Brustkrebs gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In der Phase-III-Studie BO22227 wurde die Pharmakokinetik von Trastuzumab, das subkutan in einer Dosierung von 600 mg alle drei Wochen verabreicht wurde, mit der intravenösen Verabreichung (8 mg/kg Initialdosis, 6 mg/kg Erhaltungsdosis alle drei Wochen) verglichen. Die auf der Basis des Körpergewichts angepassten pharmakokinetischen Ergebnisse für den ko-primären Endpunkt, C_{trough} vor Verabreichung der Dosis in Zyklus 8, zeigten die Nichtunterlegenheit der subkutanen Darreichungsform von Herceptin im Vergleich zu der intravenösen Darreichungsform von Herceptin.

In der Studie war die mittlere C_{trough} während der neoadjuvanten Behandlungsphase vor Verabreichung der Dosis in Zyklus 8 im Arm mit der subkutanen Darreichungsform von Herceptin höher (78,7 Mikrogramm/ml) als im Arm mit der intravenösen Darreichungsform von Herceptin (57,8 Mikrogramm/ml). Während der adjuvanten Behandlungsphase zum Zeitpunkt vor der Verabreichung in Zyklus 13 betrugen die mittleren, beobachteten C_{trough}-Werte 90,4 Mikrogramm/ml bzw. 62,1 Mikrogramm/ml. Auf der Basis der beobachteten Daten wurden in der Studie BO22227 bei Anwendung der intravenösen Darreichungsform die Steady-State-Konzentrationen in Zyklus 8 erreicht. Mit der subkutanen Darreichungsform von Herceptin erreichten die Konzentrationen ungefähr nach der Dosis in Zyklus 7 (vor der Dosis in Zyklus 8) Steady-State, mit einem geringfügigen weiteren Anstieg der Konzentration (< 15 %) bis Zyklus 13. Die mittleren Werte der C_{trough} zum Zeitpunkt vor der subkutanen Dosis in Zyklus 18 lagen bei 90,7 µg/ml und waren vergleichbar mit den Werten in Zyklus 13, was darauf schließen lässt, dass kein weiterer Anstieg nach Zyklus 13 erfolgt.

Die mediane T_{max} nach der subkutanen Verabreichung betrug ungefähr 3 Tage, bei hoher interindividueller Variabilität (Spanne 1 – 14 Tage). Die mittlere C_{max} war bei Anwendung der subkutanen Darreichungsform von Herceptin erwartungsgemäß niedriger (149 µg/ml) als im Arm mit der intravenösen Darreichungsform (Wert am Ende der Infusion: 221 µg/ml).

Die mittlere $AUC_{0\text{-}21\ Tage}$ nach der Dosis in Zyklus 7 lag bei Anwendung der subkutanen Darreichungsform von Herceptin ungefähr 10 % höher als bei Anwendung der intravenösen Darreichungsform von Herceptin, wobei die mittleren AUC-Werte 2.268 Mikrogramm/ml•Tag und 2.056 Mikrogramm/ml•Tag betrugen. Die $AUC_{0\text{-}21\ Tage}$ nach der Dosis in Zyklus 12 war bei Anwendung der subkutanen Darreichungsform von Herceptin um ca. 20 % höher als bei Anwendung der intravenösen Darreichungsform von Herceptin, wobei die mittleren AUC-Werte 2.610 Mikrogramm/ml•Tag bzw. 2.179 Mikrogramm/ml•Tag betrugen. Aufgrund des signifikanten Einflusses des Körpergewichts auf die Trastuzumab-Clearance und der Verabreichung einer Fixdosis für die subkutane Anwendung war der Unterschied in der Exposition zwischen der subkutanen und der intravenösen Anwendung abhängig vom Körpergewicht: Bei Patienten mit einem Körpergewicht von < 51 kg war die mittlere Steady-State-AUC von Trastuzumab nach subkutaner Gabe etwa 80 % höher als nach intravenöser Gabe. In der Gruppe mit dem höchsten Körpergewicht (> 90 kg) war die AUC nach subkutaner Gabe hingegen 20 % niedriger als nach intravenöser Behandlung.

Unter Anwendung von gepoolten pharmakokinetischen Daten zu Herceptin s.c. und Herceptin i.v. aus der Phase-III-Studie BO22227 wurde ein populationspharmakokinetisches Modell mit parallel linearer und nichtlinearer Elimination aus dem zentralen Kompartiment entwickelt, um die beobachteten PK- Konzentrationen nach der Gabe von Herceptin i.v. oder Herceptin s.c. bei Patienten mit EBC zu beschreiben. Die Bioverfügbarkeit von Trastuzumab, das als subkutane Formulierung verabreicht wurde, wurde auf 77,1 % geschätzt und die Absorptionsgeschwindigkeitskonstante erster Ordnung am Tag-1 auf 0,4. Die lineare Clearance betrug 0,111 l/Tag und das Volumen des zentralen Kompartiments (V_c) 2,91 l. Die Werte der Michaelis-Menten-Parameter lagen bei 11,9 mg/Tag und 33,9 Mikrogramm(µg)/ml für V_{max} beziehungsweise K_m. Körpergewicht und Alanin-Aminotransferase (SGPT/ALT) zeigten einen statistisch signifikanten Einfluss auf die PK. Dennoch haben Simulationen gezeigt, dass bei EBC-Patienten keine Dosisanpassungen erforderlich sind. Die populationsprognostizierten Werte der PK-Expositionsparameter (median mit 5. - 95. Perzentile) für Dosierungsschemata mit Herceptin s.c. bei Patienten mit EBC sind in der Folge in Tabelle 13 aufgeführt.

Tabelle 13: Populationsprognostizierte Werte der PK-Exposition (median mit 5. – 95. Perzentile) für das Dosierungsschema mit Herceptin s.c. 600 mg q3w bei EBC-Patienten

Primäre Tumorart und Dosierungsschema	***Zyklus***	***N***	***C_{min} (µg/ml)***	***C_{max} (µg/ml)***	***$AUC_{0\text{-}21\ Tage}$ (µg.Tag/ml)***
EBC 600 mg Herceptin s.c. q3w	Zyklus 1	297	28,2 (14,8 – 40,9)	79,3 (56,1 – 109)	1.065 (718 – 1.504)
	Zyklus 7 (Steady State)	297	75,0 (35,1 – 123)	149 (86,1 – 214)	2.337 (1.258 – 3.478)

Trastuzumab-Auswaschung

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Herceptin intravenös

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

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

Herceptin subkutan

Es wurde eine Einzeldosisstudie in Kaninchen und eine 13-wöchige Mehrfachdosis-Toxizitätsstudie in Cynomolgus-Affen durchgeführt. Die Studie an Kaninchen wurde speziell durchgeführt, um lokale Verträglichkeitsaspekte zu untersuchen. Die 13-wöchige Studie wurde durchgeführt, um zu bestätigen, dass die Änderung der Verabreichungsart und die Anwendung des neuartigen Bestandteils, rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20), keine Auswirkung auf das Sicherheitsprofil von Herceptin hat. Die subkutane Darreichungsform von Herceptin wurde lokal und systemisch gut vertragen.

Hyaluronidase ist in den meisten Geweben des menschlichen Körpers enthalten. Präklinische Daten zur rekombinanten humanen Hyaluronidase lassen, basierend auf den konventionellen Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe und mit pharmakologischen Endpunkten zur Sicherheit, keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Reproduktionstoxizität mit rHuPH20 ergaben bei hoher systemischer Exposition embryofötale Toxizität bei Mäusen, zeigten aber kein teratogenes Potenzial.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20)
L-Histidin L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat
α,α-Trehalose-Dihydrat
L-Methionin
Polysorbat 20
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Die subkutane Darreichungsform von Herceptin ist eine gebrauchsfertige Lösung, die nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder verdünnt werden darf.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

Nach Aufziehen aus der Durchstechflasche in die Spritze ist das Arzneimittel 48 Stunden bei 2 C – 8° C und danach 6 Stunden bei Zimmertemperatur (max. 30° C) und diffusem Tageslicht stabil.

Da Herceptin keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe enthält, sollte das Arzneimittel aus mikrobiologischer Sicht sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2° C – 8° C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Einmal aus dem Kühlschrank entnommen, muss die subkutane Darreichungsform von Herceptin innerhalb von 6 Stunden verabreicht werden und sollte nicht bei Temperaturen über 30° C aufbewahrt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitte 6.3 und 6.6.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine 6-ml-Durchstechflasche aus Klarglas Typ I mit Fluorharzfilm-beschichtetem Butyl-Gummistopfen enthält 5 ml Lösung (600 mg Trastuzumab).

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Herceptin sollte vor der Anwendung visuell geprüft werden, um sicherzustellen, dass keine Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.

Herceptin ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Da Herceptin keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe enthält, sollte das Arzneimittel aus mikrobiologischer Sicht sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, sollte die Vorbereitung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgen. Es wird empfohlen, die Nadel, die für das Aufziehen verwendet wurde, durch eine Nadel mit Verschlusskappe zu ersetzen, nachdem die Lösung mit der Spritze aus der Durchstechflasche aufgezogen wurde, um das Austrocknen der Lösung in der Nadel und eine Beeinträchtigung der Qualität des Arzneimittels zu verhindern. Die Injektionsnadel zur subkutanen Applikation darf erst unmittelbar vor der Anwendung auf die Spritze aufgesetzt werden und es muss eine Volumenanpassung auf 5 ml erfolgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu be-

seitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/00/145/002

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

26. August 2013

10. Stand der Information

Februar 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.