1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Phesgo® 600 mg/600 mg Injektionslösung
Phesgo® 1 200 mg/600 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Phesgo 600 mg/600 mg Injektionslösung

Eine Durchstechflasche mit 10 ml Lösung enthält 600 mg Pertuzumab und 600 mg Trastuzumab.
Jeder ml Lösung enthält 60 mg Pertuzumab und 60 mg Trastuzumab.

Phesgo 1 200 mg/600 mg Injektionslösung

Eine Durchstechflasche mit 15 ml Lösung enthält 1 200 mg Pertuzumab und 600 mg Trastuzumab.
Jeder ml Lösung enthält 80 mg Pertuzumab und 40 mg Trastuzumab.

Pertuzumab und Trastuzumab sind humanisierte monoklonale Immunglobulin(Ig)G1-Antikörper, die mit rekombinanter Desoxyribonukleinsäure(DNA)-Technologie in Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) hergestellt werden.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede 15-ml-Durchstechflasche Phesgo enthält 6 mg Polysorbat 20.
Jede 10-ml-Durchstechflasche Phesgo enthält 4 mg Polysorbat 20.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare bis opaleszente Lösung, farblos bis leicht bräunlich, pH 5,2 – 5,8; Osmolalität von 270 - 370 und 275 - 375 mOsmol/kg für die 1 200 mg/600 mg bzw. 600 mg/600 mg Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Brustkrebs im Frühstadium *(early breast cancer – EBC)*

Phesgo ist zur Anwendung in Kombination mit Chemotherapie indiziert zur:

- neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1)
- adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1)

Metastasierter Brustkrebs *(metastatic breast cancer – MBC)*

Phesgo ist zur Anwendung in Kombination mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Phesgo darf nur unter Aufsicht eines in der Anwendung antineoplastischer Arzneimittel erfahrenen Arztes begonnen werden. Phesgo ist von medizinischem Fachpersonal zu verabreichen, das in der Behandlung einer Anaphylaxie ausgebildet ist und in einer Umgebung, in der eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist. Sobald die pertuzumabbasierte Therapie sicher etabliert ist, kann der Arzt entscheiden, ob die Anwendung von Phesgo durch medizinisches Fachpersonal außerhalb des klinischen Umfelds (z. B. zu Hause) erfolgen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Um Behandlungsfehler zu vermeiden, ist es wichtig, das Etikett der Durchstechflasche zu überprüfen, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel, das zubereitet und angewendet wird, Phesgo ist.

Patienten, die aktuell mit intravenös verabreichtem Pertuzumab und Trastuzumab behandelt werden, können zu einer Behandlung mit Phesgo wechseln.
Ein Wechsel von der intravenösen Behandlung mit Pertuzumab und Trastuzumab zu Phesgo (oder umgekehrt) wurde in der Studie MO40628 untersucht (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Dosierung

Patienten, die mit Phesgo behandelt werden, müssen einen HER2-positiven Tumorstatus haben, immunohistochemisch (IHC) definiert durch einen Wert von 3+ und/oder eine *In-situ*-Hybridisierung (ISH) mit einem Verhältnis von ≥ 2 der mit einem validierten Test ermittelt wurde.

Um genaue und reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, müssen die Tests in einem spezialisierten Labor durchgeführt werden, in dem eine Validierung der Testmethoden sichergestellt werden kann. Die vollständige Anleitung zur Durchführung und Auswertung des Tests ist den Packungsbeilagen der validierten HER2-Tests zu entnehmen.

Dosierungsempfehlungen für Phesgo bei frühem und metastasiertem Brustkrebs sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Empfohlene Dosierung und Verabreichung von Phesgo

	Dosierung (unabhängig vom Körpergewicht)	Ungefähre Dauer der subkutanen Injektion	Beobachtungszeit[a, b]
Initialdosis	1 200 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	8 Minuten	30 Minuten
Erhaltungsdosis (alle 3 Wochen)	600 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	5 Minuten	15 Minuten

[a]Die Patienten müssen auf injektionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen überwacht werden
[b]Die Beobachtung sollte nach Verabreichung von Phesgo beginnen und vor jeder nachfolgenden Anwendung einer Chemotherapie abgeschlossen sein

Bei Patienten, die ein Taxan erhalten, ist Phesgo vor dem Taxan zu verabreichen.

Wenn Docetaxel zusammen mit Phesgo verabreicht wird, kann mit einer Docetaxel-Dosis von 75 mg/m² begonnen und diese nachfolgend bis auf 100 mg/m² gesteigert werden, abhängig vom ausgewählten Schema und der Verträglichkeit der Initialdosis. Alternativ kann Docetaxel ab Behandlungsbeginn mit einer Dosis von 100 mg/m² alle 3 Wochen verabreicht werden, ebenfalls abhängig vom ausgewählten Schema. Wird ein carboplatinbasiertes Schema angewendet, beträgt die empfohlene Dosis von Docetaxel durchgängig 75 mg/m² (keine Dosissteigerung). Wenn im adjuvanten Setting eine Verabreichung zusammen mit Phesgo erfolgt, beträgt die empfohlene Dosis von Paclitaxel 80 mg/m² einmal wöchentlich über 12 wöchentliche Zyklen.

Bei Patienten, die eine anthrazyklinbasierte Therapie erhalten, ist Phesgo nach Abschluss der vollständigen Anthrazyklintherapie zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4).

Metastasierter Brustkrebs

Phesgo ist in Kombination mit Docetaxel zu verabreichen. Die Behandlung mit Phesgo kann bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht beherrschbarer Toxizität weitergeführt werden, auch wenn die Gabe von Docetaxel beendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Brustkrebs im Frühstadium

Im neoadjuvanten Setting ist Phesgo über 3 bis 6 Zyklen in Kombination mit Chemotherapie als Teil eines vollständigen Behandlungsschemas des frühen Brustkrebses zu verabreichen (siehe Abschnitt 5.1).

Im adjuvanten Setting ist Phesgo für insgesamt ein Jahr (bis zu 18 Zyklen oder bis zum Rezidiv oder bis zum Auftreten nicht beherrschbarer Toxizität, je nachdem, was zuerst eintritt) als Teil eines vollständigen Behandlungsschemas bei Brustkrebs im Frühstadium, unabhängig vom Zeitpunkt der Operation, zu verabreichen. Die Behandlung sollte eine anthrazyklin- und/oder eine taxanbasierte Standardchemotherapie einschließen. Phesgo ist an Tag 1 des ersten taxanhaltigen Zyklus zu starten und sollte auch dann weitergeführt werden, wenn die Chemotherapie beendet wird.

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn der Zeitraum zwischen zwei aufeinanderfolgenden Injektionen:

- weniger als 6 Wochen beträgt, ist die Erhaltungsdosis von Phesgo 600 mg/600 mg sobald wie möglich zu verabreichen. Anschließend das 3-wöchentliche Schema fortsetzen.
- 6 Wochen oder mehr beträgt, ist erneut eine Initialdosis von Phesgo 1 200 mg/600 mg zu verabreichen, gefolgt von der Erhaltungsdosis von Phesgo 600 mg/600 mg alle 3 Wochen.

Dosierungsanpassungen

Eine Dosisreduktion von Phesgo wird nicht empfohlen. Ein Absetzen der Behandlung mit Phesgo kann nach Ermessen des Arztes erforderlich sein.

Patienten können die Therapie bei Auftreten einer reversiblen Chemotherapie-induzierten Myelosuppression fortsetzen, sollen aber während dieser Zeit engmaschig auf Komplikationen einer Neutropenie überwacht werden.

Dosierungssanpassungen von Docetaxel und anderen Chemotherapeutika sind den entsprechenden Fachinformationen zu entnehmen.

Linksventrikuläre Dysfunktion

Phesgo ist für mindestens 3 Wochen abzusetzen, wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf eine kongestive Herzinsuffizienz hinweisen. Phesgo sollte abgesetzt werden, wenn eine symptomatische Herzinsuffizienz bestätigt wurde (siehe Abschnitt 4.4 für weitere Details).

Patienten mit metastasiertem Brustkrebs

Die Patienten sollen vor Behandlung eine linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) von ≥ 50 % aufweisen. Phesgo ist für mindestens 3 Wochen abzusetzen bei:

- Absinken der LVEF auf unter 40 %

- einer LVEF von 40 % - 45 % verbunden mit einem Absinken von ≥ 10 Prozentpunkten unter den Ausgangswert vor Behandlungsbeginn.

Die Behandlung mit Phesgo kann wieder aufgenommen werden, wenn die LVEF wieder auf > 45 % gestiegen ist oder auf 40 % - 45 % verbunden mit einer Differenz von < 10 Prozentpunkten unter die Ausgangswerte vor Behandlungsbeginn.

Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium

Die Patienten sollen vor Behandlung eine LVEF von ≥ 55 % aufweisen (≥ 50 % nach Beendigung der Anthrazyklin-Komponente der Chemotherapie, wenn zutreffend).

Phesgo ist für mindestens 3 Wochen abzusetzen bei Rückgang der LVEF auf weniger als 50 % verbunden mit einem Absinken von ≥ 10 Prozentpunkten unter die Ausgangswerte vor Behandlungsbeginn.

Die Behandlung mit Phesgo kann wieder aufgenommen werden, wenn die LVEF wieder auf ≥ 50 % gestiegen ist oder eine Differenz von < 10 Prozentpunkten unter den Ausgangswerten vor Behandlungsbeginn vorliegt.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 und < 65 Jahren wurden keine generellen Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit von Phesgo beobachtet. Bei älteren Patienten ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung von Phesgo erforderlich. Zu Patienten > 75 Jahre liegen nur begrenzte Daten vor.

Siehe Abschnitt 4.8 zur Bewertung der Sicherheit bei älteren Patienten.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsbeeinträchtigung ist keine Dosisanpassung von Phesgo erforderlich. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung können aufgrund der begrenzten verfügbaren pharmakokinetischen (PK) Daten keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Beeinträchtigung der Leber

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Phesgo wurde bei Patienten mit einer Beeinträchtigung der Leber nicht untersucht. Es ist unwahrscheinlich, dass bei Patienten mit einer Beeinträchtigung der Leber eine Dosisanpassung vorgenommen werden muss. Es werden keine spezifischen Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Phesgo bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht untersucht. Für das Anwendungsgebiet Brustkrebs gibt es in der pädiatrischen Population keinen relevanten Einsatz von Phesgo.

Wechsel der Anwendung von intravenös verabreichtem Pertuzumab und Trastuzumab zu Phesgo

- Bei Patienten, die intravenös verabreichtes Pertuzumab und Trastuzumab erhalten und deren letzte Verabreichung weniger als 6 Wochen zurückliegt, ist Phesgo als Erhaltungsdosis von 600 mg Pertuzumab/600 mg Trastuzumab anzuwenden. Die nachfolgenden Verabreichungen sind im Abstand von 3 Wochen anzuwenden.
- Bei Patienten, die intravenös verabreichtes Pertuzumab und Trastuzumab erhalten und deren letzte Verabreichung 6 Wochen oder länger zurückliegt, ist Phesgo als Initialdosis von 1 200 mg Pertuzumab/600 mg Trastuzumab, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 600 mg Pertuzumab/600 mg Trastuzumab alle 3 Wochen für nachfolgende Verabreichungen anzuwenden.

Art der Anwendung

Phesgo sollte nur als subkutane Injektion verabreicht werden. Phesgo ist nicht zur intravenösen Verabreichung vorgesehen.

Als Injektionsstelle sollte nur zwischen dem linken und dem rechten Oberschenkel abgewechselt werden. Neue Injektionen sollten mit einem Mindestabstand von 2,5 cm neben einer alten Injektionsstelle auf gesunder Haut gesetzt werden und niemals an Stellen, an denen die Haut gerötet, verletzt, empfindlich oder verhärtet ist. Die Dosis sollte nicht auf zwei Spritzen oder auf zwei Injektionsstellen aufgeteilt werden. Während der Behandlung mit Phesgo sollten andere Arzneimittel zur subkutanen Anwendung vorzugsweise an anderen Stellen injiziert werden.

Die Initialdosis und die Erhaltungsdosis sollten über 8 bzw. 5 Minuten verabreicht werden.

Zur Beobachtung von injektionsbedingten Reaktionen wird ein Zeitraum von 30 Minuten nach Abschluss der Initialdosis von Phesgo und von 15 Minuten nach Abschluss der Erhaltungsdosis empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Injektionsbedingte Reaktionen

Wenn der Patient injektionsbedingte Symptome entwickelt, kann die Injektion verlangsamt oder unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8). Behandlungen mit Sauerstoff, Beta-Agonisten, Antihistaminika, schneller intravenöser Flüssigkeitszufuhr und Antipyretika können ebenso zur Linderung der systemischen Symptome beitragen.

Überempfindlichkeitsreaktionen/Anaphylaxie

Die Injektion sollte sofort und dauerhaft abgebrochen werden, wenn der Patient eine schwere Reaktion vom Grad 4 gemäß *National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events* (NCI-CTCAE)-Kriterien (Anaphylaxie), Bronchospasmus oder ein akutes respiratorisches Distresssyndrom entwickelt (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8).

Hinweise zum Gebrauch und zur Handhabung des Arzneimittels vor der Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Linksventrikuläre Dysfunktion (inklusive kongestiver Herzinsuffizienz)

Ein Absinken der LVEF wurde bei Arzneimitteln berichtet, die die HER2-Aktivität hemmen, so auch bei Pertuzumab und Trastuzumab. Die Inzidenz symptomatischer linksventrikulärer systolischer Dysfunktion (LVD [kongestive Herzinsuffizienz]) war bei Patienten, die mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie behandelt wurden, höher als bei Patienten, die mit Trastuzumab und Chemotherapie behandelt wurden. Die Mehrzahl der Fälle symptomatischer Herzinsuffizienz, über die im adjuvanten Setting berichtet wurde, trat bei Patienten mit anthrazyklinbasierter Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8). Basierend auf Studien mit intravenös verabreichtem Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie können Patienten, die im Vorfeld Anthrazykline oder eine Strahlentherapie des Brustraums erhalten hatten, ein höheres Risiko für ein Absinken der LVEF haben.

Patienten mit schwerwiegenden Herz- oder anderen Erkrankungen in der Anamnese, ventrikulären Dysrhythmien oder Risikofaktoren für ventrikuläre Dysrhythmien in der Anamnese, wurden von der (neo-)adjuvanten EBC-Zulassungsstudie FEDERICA mit Phesgo ausgeschlossen.

Phesgo wurde bei Patienten mit folgenden Charakteristika nicht untersucht: LVEF-Werte vor der Behandlung von < 55 % (EBC) oder von < 50 % (MBC); kongestiver Herzinsuffizienz (CHF) in der Anamnese; Zustände, die die linksventrikuläre Funktion beeinträchtigen können, wie z. B. nicht kontrollierte Hypertonie, kürzlich erfolgter Myokardinfarkt, schwerwiegende behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen oder eine vorangegangene kumulative Anthrazyklin-Exposition von > 360 mg/m² mit Doxorubicin oder einem Äquivalent. Darüber hinaus wurde Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie nicht bei Patienten mit Absinken der LVEF auf < 50 % während einer vorangegangenen adjuvanten Therapie mit Trastuzumab untersucht.

Die LVEF ist vor dem Behandlungsbeginn mit Phesgo und während der Behandlung in regelmäßigen Abständen (z. B. im neoadjuvanten Setting einmal, im adjuvanten und metastasierten Setting alle 12 Wochen) zu untersuchen, um sicherzustellen, dass sie im Normalbereich liegt. Wenn die LVEF wie in Abschnitt 4.2 beschrieben gesunken ist und sich nicht verbessert hat, oder in den nachfolgenden Untersuchungen weiter gesunken ist, sollte ernsthaft erwogen werden, Phesgo abzusetzen, es sei denn, der Nutzen für den einzelnen Patienten überwiegt das Risiko.

Vor der Anwendung von Phesgo mit einem Anthrazyklin sollten Risikofaktoren für ein kardiales Ereignis sorgfältig beachtet und gegen die medizinische Notwendigkeit für den einzelnen Patienten abgewogen werden. Aufgrund der pharmakologischen Wirkungsweise der gegen HER2-gerichteten Wirkstoffe und der Anthrazykline kann ein höheres Risiko kardialer Toxizität bei gleichzeitiger Anwendung von Phesgo und Anthrazyklinen angenommen werden als bei sequenzieller Anwendung.

Die sequenzielle Anwendung von Phesgo (in Kombination mit einem Taxan) nach Behandlung mit der Doxorubicin-Komponente von zwei anthrazyklinbasierten Schemata wurde in der FEDERICA-Studie untersucht, während die sequenzielle Anwendung von intravenös verabreichtem Pertuzumab (in Kombination mit Trastuzumab und einem Taxan) nach einer Behandlung mit der Epirubicin- oder Doxorubicin-Komponente vieler anthrazyklinbasierter Schemata in den Studien APHINITY und BERENICE untersucht wurde. Zur gleichzeitigen Anwendung von intravenös verabreichtem Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und einem Anthrazyklin liegen nur begrenzt Sicherheitsdaten vor. In der TRYPHAENA-Studie wurde intravenös verabreichtes Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab gleichzeitig mit Epirubicin, als Teil des FEC(5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid)-Schemas verabreicht (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Nur Chemotherapie-naive Patienten wurden behandelt und erhielten niedrige kumulative Dosen von Epirubicin (bis zu 300 mg/m^2). In dieser Studie war die kardiale Sicherheit vergleichbar mit der von Patienten, die das gleiche Schema, allerdings mit sequenzieller Gabe von Pertuzumab, erhielten (nach FEC-Chemotherapie).

Injektionsbedingte Reaktionen/Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (IRRs)

Phesgo wurde mit injektionsbedingten Reaktionen in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Injektionsbedingte Reaktionen waren definiert als jede systemische Reaktion mit Symptomen wie Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, wahrscheinlich als Folge einer Freisetzung von Zytokinen, die innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung von Phesgo auftraten. Eine engmaschige

Überwachung des Patienten wird während und für 30 Minuten nach Verabreichung der Initialdosis sowie während und für 15 Minuten nach Verabreichung der Erhaltungsdosis von Phesgo empfohlen. Wenn eine bedeutende injektionsbedingte Reaktion auftritt, sollte die Injektion verlangsamt oder unterbrochen und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden. Die Patienten sollten untersucht und bis zum vollständigen Abklingen der Anzeichen und Symptome engmaschig überwacht werden. Bei Patienten mit schweren injektionsbedingten Reaktionen sollte ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erwogen werden. Die klinische Beurteilung sollte darauf beruhen, wie schwer die vorangegangene Reaktion und wie das Ansprechen auf die Behandlung der Nebenwirkung war (siehe Abschnitt 4.2). Tödliche Ausgänge infolge von injektionsbedingten Reaktionen wurden zwar unter Phesgo nicht beobachtet, dennoch ist Vorsicht geboten, da mit intravenös verabreichtem Pertuzumab in Kombination mit intravenös verabreichtem Trastuzumab und Chemotherapie tödliche Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion verbunden waren.

Überempfindlichkeitsreaktionen/Anaphylaxie

Die Patienten sollten engmaschig auf Überempfindlichkeitsreaktionen überwacht werden. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie und Ereignisse mit tödlichem Ausgang wurden bei Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrzahl der anaphylaktischen Reaktionen trat innerhalb der ersten 6 - 8 Behandlungszyklen auf, wenn Pertuzumab und Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie verabreicht wurden. Arzneimittel zur Behandlung solcher Reaktionen sowie eine Notfallausrüstung sollten zur unmittelbaren Anwendung zur Verfügung stehen.

Für die Anwendung außerhalb des klinischen Umfelds müssen geeignete Arzneimittel zur Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen gemäß der lokalen klinischen Standards (in Abhängigkeit von Art und Schweregrad der Reaktion z. B. Epinephrin, Beta-Agonisten, Antihistaminika und Corticosteroide) zur sofortigen Anwendung zur Verfügung stehen.

Phesgo muss bei Überempfindlichkeitsreaktionen vom Grad 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien (Anaphylaxie), Bronchospasmus oder akutem respiratorischem Distresssyndrom dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Phesgo ist bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Pertuzumab, Trastuzumab oder einen seiner sonstigen Bestandteile kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Febrile Neutropenie

Patienten, die mit Phesgo in Kombination mit einem Taxan behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für eine febrile Neutropenie.

Patienten, die mit intravenös verabreichtem Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel behandelt werden, haben im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo, Trastuzumab und Docetaxel behandelt werden, vor allem während der ersten 3 Zyklen der Behandlung ein erhöhtes Risiko für eine febrile Neutropenie (siehe Abschnitt 4.8). In der CLEOPATRA-Studie bei metastasiertem Brustkrebs war der Nadir der Neutrophilenzahl bei Patienten, die mit Pertuzumab behandelt wurden, und bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, ähnlich. Bei Patienten, die mit Pertuzumab behandelt wurden, war die höhere Inzidenz febriler Neutropenien mit einer höheren Inzidenz von Mukositis und Diarrhö assoziiert. Eine symptomatische Behandlung der Mukositis und der Diarrhö sollte in Erwägung gezogen werden. Nach Absetzen von Docetaxel wurden keine Ereignisse von febriler Neutropenie berichtet.

Diarrhö

Phesgo kann schwere Diarrhö hervorrufen. Diarrhö tritt am häufigsten während einer gleichzeitigen Therapie mit Taxanen auf. Ältere Patienten (≥ 65 Jahre) haben ein größeres Risiko für das Auftreten von Diarrhö als jüngere Patienten (< 65 Jahre). Eine Diarrhö sollte gemäß klinischer Praxis und Leitlinien behandelt werden. Eine frühe Intervention mit Loperamid, Flüssigkeit und Elektrolytersatz ist, insbesondere bei älteren Patienten und im Falle von schwerer oder länger andauernder Diarrhö, in Erwägung zu ziehen. Wenn keine Verbesserung des Zustandes des Patienten erreicht werden kann, sollte eine Unterbrechung der Behandlung mit Phesgo in Erwägung gezogen werden. Wenn die Diarrhö unter Kontrolle ist, kann die Behandlung mit Phesgo wieder aufgenommen werden.

Pulmonale Ereignisse

Über schwerwiegende pulmonale Ereignisse in Zusammenhang mit der Anwendung von Trastuzumab ist nach der Markteinführung berichtet worden. Diese Ereignisse waren gelegentlich tödlich. Zusätzlich wurden Fälle von interstitieller Lungenerkrankung, einschließlich Lungeninfiltraten, akutem respiratorischem Distresssyndrom, Pneumonie, Pneumonitis, Pleuraerguss, Atemnot, akutem Lungenödem und respiratorischer Insuffizienz berichtet. Zu den Risikofaktoren, die mit einer interstitiellen Lungenerkrankung in Zusammenhang stehen, gehört die vorherige oder gleichzeitige Behandlung mit anderen anti-neoplastischen Therapien, die bekanntermaßen mit einer interstitiellen Lungenerkrankung in Verbindung stehen, wie z. B. eine Therapie mit Taxanen, Gemcitabin, Vinorelbin und eine Strahlentherapie. Diese Ereignisse können als Teil einer infusionsbedingten Reaktion oder mit verzögertem Beginn auftreten. Für Patienten mit Ruhedyspnoe aufgrund von Komplikationen der fortgeschrittenen Krebserkrankung und Komorbiditäten kann ein erhöhtes Risiko für das Auftreten pulmonaler Ereignisse bestehen. Daher sind diese Patienten nicht mit Phesgo zu behandeln. Vorsicht ist bei Pneumonitis geboten, insbesondere bei Patienten, die gleichzeitig mit Taxanen behandelt werden.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

Dieses Arzneimittel enthält Polysorbat 20. Jede Durchstechflasche mit 15 ml Lösung enthält 6 mg Polysorbat 20. Jede Durchstechflasche mit 10 ml Lösung enthält 4 mg Polysorbat 20. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Pertuzumab

In einer Substudie der randomisierten Zulassungsstudie CLEOPATRA bei metastasiertem Brustkrebs mit 37 Patienten wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Pertuzumab und Trastuzumab oder zwischen Pertuzumab und Docetaxel beobachtet. Zusätzlich ergab die Analyse zur Populations-Pharmakokinetik keine Anzeichen für Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Pertuzumab und Trastuzumab oder zwischen Pertuzumab und Docetaxel. Das Fehlen von Arzneimittelwechselwirkungen wurde durch pharmakokinetische Daten aus den Studien NEOSPHERE und APHINITY bestätigt.

In fünf Studien wurde die Wirkung von Pertuzumab auf die Pharmakokinetik (PK) gleichzeitig verabreichter zytotoxischer Substanzen (Docetaxel, Paclitaxel, Gemcitabin, Capecitabin, Carboplatin und Erlotinib) evaluiert. Sie ergaben keine Hinweise auf pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Pertuzumab und einer dieser Substanzen. Die PK von Pertuzumab war in diesen Studien mit der in Monotherapie-Studien beobachteten vergleichbar.

Trastuzumab

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

Wirkung von Trastuzumab auf die Pharmakokinetik von anderen antineoplastischen Arzneimitteln

Daten zur PK aus den Studien BO15935 und M77004 bei Frauen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs weisen darauf hin, dass die Exposition gegenüber 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 intravenös als Initialdosis, gefolgt von 6 mg/kg 3-wöchentlich bzw. 2 mg/kg wöchentlich intravenös). Dennoch kann Trastuzumab die Gesamtexposition eines Doxorubicin-Metaboliten erhöhen (7-Desoxy-13-Dihydro-Doxorubicinon, D7D). Die biologische Aktivität von D7D und die klinische Wirkung der Erhöhung dieses Metaboliten blieben ungewiss.

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

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

Wirkung antineoplastischer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab

Ein Vergleich von simulierten Trastuzumab-Serumkonzentrationen nach Monotherapie mit Trastuzumab (4 mg/kg Initialdosis/ 2 mg/kg einmal wöchentlich intravenös) und von Serumkonzentrationen, die bei japanischen Frauen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs (Studie JP16003) beobachtet wurden, ergab keinen Hinweis darauf, dass die gleichzeitige Verabreichung von Docetaxel eine Wirkung auf die PK von Trastuzumab hat. Der Vergleich von PK-Ergebnissen aus zwei Phase-II-Studien (BO15935 und M77004) und einer Phase-III-Studie (H0648g), in denen Patienten gleichzeitig mit Trastuzumab und Paclitaxel behandelt wurden, und zwei Phase-II-Studien, in denen Trastuzumab als Monotherapie (WO16229 und MO16982) an Frauen mit HER2-positivem MBC verabreicht wurde, weist darauf hin, dass individuelle und mittlere Talspiegel der Serumkonzentration von Trastuzumab innerhalb der Studien und von Studie zu Studie variierten, eine gleichzeitige Verabreichung von Paclitaxel jedoch keine eindeutige Wirkung auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab hatte.

Ein Vergleich von Trastuzumab-PK-Daten aus der Studie M77004, in der Frauen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs gleichzeitig mit Trastuzumab, Paclitaxel und Doxorubicin behandelt wurden, mit Trastuzumab-PK-Daten aus Studien, in denen Trastuzumab als Monotherapie (Studie H0649g) oder in Kombination mit Anthrazyklinen plus Cyclophosphamid oder Paclitaxel (Studie H0648g) angewendet wurde, lässt 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 müssen während der Therapie mit Phesgo und für 7 Monate nach der Behandlung mit Phesgo eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

In tierexperimentellen Studien hat Pertuzumab eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Pertuzumab bei Schwangeren vor.

Aus tierexperimentellen Studien ist nicht bekannt, ob Trastuzumab die Reproduktionsfähigkeit beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3). Jedoch wurde nach der Markteinführung bei schwangeren Frauen, die mit Trastuzumab behandelt wurden, in Zusammenhang mit Oligohydramnien Fälle von Wachstumsstörungen der Niere und/oder Nierenfunktionsbeeinträchtigungen beim Fötus berichtet, von denen manche mit tödlich verlaufender pulmonaler Hypoplasie des Fötus einhergingen.

Auf Grundlage der oben erwähnten tierexperimentellen Studien und der Daten nach der Markteinführung sollte die Anwendung von Phesgo daher während der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus. Frauen, die schwanger werden, sollten auf die Möglichkeit einer Schädigung des Fötus hingewiesen werden. Wenn eine schwangere Frau mit Phesgo behandelt wird, oder wenn eine Patientin während der Einnahme von Phesgo oder innerhalb von 7 Monaten nach der letzten Dosis von Phesgo schwanger wird, wird eine engmaschige Überwachung durch ein multidisziplinäres Team empfohlen.

Stillzeit

Da menschliches IgG in die Muttermilch übergeht und das Potenzial zur Resorption und Schädigung des Säuglings nicht bekannt ist, sollten Frauen während einer Therapie mit Phesgo und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen.

Fertilität

Pertuzumab

Es wurden keine spezifischen tierexperimentellen Studien zur Bewertung der Wirkung von Pertuzumab auf die Fertilität durchgeführt. In Studien zur Toxizität von Pertuzumab bei Cynomolgus-Affen wurden bei wiederholter Gabe und einer Dauer von bis zu sechs Monaten keine unerwünschten Wirkungen auf die männlichen und weiblichen Reproduktionsorgane beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Trastuzumab

An Cynomolgus-Affen mit Trastuzumab durchgeführte Reproduktionsstudien ergaben keine Hinweise auf eine beeinträchtigte Fertilität bei weiblichen Cynomolgus-Affen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Phesgo hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit injektionsbedingten Reaktionen oder Schwindelgefühl (siehe Abschnitt 4.4) sollen angewiesen werden, bis zum Abklingen der Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 30 %), die bei mit Phesgo oder intravenös verabreichtem Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie behandelten Patienten berichtet wurden, waren Alopezie, Diarrhö, Übelkeit, Anämie, Asthenie und Arthralgie.

Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (*serious adverse events* - SAEs) (≥ 1 %), die bei mit Phesgo oder intravenös verabreichtem Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab behandelten Patienten berichtet wurden, waren febrile Neutropenie, Herzinsuffizienz, Pyrexie, Neutropenie, neutropenische Sepsis, verminderte Neutrophilenzahl und Pneumonie.

Das Sicherheitsprofil von Phesgo entsprach insgesamt dem bekannten Sicherheitsprofil von intravenös verabreichtem Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab. Reaktionen an der Injektionsstelle traten als zusätzliche Nebenwirkung auf (15,3 % *vs.* 0,4 %).

In der Zulassungsstudie FEDERICA waren schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zwischen dem Behandlungsarm mit Phesgo und dem Behandlungsarm mit intravenös verabreichtem Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab gleichmäßig verteilt. Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter Phesgo häufiger (≥ 5 %) als unter intravenös verabreichtem Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab berichtet: Alopezie 79 % *vs.* 73 %, Myalgie 27 % *vs.* 20,6 % und Dyspnoe 12,1 % *vs.* 6 %.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab wurde in den Zulassungsstudien CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY und FEDERICA bei 3 834 Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs untersucht. Sie war in den Studien im Allgemeinen konsistent, jedoch variierten die Inzidenz und die häufigsten Nebenwirkungen abhängig davon, ob Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab mit oder ohne gleichzeitig angewendete antineoplastische Arzneimittel verabreicht wurde.

In Tabelle 2 sind in der ersten Spalte die Nebenwirkungen aufgeführt, die in Zusammenhang mit der Anwendung von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie in den nachfolgend genannten klinischen Zulassungsstudien (n = 3 834) und nach der Markteinführung berichtet wurden. Da Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie angewendet wird, ist es schwierig, den kausalen Zusammenhang zwischen einer Nebenwirkung und einem bestimmten Arzneimittel mit Sicherheit herzustellen. In den letzten beiden Spalten sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die von Patienten im Behandlungsarm mit Phesgo in der Studie FEDERICA (n = 243) berichtet wurden, in der Phesgo mit Chemotherapie und als Monotherapie verabreicht wurde.

- CLEOPATRA, in der Patienten mit metastasiertem Brustkrebs Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel erhielten (n = 453)
- NEOSPHERE (n = 309) und TRYPHAENA (n = 218), in denen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs neoadjuvant Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie erhielten
- APHINITY, in der Patienten mit frühem Brustkrebs adjuvant Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und einer anthrazyklinbasierten oder nicht anthrazyklinbasierten, taxanhaltigen Chemotherapie erhielten (n = 2 364)
- FEDERICA, in der Patienten mit frühem Brustkrebs Phesgo (n = 243) oder intravenös verabreichtes Pertuzumab und Trastuzumab (n = 247) zunächst in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvante Phase) und anschließend als Monotherapie (adjuvante Phase) verabreicht wurde.

Diese Nebenwirkungen sind nachfolgend gemäß MedDRA nach Systemorganklasse und den folgenden Häufigkeitskategorien aufgelistet:

- 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 auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe und Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2: Zusammenfassung der Nebenwirkungen bei Patienten, die in klinischen Zulassungsstudien mit Pertuzumab und Trastuzumab behandelt wurden^, ^^, und die nach der Markteinführung berichtet wurden†

	n = 3 834^	n = 243^^	
	Pertuzumab + Trastuzumab	Phesgo mit Chemotherapie	Phesgo als Monotherapie
Nebenwirkung (Bevorzugter Begriff nach MedDRA) Systemorganklasse	Häufigkeitskategorie	Häufigkeitskategorie	Häufigkeitskategorie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Neutropenie	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig
Anämie	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig
Febrile Neutropenie*	Sehr häufig	Häufig	Nicht bekannt
Leukopenie	Sehr häufig	Häufig	Häufig
Herzerkrankungen			
Linksventrikuläre Dysfunktion**	Häufig	Gelegentlich	Gelegentlich
Herzinsuffizienz**	Häufig	Gelegentlich	Häufig
Augenerkrankungen			
Tränensekretion verstärkt	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			

	n = 3 834^	n = 243^^	
	Pertuzumab + Trastuzumab	Phesgo mit Chemotherapie	Phesgo als Monotherapie
Diarrhö	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Übelkeit	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig
Erbrechen	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig
Stomatitis	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig
Obstipation	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig
Dyspepsie	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig
Abdominalschmerz	Sehr häufig	Häufig	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ermüdung	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig
Schleimhautentzündung	Sehr häufig	Sehr häufig	Gelegentlich
Asthenie	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Fieber	Sehr häufig	Häufig	Häufig
Ödem peripher	Sehr häufig	Häufig	Häufig
Reaktion an der Injektionsstelle°°°	Sehr häufig	Häufig	Sehr häufig
Erkrankungen des Immunsystems			
Überempfindlichkeit*°	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Arzneimittelüberempfindlichkeit*°	Häufig	Gelegentlich	Gelegentlich
Anaphylaktische Reaktion*°	Gelegentlich	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Zytokin-Freisetzungssyndrom°	Selten	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Nasopharyngitis	Sehr häufig	Häufig	Häufig
Infektion der oberen Atemwege	Häufig	Häufig	Häufig
Paronychie	Häufig	Häufig	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Appetit vermindert	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig
Tumorlysesyndrom†	Selten	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Arthralgie	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Myalgie	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig
Schmerz in einer Extremität	Sehr häufig	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems			
Dysgeusie	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig
Kopfschmerzen	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig
Periphere sensorische Neuropathie	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig
Periphere Neuropathie	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig
Schwindelgefühl	Sehr häufig	Häufig	Häufig
Parästhesie	Sehr häufig	Häufig	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen			
Schlaflosigkeit	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Epistaxis	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig
Husten	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig
Atemnot	Sehr häufig	Häufig	Häufig
Interstitielle Lungenerkrankung°°	Gelegentlich	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Alopezie	Sehr häufig	Sehr häufig	Gelegentlich
Ausschlag	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig
Trockene Haut	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig
Nagelerkrankung	Sehr häufig	Häufig	Häufig
Pruritus	Sehr häufig	Häufig	Häufig
Gefäßerkrankungen			
Hitzewallung	Sehr häufig	Häufig	Sehr häufig

^ Zeigt gepoolte Daten aus der Gesamtbehandlungszeit in CLEOPATRA (Datenschnitt 11. Februar 2014; mediane Anzahl an Zyklen mit Pertuzumab betrug 24), aus dem neoadjuvanten Behandlungszeitraum in NEOSPHERE (mediane Anzahl an Zyklen mit Pertuzumab betrug über alle Behandlungsarme 4) und TRYPHAENA (mediane Anzahl an Zyklen mit Pertuzumab betrug über alle Behandlungsarme 3 – 6), aus dem Behandlungszeitraum in APHINITY (mediane Anzahl an Zyklen mit Pertuzumab betrug 18) sowie aus der Gesamtbehandlungszeit in FEDERICA (mediane Anzahl an Zyklen mit Phesgo betrug 18)
^^ Zeigt die Daten für Phesgo aus der Gesamtbehandlungszeit in FEDERICA (mediane Anzahl an Zyklen mit Phesgo betrug 18)
* Nebenwirkungen mit tödlichem Ausgang wurden berichtet.
** Für die Gesamtbehandlungszeit in allen 5 Studien (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY, FEDERICA). Die Inzidenzen von linksventrikulärer Dysfunktion und kongestiver Herzinsuffizienz stellen die in den jeweiligen Studien berichteten MedDRA *Preferred Terms* dar.
° Die am häufigsten genannten Begriffe im Rahmen der medizinischen Konzepte „Anaphylaktische Reaktion" und „Injektionsbedingte Reaktionen/Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion", werden im Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen" näher beschrieben.
°° In der Studie FEDERICA wurden keine Ereignisse von interstitieller Lungenerkrankung berichtet, diese Ereignisse wurden jedoch unter Trastuzumab beobachtet.
°°° Ausschließlich unter Phesgo beobachtet (in Zusammenhang mit subkutaner Anwendung). Die in der adjuvanten Phase beobachtete größere Häufigkeit steht in Zusammenhang mit einer längeren Behandlungsdauer bei Gabe von Phesgo als Monotherapie.
† Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung unter i.v. verabreichtem Pertuzumab und Trastuzumab berichtet wurden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Linksventrikuläre Dysfunktion (LVD)

Phesgo

In der Zulassungsstudie FEDERICA lag die Inzidenz einer symptomatischen Herzinsuffizienz (*New York Heart Association* [NYHA]-Klasse III oder IV) mit einem Absinken der LVEF von mindestens 10 Prozentpunkten gegenüber dem Ausgangswert und auf < 50 % in der neoadjuvanten Phase (bei gleichzeitiger Verabreichung mit Chemotherapie) bei 0,4 % der mit Phesgo behandelten Patienten im Vergleich zu 0 % der mit intravenös verabreichtem Pertuzumab und Trastuzumab behandelten Patienten. Von den Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz hatte sich keiner der mit Phesgo behandelten Patienten am Tag des Datenschnitts erholt und bei einem Patienten wurde die Behandlung mit Phesgo wegen symptomatischem kardialem Versagen abgebrochen. Die Inzidenzen einer symptomatischen Herzinsuffizienz mit einem Absinken der LVEF um mindestens 10 Prozentpunkte gegenüber dem Ausgangswert und auf < 50 % waren in der adjuvanten Phase (bei alleiniger Gabe von Phesgo) und der Nachbeobachtungsphase ähnlich. Ein asymptomatisches oder schwach symptomatisches (NYHA-Klasse II) Absinken der LVEF von mindestens 10 Prozentpunkten gegenüber dem Ausgangswert und auf < 50 % (bestätigt durch sekundäre LVEF) wurde in der neoadjuvanten Phase bei keinem der mit Phesgo behandelten Patienten und bei 0,4 % der mit intravenös verabreichtem Pertuzumab und Trastuzumab behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Während der adjuvanten Phase gab es in den beiden Armen keine Berichte über ein asymptomatisches oder schwach symptomatisches (NYHA-Klasse II) Absinken der LVEF um mindestens 10 Prozentpunkte gegenüber dem Ausgangswert und auf < 50 % (bestätigt durch sekundäre LVEF). In der Nachbeobachtungsphase kam es bei 1,6 % der mit Phesgo behandelten Patienten und 3,6 % der mit intravenös verabreichtem Pertuzumab und Trastuzumab behandelten Patienten zu dieser Art von kardialem Ereignis.

Intravenös verabreichtes Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie

In der Zulassungsstudie CLEOPATRA war die Inzidenz von LVD während der Behandlung in der mit Placebo behandelten Gruppe höher als in der mit Pertuzumab behandelten Gruppe (8,6 % bzw. 6,6 %). Die Inzidenz symptomatischer LVD war in der mit Pertuzumab behandelten Gruppe ebenfalls niedriger (1,8 % in der mit Placebo behandelten Gruppe gegenüber 1,5 % in der mit Pertuzumab behandelten Gruppe) (siehe Abschnitt 4.4).

In der neoadjuvanten NEOSPHERE-Studie, in der die Patienten vier Zyklen Pertuzumab als neoadjuvante Behandlung erhielten, war die Inzidenz von LVD (während des gesamten Behandlungszeitraums) in der mit Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel behandelten Gruppe höher (7,5 %) als in der mit Trastuzumab und Docetaxel behandelten Gruppe (1,9 %). In der mit Pertuzumab und Trastuzumab behandelten Gruppe gab es einen Fall von symptomatischer LVD.

In der neoadjuvanten TRYPHAENA-Studie betrug die Inzidenz von LVD (während des gesamten Behandlungszeitraums) in der mit Pertuzumab plus Trastuzumab und FEC (5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid) gefolgt von Pertuzumab plus Trastuzumab und Docetaxel behandelten Gruppe 8,3 %, in der nach FEC mit Pertuzumab plus Trastuzumab und Docetaxel behandelten Gruppe 9,3 % und in der mit Pertuzumab in Kombination mit TCH (Docetaxel, Carboplatin und Trastuzumab) behandelten Gruppe 6,6 %. Die Inzidenz symptomatischer LVD (kongestive Herzinsuffizienz) betrug 1,3 % in der nach FEC mit Pertuzumab plus Trastuzumab und Docetaxel behandelten Gruppe (ausgenommen eine Patientin, bei der es während der FEC-Behandlung zu symptomatischer LVD kam, bevor sie Pertuzumab plus Trastuzumab und Docetaxel erhielt) und ebenfalls 1,3 % in der mit Pertuzumab in Kombination mit TCH behandelten Gruppe. Bei keinem Patienten in der mit Pertuzumab plus Trastuzumab und FEC gefolgt von Pertuzumab plus Trastuzumab und Docetaxel behandelten Gruppe trat eine symptomatische LVD auf.

In der neoadjuvanten Phase der Studie BERENICE betrug die Inzidenz von NYHA-Klasse III/IV symptomatischer LVD (kongestive Herzinsuffizienz gemäß NCI-CTCAE-Kriterien v4) 1,5 % in der Gruppe, die mit dosisintensiviertem Doxorubicin und Cyclophosphamid (AC) gefolgt von Pertuzumab plus Trastuzumab und Paclitaxel behandelt wurde. Bei keinem der Patienten (0 %) aus der Gruppe, die mit FEC, gefolgt von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel behandelt wurde, trat eine symptomati-

sche LVD auf. Die Inzidenz asymptomatischer LVD (Abnahme der Auswurffraktion gemäß NCI-CTCAE-Kriterien v4) lag bei 7 % in der Gruppe, die dosisintensiviertes AC gefolgt von Pertuzumab plus Trastuzumab und Paclitaxel erhielt, und 3,5 % in der Gruppe, die FEC gefolgt von Pertuzumab plus Trastuzumab und Docetaxel erhielt.

In der APHINITY-Studie betrug die Inzidenz von symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III oder IV) mit einem LVEF-Rückgang von mindestens 10 Prozentpunkten gegenüber dem Ausgangswert und auf < 50 % weniger als 1 % (0,6 % der mit Pertuzumab behandelten Patienten *vs.* 0,3 % der mit Placebo behandelten Patienten). Von den Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz hatten sich 46,7 % der mit Pertuzumab behandelten Patienten und 57,1 % der mit Placebo behandelten Patienten zum Datenschnitt erholt (definiert als 2 aufeinanderfolgende LVEF Messungen über 50 %). Die Mehrzahl der Ereignisse wurde in der mit Anthrazyklin behandelten Patientengruppe berichtet. Ein asymptomatisches oder schwach symptomatisches (NYHA-Klasse II) Absinken der LVEF von mindestens 10 Prozentpunkten gegenüber dem Ausgangswert und auf < 50 % wurde bei 2,7 % der mit Pertuzumab behandelten Patienten und bei 2,8 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet, von denen sich zum Datenschnitt 79,7 % der mit Pertuzumab behandelten und 80,6 % der mit Placebo behandelten Patienten erholt hatten.

Injektionsbedingte Reaktionen und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Phesgo

In der Zulassungsstudie FEDERICA war eine Injektionsbedingte Reaktion/Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion definiert als jede systemische Reaktion, die innerhalb von 24 Stunden nach Verabreichung von Phesgo oder von intravenös verabreichtem Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab berichtet wurde (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Injektionsbedingte Reaktionen wurden in der neoadjuvanten Phase bei 0,4 % der mit Phesgo behandelten Patienten berichtet und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bei 10,7 % der mit intravenös verabreichtem Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab behandelten Patienten. In der adjuvanten Phase wurden keine injektionsbedingten Reaktionen von den mit Phesgo behandelten Patienten berichtet, und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion wurden von 1,6 % der mit intravenös verabreichtem Pertuzumab und Trastuzumab behandelten Patienten berichtet. Die meisten systemischen injektionsbedingte Reaktionen/Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, die bei Phesgo oder intravenös verabreichtem Pertuzumab und Trastuzumab beobachtet wurden, waren Schüttelfrost, Übelkeit oder Erbrechen.

Reaktionen an der Injektionsstelle, definiert als jede lokale Reaktion innerhalb von 24 Stunden nach Verabreichung von Phesgo, wurden in der neoadjuvanten Phase bei 6,9 % und in der adjuvanten Phase bei 12,9 % der mit Phesgo behandelten Patienten berichtet und waren alle Ereignisse vom Grad 1 oder 2. Die meisten der lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle, die bei Phesgo beobachtet wurden, waren entweder Schmerzen an der Injektionsstelle oder Erythem an der Injektionsstelle.

Intravenös verabreichtes Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie

Eine verabreichungsbedingte Reaktion war in den Zulassungsstudien definiert als jedes Ereignis, das als Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion, akute Infusionsreaktion oder Zytokin-Freisetzungs-Syndrom berichtet wurde und das während einer Infusion oder am Tag der Infusion auftrat. In der Zulassungsstudie CLEOPATRA wurde die Initialdosis von Pertuzumab am Tag vor der Anwendung von Trastuzumab und Docetaxel verabreicht, damit mit Pertuzumab assoziierte Nebenwirkungen untersucht werden konnten. Am ersten Tag, an dem nur Pertuzumab verabreicht wurde, lag die Gesamthäufigkeit von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion in der mit Placebo behandelten Gruppe bei 9,8 % und in der mit Pertuzumab behandelten Gruppe bei 13,2 %. Hierbei war die Mehrzahl der Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion leicht oder mäßig. Die häufigsten Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (≥ 1 %) in der mit Pertuzumab behandelten Gruppe waren Fieber, Schüttelfrost, Fatigue, Kopfschmerzen, Asthenie, Überempfindlichkeit und Erbrechen.

Während des zweiten Zyklus, bei dem alle Arzneimittel am selben Tag verabreicht wurden, waren die häufigsten Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (≥ 1 %) in der mit Pertuzumab behandelten Gruppe Fatigue, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Dysgeusie, Überempfindlichkeit, Myalgie und Erbrechen (siehe Abschnitt 4.4).

In Studien mit neoadjuvantem und adjuvantem Setting wurde Pertuzumab am selben Tag verabreicht wie die anderen Studienbehandlungen. Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion traten bei 18,6 % - 25 % der Patienten am ersten Tag der Pertuzumab-Gabe (in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie) auf. Art und Schweregrad der Ereignisse stimmten mit jenen überein, die in der CLEOPATRA-Studie beobachtet wurden; dabei handelte es sich meist um leichte oder mäßig schwere Reaktionen.

Überempfindlichkeitsreaktionen/Anaphylaxie

Phesgo

In der Zulassungsstudie FEDERICA betrug die Gesamthäufigkeit der in Zusammenhang mit der gegen HER2 gerichteten Therapie berichteten Überempfindlichkeits-/Anaphylaxie-Ereignisse bei den mit Phesgo behandelten Patienten 1,2 % *vs.* 0,8 % bei den mit intravenös verabreichtem Pertuzumab und Trastuzumab behandelten Patienten. Keines der Ereignisse war vom Grad 3 - 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien (Version 4.0) (siehe Abschnitt 4.4). Bei einem Patienten trat eine Überempfindlichkeitsreaktion/Anaphylaxie während oder unmittelbar nach der Verabreichung von Phesgo im ersten Zyklus auf, was zum Abbruch der Therapie führte (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Während der neoadjuvanten Phase trat eine Arzneimittelüberempfindlichkeit bei 0,4 % der mit Phesgo behandelten Patienten und 0,4 % der mit intravenös verabreichtem Pertuzumab und Trastuzumab behandelten Patienten auf. Während der adjuvanten Phase kam es bei 0,4 % der mit Phesgo behandelten Patienten zu einer Arzneimittelüberempfindlichkeit, und bei keinem der mit intrave-

nös verabreichtem Pertuzumab und Trastuzumab behandelten Patienten trat eine Überempfindlichkeit oder Arzneimittelüberempfindlichkeit auf.

Intravenös verabreichtes Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie

In der Zulassungsstudie CLEOPATRA mit Patienten mit metastasiertem Brustkrebs lag die Gesamthäufigkeit der vom Prüfarzt berichteten Überempfindlichkeits-/Anaphylaxie-Ereignisse während des gesamten Behandlungszeitraums bei den mit Placebo behandelten Patienten bei 9,3 % und bei den mit Pertuzumab behandelten Patienten bei 11,3 %. Davon waren 2,5 % bzw. 2 % vom Grad 3 - 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien. Insgesamt kam es in der mit Placebo behandelten Gruppe bei 2 Patienten und in der mit Pertuzumab behandelten Gruppe bei 4 Patienten zu einem vom Prüfarzt als Anaphylaxie beschriebenen Ereignis (siehe Abschnitt 4.4).

Insgesamt war die Mehrzahl der Überempfindlichkeitsreaktionen von leichtem oder mäßigem Schweregrad und klang nach Behandlung wieder ab. Auf der Basis der Anpassungen in Bezug auf die Behandlung in den Studien wurden die meisten Reaktionen als eine Folge der Docetaxel-Infusionen bewertet.

In den Studien im neoadjuvanten und adjuvanten Setting stimmten die Überempfindlichkeits-/Anaphylaxie-Ereignisse mit jenen in der CLEOPATRA-Studie überein. In der NEOSPHERE-Studie kam es bei zwei Patienten in der mit Pertuzumab und Docetaxel behandelten Gruppe zur Anaphylaxie. In der TRYPHAENA-Studie und der APHINITY-Studie war die Gesamthäufigkeit von Überempfindlichkeit/Anaphylaxie in der mit Pertuzumab und TCH behandelten Gruppe am höchsten (13,2 % bzw. 7,6 %). Davon waren 2,6 % bzw. 1,3 % der Ereignisse vom Grad 3 - 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien.

Febrile Neutropenie

Phesgo

In der Zulassungsstudie FEDERICA trat febrile Neutropenie (Grad 3 oder 4) in der neoadjuvanten Phase bei 6,6 % der mit Phesgo und bei 5,6 % der mit intravenös verabreichtem Pertuzumab und Trastuzumab behandelten Patienten auf. Während der adjuvanten Phase traten keine Ereignisse von febriler Neutropenie (Grad 3 oder 4) auf.

Wie in den Zulassungsstudien zu intravenös verabreichtem Pertuzumab und Trastuzumab wurde bei den mit intravenös verabreichtem Pertuzumab und Trastuzumab behandelten asiatischen Patienten in der neoadjuvanten Phase eine höhere Inzidenz febriler Neutropenie (Grad 3 oder 4) beobachtet (13 %). Ähnlich war auch die Inzidenz febriler Neutropenie bei den mit Phesgo behandelten asiatischen Patienten höher (13,7 %). Während der adjuvanten Phase wurden in keinem der Arme Ereignisse von febriler Neutropenie (Grad 3 oder 4) beobachtet.

Intravenös verabreichtes Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie

In der Zulassungsstudie CLEOPATRA kam es bei der Mehrzahl der Patienten beider Behandlungsgruppen zu mindestens einem Ereignis von Leukopenie (bei 63 % der mit Pertuzumab behandelten Patienten und bei 58,3 % der mit Placebo behandelten Patienten), wovon die meisten Neutropenie-Ereignisse waren (siehe Abschnitt 4.4). Eine febrile Neutropenie trat bei 13,7 % der mit Pertuzumab behandelten Patienten und bei 7,6 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. In beiden Behandlungsgruppen war der Anteil der Patienten, bei denen eine febrile Neutropenie auftrat, im ersten Therapiezyklus am höchsten und nahm danach stetig ab. Bei asiatischen Patienten wurde im Vergleich zu Patienten anderer Bevölkerungsgruppen und anderer geographischer Regionen in beiden Behandlungsgruppen eine erhöhte Inzidenz febriler Neutropenie beobachtet. Bei asiatischen Patienten war die Inzidenz febriler Neutropenie in der mit Pertuzumab behandelten Gruppe (25,8 %) höher als in der mit Placebo behandelten Gruppe (11,3 %).

In der NEOSPHERE-Studie trat bei 8,4 % der neoadjuvant mit Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel behandelten Patienten febrile Neutropenie auf im Vergleich zu 7,5 % der mit Trastuzumab und Docetaxel behandelten Patienten. In der TRYPHAENA-Studie trat febrile Neutropenie bei 17,1 % der neoadjuvant mit Pertuzumab + TCH behandelten Patienten auf und bei 9,3 % der mit FEC gefolgt von neoadjuvant mit Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel behandelten Patienten. In der TRYPHAENA-Studie war die Häufigkeit von febriler Neutropenie bei Patienten, die sechs Zyklen Pertuzumab erhielten, höher als bei Patienten, die drei Zyklen Pertuzumab erhielten, unabhängig von der verabreichten Chemotherapie. Wie in der CLEOPATRA-Studie wurde in beiden neoadjuvanten Studien bei asiatischen Patienten im Vergleich zu anderen Patienten eine höhere Inzidenz von Neutropenie und febriler Neutropenie beobachtet. In der NEOSPHERE-Studie trat bei 8,3 % der neoadjuvant mit Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel behandelten asiatischen Patienten febrile Neutropenie auf im Vergleich zu 4 % der neoadjuvant mit Trastuzumab und Docetaxel behandelten asiatischen Patienten.

In der APHINITY-Studie trat eine febrile Neutropenie bei 12,1 % der mit Pertuzumab behandelten Patienten und bei 11,1 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. Wie in den Studien CLEOPATRA, TRYPHAENA und NEOSPHERE wurde eine höhere Inzidenz febriler Neutropenien bei mit Pertuzumab behandelten asiatischen Patienten im Vergleich zu anderen Bevölkerungsgruppen in der APHINITY-Studie beobachtet (15,9 % der mit Pertuzumab behandelten Patienten und 9,9 % der mit Placebo behandelten Patienten).

Diarrhö

Phesgo

In der Zulassungsstudie FEDERICA trat Diarrhö in der neoadjuvanten Phase bei 60,5 % der mit Phesgo und bei 54,8 % der mit intravenös verabreichtem Pertuzumab und Trastuzumab behandelten Patienten auf. Eine Diarrhö vom Grad ≥ 3 wurde bei 6,6 % der Pa-

tienten im Behandlungsarm mit Phesgo und bei 4 % der Patienten im Behandlungsarm mit intravenös verabreichtem Pertuzumab und Trastuzumab berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Während der adjuvanten Phase trat Diarrhö bei 17,7 % der mit Phesgo behandelten Patienten und bei 20,6 % der mit intravenös verabreichtem Pertuzumab und Trastuzumab behandelten Patienten auf. Eine Grad ≥ 3 Diarrhö wurde bei 0 % der Patienten im Behandlungsarm mit Phesgo und bei 1,2 % der Patienten im Behandlungsarm mit intravenös verabreichtem Pertuzumab und Trastuzumab berichtet.

Intravenös verabreichtes Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie

In der Zulassungsstudie CLEOPATRA bei metastasiertem Brustkrebs kam es bei 68,4 % der mit Pertuzumab behandelten Patienten und bei 48,7 % der mit Placebo behandelten Patienten zu Diarrhö (siehe Abschnitt 4.4). Die meisten Ereignisse waren von leichtem bis mäßigem Schweregrad und traten in den ersten Behandlungszyklen auf. Die Inzidenz von Diarrhö vom Grad 3 - 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien betrug bei den mit Pertuzumab behandelten Patienten 9,3 % im Vergleich zu 5,1 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. Die mediane Dauer der längsten Episode betrug bei den mit Pertuzumab behandelten Patienten 18 Tage und bei den mit Placebo behandelten Patienten 8 Tage. Ereignisse von Diarrhö sprachen gut auf eine proaktive Behandlung mit Antidiarrhoika an.

In der NEOSPHERE-Studie trat bei 45,8 % der neoadjuvant mit Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel behandelten Patienten Diarrhö auf im Vergleich zu 33,6 % der mit Trastuzumab und Docetaxel behandelten Patienten. In der TRYPHAENA-Studie trat Diarrhö bei 72,3 % der neoadjuvant mit Pertuzumab + TCH behandelten Patienten auf und bei 61,4 % der mit FEC gefolgt von neoadjuvant mit Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel behandelten Patienten. In beiden Studien waren die meisten Ereignisse leicht bis mäßig.

In der APHINITY-Studie wurde eine höhere Inzidenz von Diarrhö im mit Pertuzumab behandelten Arm (71,2 %) verglichen mit dem Placebo-Arm (45,2 %) festgestellt. Diarrhö Grad ≥ 3 wurde bei 9,8 % der Patienten im Pertuzumab-Arm *vs.* 3,7 % im Placebo-Arm berichtet. Die Mehrzahl der berichteten Ereignisse war vom Grad 1 oder 2. Die höchste Inzidenz von Diarrhö (alle Grade) wurde während des Zeitraums mit zielgerichteter Therapie + Taxan-Chemotherapie (61,4 % der Patienten im Pertuzumab-Arm *vs.* 33,8 % der Patienten im Placebo-Arm) berichtet. Die Inzidenz von Diarrhö war nach Ende der Chemotherapie viel geringer und betraf 18,1 % der Patienten im Pertuzumab-Arm *vs.* 9,2 % der Patienten im Placebo-Arm im Zeitraum der zielgerichteten Therapie nach Ende der Chemotherapie.

Ausschlag

Phesgo

In der Zulassungsstudie FEDERICA trat Ausschlag in der neoadjuvanten Phase bei 10,7 % der mit Phesgo behandelten Patienten und bei 15,5 % der mit intravenös verabreichtem Pertuzumab und Trastuzumab behandelten Patienten auf. Während der adjuvanten Phase trat Ausschlag bei 8,2 % der mit Phesgo behandelten Patienten und bei 8,7 % der mit intravenös verabreichtem Pertuzumab und Trastuzumab behandelten Patienten auf. Die Mehrzahl der Ereignisse von Ausschlag war vom Grad 1 oder 2.

Intravenös verabreichtes Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie

In der Zulassungsstudie CLEOPATRA bei metastasiertem Brustkrebs traten bei 51,7 % der mit Pertuzumab behandelten Patienten Ausschläge auf im Vergleich zu 38,9 % der mit Placebo behandelten Patienten. Die meisten Fälle waren vom Schweregrad 1 oder 2, traten während der ersten 2 Zyklen auf und sprachen auf eine Standardbehandlung wie z. B. eine topische oder orale Akne-Behandlung an.

In der NEOSPHERE-Studie traten bei 40,2 % der neoadjuvant mit Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel behandelten Patienten Ausschläge auf im Vergleich zu 29 % der mit Trastuzumab und Docetaxel behandelten Patienten. In der TRYPHAENA-Studie traten Ausschläge bei 36,8 % der neoadjuvant mit Pertuzumab + TCH behandelten Patienten und bei 20 % der mit FEC gefolgt von neoadjuvant mit Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel behandelten Patienten auf. Die Inzidenz von Ausschlägen bei Patienten, die sechs Zyklen Pertuzumab erhielten, war höher als bei Patienten, die drei Zyklen Pertuzumab erhielten, unabhängig von der verabreichten Chemotherapie.

In der APHINITY-Studie traten Ausschläge bei 25,8 % der Patienten im Pertuzumab-Arm *vs.* 20,3 % der Patienten im Placebo-Arm als Nebenwirkung auf. Die Mehrzahl der Ereignisse von Ausschlag war vom Grad 1 oder 2.

Laborauffälligkeiten

Phesgo

In der Zulassungsstudie FEDERICA war die Inzidenz von Neutropenie vom Grad 3 - 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien v4 zwischen den beiden Behandlungsgruppen in der neoadjuvanten Phase ausgeglichen (13,6 % bei den mit Phesgo behandelten Patienten und 13,9 % bei den mit intravenös verabreichtem Pertuzumab und Trastuzumab behandelten Patienten) und in der adjuvanten Phase signifikant geringer (0,8 % bei den mit Phesgo behandelten Patienten und 0 % bei den mit intravenös verabreichtem Pertuzumab und Trastuzumab behandelten Patienten).

Intravenös verabreichtes Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie

In der Zulassungsstudie CLEOPATRA bei metastasiertem Brustkrebs war die Inzidenz von Neutropenie vom Grad 3 - 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien v3 zwischen den beiden Behandlungsgruppen ausgeglichen (86,3 % bei den mit Pertuzumab behandelten Pa-

tienten und 86,6 % bei den mit Placebo behandelten Patienten, darunter Neutropenie vom Grad 4 bei 60,7 % bzw. 64,8 % der Patienten).

In der NEOSPHERE-Studie lag die Inzidenz von Neutropenie vom Grad 3 - 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien v3 bei Patienten, die neoadjuvant mit Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel behandelt wurden, bei 74,5 %, verglichen mit 84,5 % bei Patienten, die mit Trastuzumab und Docetaxel behandelt wurden, darunter Neutropenie vom Grad 4 bei 50,9 % bzw. 60,2 %. In der TRYPHAENA-Studie lag die Inzidenz von Neutropenie vom Grad 3 - 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien v.3 bei Patienten, die neoadjuvant mit Pertuzumab + TCH behandelt wurden, bei 85,3 % und bei Patienten, die mit FEC gefolgt von neoadjuvant Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel behandelt wurden, bei 77 %, darunter Neutropenie vom Grad 4 bei 66,7 % bzw. 59,5 %.

In der APHINITY-Studie lag die Inzidenz von Neutropenie vom Grad 3 - 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien v4 bei mit Pertuzumab, Trastuzumab und Chemotherapie behandelten Patienten bei 40,6 % verglichen mit 39,1 % bei Patienten, die mit Placebo, Trastuzumab und Chemotherapie behandelt wurden, darunter 28,3 % bzw. 26,5 % Neutropenien vom Grad 4.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht bei mit Phesgo behandelten Patienten das Potenzial für eine Immunreaktion auf Pertuzumab und Trastuzumab.

In der FEDERICA-Studie betrug die Inzidenz behandlungsbedingter Anti-Pertuzumab- und Anti-Trastuzumab-Antikörper bei mit intravenös verabreichtem Pertuzumab und Trastuzumab behandelten Patienten 10,6 % (26/245) bzw. 0,4 % (1/245). Von den Patienten, die positiv auf Anti-Pertuzumab-Antikörper getestet wurden, wurden bei drei Patienten neutralisierende Anti-Pertuzumab-Antikörper festgestellt.

Die Inzidenz behandlungsbedingter Anti-Pertuzumab-, Anti-Trastuzumab- und Anti-Vorhyaluronidase alfa-Antikörper lag bei mit Phesgo behandelten Patienten bei 12,9 % (31/241), 2,1 % (5/241) bzw. 6,3 % (15/238). Von diesen Patienten wurden bei zwei Patienten neutralisierende Anti-Pertuzumab-Antikörper und bei einem Patienten neutralisierende Anti-Trastuzumab-Antikörper nachgewiesen.
Die klinische Relevanz der Entwicklung von Anti-Pertuzumab-, Anti-Trastuzumab- oder Anti-Vorhyaluronidase-alfa-Antikörpern nach der Behandlung mit Phesgo ist nicht bekannt.

Wechsel der Behandlung von intravenös verabreichtem Pertuzumab und Trastuzumab zu Phesgo (oder umgekehrt)

In der Studie MO40628 wurde die Sicherheit in Bezug auf einen Wechsel von intravenös verabreichtem Pertuzumab und Trastuzumab zu Phesgo subkutan (Arm A) und umgekehrt (Arm B) untersucht, mit dem primären Ziel, die Patientenpräferenz für Phesgo zu bewerten (siehe Abschnitt 5.1 für Details zum Studiendesign).

Bei den Patienten in Arm A betrug die Inzidenz unerwünschter Ereignisse während der Zyklen 1 - 3 (intravenöse Behandlung) 77,5 % (62/80 Patienten) im Vergleich zu 72,5 % (58/80 Patienten) während der Zyklen 4 - 6 (subkutane Behandlung). Bei den Patienten in Arm B betrug die Inzidenz unerwünschter Ereignisse während der Zyklen 1 - 3 (subkutane Behandlung) 77,5 % (62/80 Patienten) im Vergleich zu 63,8 % (51/80 Patienten) während der Zyklen 4 - 6 (intravenöse Behandlung). Dies liegt hauptsächlich an der höheren Inzidenz lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle (alle von Grad 1 oder 2) während der Verabreichung von Phesgo. Vor dem Wechsel (Zyklen 1 – 3) waren die Raten für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 und Behandlungsabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen niedrig (< 6 %) und vergleichbar mit den Raten nach dem Wechsel (Zyklen 4 – 6).

Es wurden keine unerwünschten Ereignisse vom Grad 4 oder Grad 5 berichtet.

Ältere Patienten

In der FEDERICA-Studie wurden keine Unterschiede bezüglich der Sicherheit von Phesgo zwischen Patienten ≥ 65 und < 65 Jahren beobachtet.

In den zulassungsrelevanten klinischen Studien mit intravenös verabreichtem Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab traten jedoch verminderter Appetit, Anämie, Gewichtsabnahme, Asthenie, Dysgeusie, periphere Neuropathie, Hypomagnesiämie und Diarrhö bei Patienten ≥ 65 Jahren (n = 418) mit einer um ≥ 5 % höheren Inzidenz im Vergleich zu Patienten < 65 Jahren (n = 2 926) auf.

Begrenzte Daten aus klinischen Studien liegen bei Patienten > 75 Jahren vor, die mit Phesgo oder intravenös verabreichtem Pertuzumab und Trastuzumab behandelt wurden. Daten nach der Markteinführung zeigen keine Unterschiede bezüglich der Sicherheit von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab bei Patienten ≥ 65 und < 65 Jahren.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0

Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die höchste geprüfte Dosis von Phesgo ist 1 200 mg Pertuzumab/600 mg Trastuzumab. Im Fall einer Überdosierung sollten Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Substanzen, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01FY01

Wirkmechanismus

Phesgo enthält Pertuzumab und Trastuzumab, die für die therapeutische Wirkung dieses Arzneimittels sorgen, und Vorhyaluronidase alfa, ein Enzym, das bei subkutaner Anwendung zur Erhöhung der Dispersion und Resorption von coformulierten Substanzen verwendet wird.

Pertuzumab und Trastuzumab sind rekombinante humanisierte monoklonale IgG1-Antikörper, die sich gezielt gegen den menschlichen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (*human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) richten. Beide Substanzen binden an unterschiedliche HER2-Subdomänen, ohne miteinander zu konkurrieren, und verfügen über komplementäre Mechanismen zur Unterbrechung der HER2-Signalübertragung:

- Pertuzumab bindet spezifisch an die extrazelluläre Dimerisierungsdomäne (Subdomäne II) von HER2 und hemmt dabei die ligandenabhängige Heterodimerisierung von HER2 mit anderen Rezeptoren der HER-Rezeptorfamilie, einschließlich epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor (*epidermal growth factor receptor* - EGFR), HER3 und HER4. Dadurch hemmt Pertuzumab die ligandenabhängige intrazelluläre Signalübertragung über zwei wesentliche Signalwege, den der mitogenaktivierten Proteinkinase (MAP) und den der Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K). Die Hemmung dieser Signalwege kann jeweils zu zellulärem Wachstumsstopp bzw. Apoptose führen.
- Trastuzumab bindet an die Subdomäne IV in der extrazellulären Domäne des HER2-Proteins und hemmt dadurch die ligandenunabhängige, HER2-vermittelte Proliferation und Überlebenssignale menschlicher Tumorzellen, die HER2 überexprimieren.

Darüber hinaus vermitteln beide Substanzen eine antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität *(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity - ADCC). In vitro* bewirken Pertuzumab und Trastuzumab die ADCC vorzugsweise auf HER2-überexprimierenden Tumorzellen und weniger auf Tumorzellen, die HER2 nicht überexprimieren.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In diesem Abschnitt werden die klinischen Erfahrungen mit Phesgo, der Fixdosiskombination von Pertuzumab und Trastuzumab, sowie mit intravenös verabreichtem Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab bei Patienten mit HER2-überexprimierendem frühem und metastasiertem Brustkrebs vorgestellt.

Klinische Erfahrungen mit Phesgo bei Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium

Die klinischen Erfahrungen mit Phesgo basieren auf Daten aus einer klinischen Phase-III-Studie (FEDERICA WO40324) und einer klinischen Phase-II-Studie (PHRANCESCA MO40628) bei Patienten mit HER2-überexprimierendem Brustkrebs im Frühstadium. Die HER2-Überexpression wurde in einem Zentrallabor bestimmt und in der nachfolgend aufgeführten Studie als Wert von 3+ in der IHC oder einem Amplifikationsverhältnis von ≥ 2 in der ISH definiert.

FEDERICA (WO40324)

FEDERICA war eine offene, multizentrische, randomisierte Studie im neoadjuvanten und adjuvanten Setting mit 500 Patienten mit HER2-positivem, operablem oder lokal fortgeschrittenem (einschließlich entzündlichem) Brustkrebs im Frühstadium, der eine Tumorgröße von > 2 cm hatte oder nodal-positiv war. Die Patienten erhielten randomisiert 8 Zyklen neoadjuvante Chemotherapie und in den Zyklen 5 - 8 gleichzeitig 4 Zyklen entweder Phesgo oder intravenös verabreichtes Pertuzumab und Trastuzumab. Die Prüfärzte wählten für jeden Patienten eins der zwei folgenden neoadjuvanten Chemotherapieschemata aus:

- 4 Zyklen Doxorubicin (60 mg/m^2) und Cyclophosphamid (600 mg/m^2) alle 2 Wochen, gefolgt von Paclitaxel (80 mg/m^2) wöchentlich für 12 Wochen
- 4 Zyklen Doxorubicin (60 mg/m^2) und Cyclophosphamid (600 mg/m^2) alle 3 Wochen, gefolgt von 4 Zyklen Docetaxel (75 mg/m^2 im ersten Zyklus und dann 100 mg/m^2 in nachfolgenden Zyklen nach Ermessen des Prüfarztes) alle 3 Wochen

Nach der Operation setzten die Patienten die Therapie mit Phesgo oder mit intravenös verabreichtem Pertuzumab und Trastuzumab wie vor der Operation für weitere 14 Zyklen fort, um 18 Zyklen der gezielt gegen HER2 gerichteten Therapie abzuschließen. Die Patienten erhielten außerdem eine adjuvante Strahlentherapie und eine endokrine Therapie entsprechend der örtlichen Praxis. In der adjuvanten Phase war der Ersatz von intravenös verabreichtem Trastuzumab durch subkutan verabreichtes Trastuzumab

nach Ermessen des Prüfarztes erlaubt. Die gegen HER2 gerichtete Therapie wurde alle 3 Wochen gemäß Tabelle 3 wie folgt verabreicht:

Tabelle 3: Dosierung und Art der Anwendung von Phesgo, intravenös verabreichtem Pertuzumab, intravenös verabreichtem Trastuzumab und subkutan verabreichtem Trastuzumab

Arzneimittel	Art der Anwendung	Dosis	
		Initialdosis	Erhaltungsdosis
Phesgo	Subkutane Injektion	1 200 mg/600 mg	600 mg/600 mg
Pertuzumab	Intravenöse Infusion	840 mg	420 mg
Trastuzumab	Intravenöse Infusion	8 mg/kg	6 mg/kg
Trastuzumab	Subkutane Injektion	600 mg	

FEDERICA wurde konzipiert, um die Nicht-Unterlegenheit des Serumtalspiegels (C_{trough}) in Zyklus 7 (d. h. vor der Verabreichung der Dosis in Zyklus 8) von Pertuzumab in Phesgo im Vergleich zu intravenös verabreichtem Pertuzumab nachzuweisen (primärer Endpunkt). Wichtige sekundäre Endpunkte zum Zeitpunkt der Primäranalyse waren die Nicht-Unterlegenheit der Serum-C_{trough} in Zyklus 7 von Trastuzumab in Phesgo im Vergleich zu intravenös verabreichtem Trastuzumab, die Wirksamkeit (anhand der lokal bewerteten, totalen pathologischen Komplettremission, tpCR) und Ergebnisse zur Sicherheit. Weitere sekundäre Endpunkte waren die langfristige Sicherheit und klinischen Ergebnisse [invasiv-krankheitsfreies Überleben (*invasive disease free survival* - IDFS) und Gesamtüberleben (*overall survival* - OS)]. Die demographischen Daten waren zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgewogen und das mediane Alter der in der Studie behandelten Patienten betrug 51 Jahre. Die Mehrzahl der Patienten hatte eine Hormonrezeptor-positive Erkrankung (61,2 %), eine nodal-positive Erkrankung (57,6 %) und waren Weiße (65,8 %).

Für die Nicht-Unterlegenheit der Pertuzumab- und Trastuzumab-Expositionen von Phesgo siehe Abschnitt 5.2. Für das Sicherheitsprofil siehe Abschnitt 4.8.

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der Analyse des sekundären Wirksamkeitsendpunktes tpCR (lokal bewertet) definiert als das Fehlen einer invasiven Erkrankung in Brust und Axilla (ypT0/is, ypN0). Die Ergebnisse der finalen Analyse von IDFS und OS mit klinischem Datenschnitt am 2. Juni 2023 und einer medianen Nachbeobachtung von 51 Monaten sind ebenfalls in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Wirksamkeit

	Phesgo (n = 248)	Intravenös verabreichtes Pertuzumab + Trastuzumab (n = 252)
Totale pathologische Komplettremission (tpCR)		
n	248	252
tpCR (ypT0/is, ypN0)	148 (59,7 %)	150 (59,5 %)
95-%-KI[1]	(53,28; 65,84)	(53,18; 65,64)
Invasiv-krankheitsfreies Überleben (IDFS)		
n	234	239
Patienten mit Ereignis (%)	26 (11,1 %)	23 (9,6 %)
Nicht stratifizierte Hazard Ratio (95-%-KI)	1,13 (0,64; 1,97)	
Gesamtüberleben (OS)		
n	248	252
Patienten mit Ereignis (%)	14 (5,6 %)	12 (4,8 %)
Hazard Ratio[2] (95-%-KI)	1,26 (0,58; 2,72)	

[1] Konfidenzintervall für eine Binominal-Stichprobe mittels der Pearson-Clopper-Methode
[2] Analyse stratifiziert nach zentralem Hormonrezeptorstatus, klinischem Stadium und Art der Chemotherapie

PHRANCESCA (MO40628)

In der Studie MO40628 wurde die Sicherheit in Bezug auf einen Wechsel von intravenös verabreichtem Pertuzumab und Trastuzumab zu Phesgo subkutan und umgekehrt untersucht (siehe Abschnitt 4.8), mit dem primären Ziel, die Patientenpräferenz jeweils für die intravenöse oder die subkutane Verabreichung zu bewerten: 85 % der Patienten bevorzugten die subkutane Verabreichung, 13,8 % bevorzugten die intravenöse Verabreichung und 1,2 % hatten keine Präferenz. Insgesamt wurden 160 Patienten in diese zweiarmige, Cross-over-Studie eingeschlossen: 80 Patienten wurden randomisiert Arm A zugeteilt (3 Zyklen intravenös verabreichtes Pertuzumab und Trastuzumab gefolgt von 3 Zyklen Phesgo) und 80 Patienten wurden randomisiert Arm B zugeteilt (3 Zyklen Phesgo gefolgt von 3 Zyklen intravenös verabreichtem Pertuzumab und Trastuzumab). Bei der Primäranalyse lag die mediane Exposition für adjuvant verabreichtes Pertuzumab und Trastuzumab (sowohl intravenöse als auch subkutane Verabreichung) bei 11 Zyklen (Bereich: 6 bis 15).

Klinische Erfahrung mit intravenös verabreichtem Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab bei HER2-positivem Brustkrebs

Die klinische Erfahrung mit intravenös verabreichtem Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab basiert auf Daten aus zwei randomisierten neoadjuvanten Phase-II-Studien bei Brustkrebs im Frühstadium (eine kontrollierte), einer nicht randomisierten neo-

adjuvanten Phase-II-Studie, einer randomisierten Phase-III-Studie im adjuvanten Setting sowie einer randomisierten Phase-III-Studie und einer einarmigen Phase-II-Studie bei metastasiertem Brustkrebs. Die HER2-Überexpression wurde in einem Zentrallabor bestimmt und in den nachfolgend aufgeführten Studien definiert als Wert von 3+ in der IHC oder einem Amplifikationsverhältnis von ≥ 2 in der ISH.

Brustkrebs im Frühstadium

Neoadjuvante Behandlung

Im neoadjuvanten Setting werden der lokal fortgeschrittene und der entzündliche Brustkrebs als Hochrisikoformen eingestuft, unabhängig vom Hormonrezeptorstatus. Bei frühem Brustkrebs sollten Tumorgröße, Grading, Hormonrezeptorstatus und Lymphknotenmetastasen für die Risikobewertung berücksichtigt werden.

Die Indikation in der neoadjuvanten Brustkrebs-Therapie basiert auf einer nachgewiesenen Verbesserung der Rate der pathologischen Komplettremission sowie einem Trend zur Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (*disease-free survival* – DFS), ohne jedoch einen Nutzen im Hinblick auf langfristige Ergebnisse wie Gesamtüberleben (*overall survival* – OS) oder DFS, zu untersuchen oder genau zu messen.

NEOSPHERE (WO20697)

Bei NEOSPHERE handelt es sich um eine multizentrische, multinationale, randomisierte, kontrollierte Phase-II-Studie zur Untersuchung von Pertuzumab, die bei 417 erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem, frühem, entzündlichem oder lokal fortgeschrittenem HER2-positivem Brustkrebs (T2-4d; Primärtumor > 2 cm im Durchmesser), die keine vorangegangene Behandlung mit Trastuzumab, Chemotherapie oder Strahlentherapie erhalten hatten, durchgeführt wurde. Patienten mit Metastasen, beidseitigem Brustkrebs, klinisch bedeutsamen kardialen Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder LVEF < 55 % wurden nicht eingeschlossen. Die meisten Patienten waren jünger als 65 Jahre.

Die Patienten wurden randomisiert, um eines der folgenden neoadjuvanten Behandlungsschemata über 4 Zyklen vor der Operation zu erhalten:

- Trastuzumab plus Docetaxel
- Pertuzumab plus Trastuzumab und Docetaxel
- Pertuzumab plus Trastuzumab
- Pertuzumab plus Docetaxel.

Die Randomisierung wurde nach Brustkrebs-Typ (operabel, lokal fortgeschritten oder entzündlich) und Östrogenrezeptor(ER – *estrogen receptor*)- oder Progesteronrezeptor(PgR)-Positivität stratifiziert.

Pertuzumab wurde mit einer Anfangsdosis von 840 mg gefolgt von 420 mg alle drei Wochen intravenös verabreicht. Trastuzumab wurde mit einer Anfangsdosis von 8 mg/kg gefolgt von 6 mg/kg alle drei Wochen intravenös verabreicht. Docetaxel wurde mit einer Anfangsdosis von 75 mg/m^2 gefolgt von 75 mg/m^2 oder 100 mg/m^2 (falls vertragen) alle 3 Wochen intravenös verabreicht. Nach der Operation bekamen alle Patienten 3 Zyklen 5-Fluorouracil (600 mg/m^2), Epirubicin (90 mg/m^2), Cyclophosphamid (600 mg/m^2) (FEC) intravenös alle drei Wochen verabreicht. Trastuzumab wurde alle drei Wochen intravenös verabreicht, um ein Behandlungsjahr zu vervollständigen. Patienten, die vor der Operation nur Pertuzumab und Trastuzumab erhalten haben, bekamen nach der Operation sowohl FEC als auch Docetaxel.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Rate der pathologischen Komplettremission (pCR) in der Brust (ypT0/is). Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die klinische Ansprechrate, die Rate brusterhaltender Operationen (nur T2-3-Tumore), das DFS und das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival* – PFS). Weitere explorative pCR-Raten beinhalteten den Lymphknotenstatus (ypT0/isN0 und ypT0N0).

Die demographischen Daten waren ausgewogen (das mediane Alter betrug 49 - 50 Jahre, die Mehrheit waren Weiße [71 %]) und alle Patienten waren weiblich. Insgesamt 7 % der Patienten hatten entzündlichen Brustkrebs, 32 % lokal fortgeschrittenen Brustkrebs und 61 % operablen Brustkrebs. Bei etwa der Hälfte der Patienten in jeder Behandlungsgruppe war die Erkrankung Hormonrezeptor-positiv (definiert als ER-positiv und/oder PgR-positiv).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 5 dargestellt. Eine statistisch signifikante Verbesserung der pCR-Rate (ypT0/is) wurde bei Patienten beobachtet, die Pertuzumab plus Trastuzumab und Docetaxel erhielten, im Vergleich zu Patienten, die Trastuzumab und Docetaxel erhielten (45,8 % gegenüber 29 %, p-Wert = 0,0141). Unabhängig von der verwendeten pCR-Definition wurde ein einheitliches Muster der Ergebnisse beobachtet. Es gilt als wahrscheinlich, dass der Unterschied in der pCR-Rate in den langfristigen Ergebnissen zu einem klinisch bedeutsamen Unterschied führt, was durch einen positiven Trend im PFS (Hazard Ratio [HR] = 0,69; 95-%-KI 0,34; 1,40) und im DFS (HR = 0,60; 95-%-KI 0,28; 1,27) unterstützt wird.

Die pCR-Raten und das Ausmaß des Benefits von Pertuzumab (Pertuzumab plus Trastuzumab und Docetaxel verglichen mit Patienten, die Trastuzumab und Docetaxel erhalten haben) waren in der Subgruppe der Patienten mit Hormonrezeptor-positiven Tumoren (Unterschied von 6 % in der pCR-Rate in der Brust) niedriger als in der Patientengruppe mit Hormonrezeptor-negativen Tumoren (Unterschied von 26,4 % in der pCR-Rate in der Brust).
Die pCR-Raten waren bei Patienten mit operabler und lokal fortgeschrittener Erkrankung ähnlich. Es gab zu wenige Patienten mit entzündlichem Brustkrebs, um eine eindeutige Schlussfolgerung zu ziehen, aber die pCR-Rate war bei Patienten höher, die Pertuzumab plus Trastuzumab und Docetaxel erhalten haben.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA ist eine multizentrische, randomisierte klinische Phase-II-Studie mit 225 erwachsenen Patientinnen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, operablem oder entzündlichem Brustkrebs (T2-4d; Primärtumor > 2 cm im Durchmesser), die zuvor nicht mit Trastuzumab, Chemotherapie oder Strahlentherapie behandelt worden waren. Patienten mit Metastasen, beidseitigem Brustkrebs, klinisch bedeutsamen kardialen Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder LVEF < 55 % wurden nicht eingeschlossen. Die meisten Patienten waren jünger als 65 Jahre. Die Patienten wurden für die Gabe von einem der drei neoadjuvanten Behandlungsschemata vor der Operation wie folgt randomisiert:

- 3 Zyklen FEC, gefolgt von 3 Zyklen Docetaxel, alle gleichzeitig mit Pertuzumab und Trastuzumab verabreicht
- 3 Zyklen FEC allein, gefolgt von 3 Zyklen Docetaxel, mit Trastuzumab und Pertuzumab gleichzeitig verabreicht
- 6 Zyklen TCH in Kombination mit Pertuzumab.

Die Randomisierung wurde nach Brustkrebs-Typ (operabel, lokal fortgeschritten oder entzündlich) und ER- und/oder PgR-Positivität stratifiziert.

Pertuzumab wurde mit einer Anfangsdosis von 840 mg gefolgt von 420 mg alle drei Wochen intravenös verabreicht. Trastuzumab wurde mit einer Anfangsdosis von 8 mg/kg, gefolgt von 6 mg/kg alle drei Wochen intravenös verabreicht. FEC (5-Fluorouracil [500 mg/m^2], Epirubicin [100 mg/m^2] und Cyclophosphamid [600 mg/m^2]) wurden alle drei Wochen über 3 Zyklen intravenös verabreicht. Docetaxel wurde mit einer Anfangsdosis von 75 mg/m^2 alle drei Wochen als intravenöse Infusion verabreicht, mit der Möglichkeit, nach Ermessen des Prüfarztes auf 100 mg/m^2 zu erhöhen, sofern die erste Dosis gut vertragen wurde. In der mit Pertuzumab in Kombination mit TCH behandelten Gruppe wurde dagegen Docetaxel intravenös mit 75 mg/m^2 (eine Erhöhung war nicht zulässig) und Carboplatin (AUC 6) alle drei Wochen intravenös verabreicht. Nach der Operation erhielten alle Patienten Trastuzumab bis zur Vervollständigung eines Behandlungsjahres.

Der primäre Endpunkt der Studie war die kardiale Sicherheit während der neoadjuvanten Behandlungsphase der Studie. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren pCR-Rate in der Brust (ypT0/is), DFS, PFS und OS.

Die demographischen Daten waren zwischen den Behandlungsarmen ausgewogen (das mediane Alter betrug 49 - 50 Jahre, die Mehrheit waren Weiße [77 %]) und alle Patienten waren weiblich. Insgesamt hatten 6 % der Patienten entzündlichen Brustkrebs, 25 % lokal fortgeschrittenen Brustkrebs und 69 % operablen Brustkrebs. Bei etwa der Hälfte der Patienten in jeder Behandlungsgruppe war die Erkrankung ER-positiv und/oder PgR-positiv.

Im Vergleich zu veröffentlichten Daten zu ähnlichen Behandlungsschemata ohne Pertuzumab wurden in allen 3 Behandlungsarmen hohe pCR-Raten beobachtet (siehe Tabelle 5). Unabhängig von der verwendeten pCR-Definition wurde ein einheitliches Muster der Ergebnisse beobachtet. Die pCR-Raten waren in der Subgruppe der Patienten mit Hormonrezeptor-positiven Tumoren niedriger (zwischen 46,2 % und 50 %) als bei den Patienten mit Hormonrezeptor-negativen Tumoren (zwischen 65 % und 83,8 %).

Die pCR-Raten waren bei Patienten mit operabler und lokal fortgeschrittener Erkrankung ähnlich. Es gab zu wenige Patienten mit entzündlichem Brustkrebs, um eindeutige Schlussfolgerungen zu ziehen.

Tabelle 5: NEOSPHERE (WO20697) und TRYPHAENA (BO22280): Überblick zur Wirksamkeit (Intent-to-Treat-Population)

	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
Parameter	**Trastu-zu-mab + Docetaxel n = 107**	**Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel n = 107**	**Pertuzumab + Trastuzumab n = 107**	**Pertuzumab + Docetaxel n = 96**	**Pertuzumab + Trastuzumab + FEC⇒ Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel n = 73**	**FEC⇒ Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel n = 75**	**Pertuzumab + TCH n = 77**
pCR-Rate in der Brust (ypT0/is) n (%) [95-%-KI][1]	31 (29 %) [20,6; 38,5]	49 (45,8 %) [36,1; 55,7]	18 (16,8 %) [10,3; 25,3]	23 (24 %) [15,8; 33,7]	45 (61,6 %) [49,5; 72,8]	43 (57,3 %) [45,4; 68,7]	51 (66,2 %) [54,6; 76,6]
Differenz in pCR-Raten[2] [95-%-KI][3]		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8 % [-35,1; -8,5]	NA	NA	NA
p-Wert (mit Simes-Korr. für CMH-Test)[4]		0,0141 (*vs.* Trastuzumab + Docetaxel)	0,0198 (*vs.* Trastuzumab + Docetaxel)	0,0030 (*vs.* Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel)	NA	NA	NA
pCR-Rate in der Brust und in Lymphknoten (ypT0/is N0)	23 (21,5 %) [14,1; 30,5]	42 (39,3 %) [30,3; 49,2]	12 (11,2 %) [5,9; 18,8]	17 (17,7 %) [10,7; 26,8]	41 (56,2 %) [44,1; 67,8]	41 (54,7 %) [42,7; 66,2]	49 (63,6 %) [51,9; 74,3]

n (%) [95-%-KI]							
ypT0 N0 n (%) [95-%-KI]	13 (12,1 %) [6,6; 19,9]	35 (32,7 %) [24; 42,5]	6 (5,6 %) [2,1; 11,8]	13 (13,2 %) [7,4; 22]	37 (50,7 %) [38,7; 62,6]	34 (45,3 %) [33,8; 57,3]	40 (51,9 %) [40,3; 63,5]
Klinisches Ansprechen[5]	79 (79,8 %)	89 (88,1 %)	69 (67,6 %)	65 (71,4 %)	67 (91,8 %)	71 (94,7 %)	69 (89,6 %)

FEC: 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid; TCH: Docetaxel, Carboplatin und Trastuzumab; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel
[1] 95-%-KI für eine Einstichproben-Binominalvariable unter Anwendung der Pearson-Clopper-Methode.
[2] Die Behandlung Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel und Pertuzumab + Trastuzumab wird verglichen mit Trastuzumab + Docetaxel, während Pertuzumab + Docetaxel mit Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel verglichen wird.
[3] Approximatives 95-%-KI für Differenz zweier Ansprechraten unter Anwendung der Hauck-Anderson-Methode.
[4] p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, mit Simes-Korrektur für multiples Testen.
[5] Klinisches Ansprechen ist definiert als CR oder PR der Patienten als bestes Gesamtansprechen, erhoben während der neoadjuvanten Phase (in der Primärläsion in der Brust).

BERENICE (WO29217)

BERENICE ist eine nicht randomisierte, offene, multizentrische, multinationale Phase-II-Studie, die bei 401 Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs (mit einem Durchmesser des Primärtumors von > 2 cm oder nodal-positiver Erkrankung) durchgeführt wurde.

Die Studie BERENICE schloss zwei parallele Gruppen von Patienten ein. Patienten, bei denen eine neoadjuvante Behandlung mit Trastuzumab plus Anthrazyklin-/Taxan-basierte Chemotherapie angezeigt war, wurden vor der Operation einem der beiden folgenden Behandlungsschemata zugeordnet:

- Kohorte A – 4 Zyklen mit zweiwöchentlichem dosisintensiviertem Doxorubicin und Cyclophosphamid, gefolgt von 4 Zyklen mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Paclitaxel.
- Kohorte B – 4 Zyklen FEC, gefolgt von 4 Zyklen mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel.

Nach der Operation erhielten alle Patienten Pertuzumab und Trastuzumab alle 3 Wochen intravenös bis zur Vervollständigung eines Behandlungsjahres.

Der primäre Endpunkt der Studie BERENICE war kardiale Sicherheit während des neoadjuvanten Behandlungszeitraums. Der primäre Endpunkt der kardialen Sicherheit, d. h. die Inzidenz von NYHA-Klasse III/IV LVD und der Verringerung der LVEF war konsistent mit den früheren Daten aus dem neoadjuvanten Setting (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Adjuvante Behandlung

Im adjuvanten Setting, basierend auf Daten aus der Studie APHINITY, werden HER2-positive Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium und hohem Rezidivrisiko als solche mit nodal-positiver oder Hormonrezeptor-negativer Erkrankung definiert.

APHINITY (BO25126)

APHINITY ist eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie der Phase III, die bei 4 804 Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs durchgeführt wurde, deren Primärtumor vor der Randomisierung entfernt worden war. Die Patienten erhielten randomisiert Pertuzumab oder Placebo, jeweils in Kombination mit adjuvantem Trastuzumab und Chemotherapie. Die Prüfärzte wählten für jeden Patienten eines der folgenden anthrazyklinbasierten oder nicht anthrazyklinbasierten Chemotherapieschemata aus:

- 3 oder 4 Zyklen FEC oder 5-Fluorouracil, Doxorubicin und Cyclophosphamid (FAC), gefolgt von 3 oder 4 Zyklen Docetaxel oder 12 Zyklen mit wöchentlich Paclitaxel
- 4 Zyklen AC oder Epirubicin und Cyclophosphamid (EC), gefolgt von 3 oder 4 Zyklen Docetaxel oder 12 Zyklen mit wöchentlich Paclitaxel
- 6 Zyklen Docetaxel in Kombination mit Carboplatin

Pertuzumab und Trastuzumab wurden alle 3 Wochen intravenös verabreicht (siehe Abschnitt 4.2) beginnend mit Tag 1 des ersten taxanhaltigen Zyklus und für insgesamt 52 Wochen (bis zu 18 Zyklen) oder bis zum Rezidiv, zur Rücknahme der Einverständniserklärung oder nicht beherrschbarer Toxizität. Verabreicht wurden Standarddosen von 5-Fluorouracil, Epirubicin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Docetaxel, Paclitaxel und Carboplatin. Nach Beendigung der Chemotherapie erhielten die Patienten eine Strahlentherapie und/oder Hormontherapie entsprechend der lokalen klinischen Standards.

Primärer Endpunkt der Studie war invasiv-krankheitsfreies Überleben (invasive disease-free survival - IDFS), definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines ipsilateralen lokalen oder regionären invasiven Brustkrebsrezidivs, eines Fernrezidivs, eines kontralateralen invasiven Brustkrebses oder Tod jedweder Ursache. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren IDFS einschließlich sekundärem Nicht-Brustkrebs-Primärkarzinom, OS, DFS, rezidivfreies Intervall (*recurrence-free interval* - RFI) und fernrezidivfreies Intervall *(distant recurrence-free interval* - DRFI).

Die demographischen Patientencharakteristika waren zwischen den beiden Behandlungsarmen gut ausgewogen. Das mediane Alter betrug 51 Jahre und über 99 % der Patienten waren weiblich. Die Mehrzahl der Patienten hatte eine nodal-positive (63 %) und/ oder Hormonrezeptor-positive Erkrankung (64 %) und waren Weiße (71 %).

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 45,4 Monaten zeigte sich in der APHINITY-Studie eine 19%ige (HR = 0,81; 95-%-KI 0,66; 1,00; p-Wert 0,0446) Risikoreduktion für Rezidiv oder Tod bei Patienten, die aufgrund der Randomisierung Pertuzumab erhielten, verglichen mit Patienten, die Placebo erhielten.

Die Ergebnisse der Wirksamkeit aus der APHINITY-Studie sind in Tabelle 6 und Abbildung 1 zusammengefasst.

Tabelle 6: Gesamtwirksamkeit: Intent-to-Treat-Population

	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie n = 2 400	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie n = 2 404
Primärer Endpunkt		
Invasiv-krankheitsfreies Überleben (IDFS)		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	171 (7,1 %)	210 (8,7 %)
HR [95-%-KI]	0,81 [0,66; 1,00]	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert[1])	0,0446	
3-Jahres-Rate ohne Ereignis[2] [95-%-KI]	94,1 [93,1; 95]	93,2 [92,2; 94,3]
Sekundäre Endpunkte[1]		
IDFS einschließlich sekundärem Nicht-Brustkrebs-Primärkarzinom		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	189 (7,9 %)	230 (9,6 %)
HR [95-%-KI]	0,82 [0,68; 0,99]	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert[1])	0,0430	
3-Jahres-Rate ohne Ereignis[2] [95-%-KI]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
Krankheitsfreies Überleben (DFS)		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	192 (8 %)	236 (9,8 %)
HR [95-%-KI]	0,81 [0,67; 0,98]	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert[1])	0,0327	
3-Jahres-Rate ohne Ereignis[2] [95-%-KI]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
Gesamtüberleben (OS)[3]		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	80 (3,3 %)	89 (3,7 %)
HR [95-%-KI]	0,89 [0,66; 1,21]	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert[1])	0,4673	
3-Jahres-Rate ohne Ereignis[2] [95-%-KI]	97,7 [97; 98,3]	97,7 [97,1; 98,3]

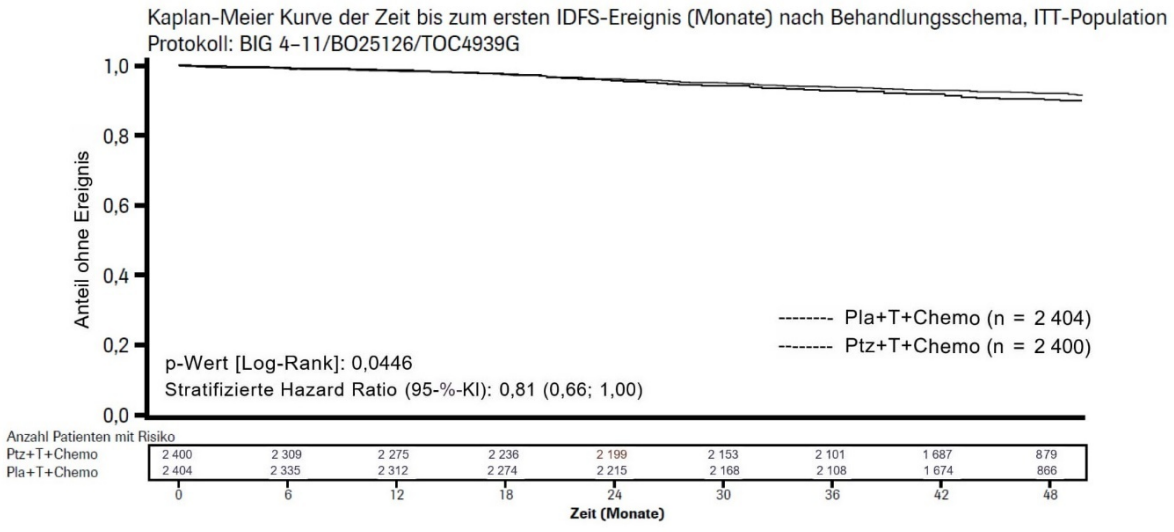
Abkürzungen (Tabelle 6): HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-Treat

[1] Alle Analysen stratifiziert nach Lymphknotenstatus, Protokollversion, zentralem Hormonrezeptorstatus und adjuvantem Chemotherapieschema.

[2] 3-Jahres-Rate ohne Ereignis abgeleitet von Kaplan-Meier Schätzungen.

[3] Daten der ersten Interimsanalyse.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve invasiv-krankheitsfreies Überleben



IDFS = invasiv-krankheitsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall; Pla = Placebo; Ptz = Pertuzumab; T = Trastuzumab.

Nach 4 Jahren lag das IDFS laut Schätzung in der mit Pertuzumab behandelten Patientengruppe bei 92,3 % und in der mit Placebo behandelten Patientengruppe bei 90,6 %. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug zum Bestimmungszeitpunkt 45,4 Monate.

Ergebnisse der Subgruppen-Analyse

Zum Zeitpunkt der Primäranalyse zeigten sich deutlichere Vorteile von Pertuzumab bei Patienten in bestimmten Gruppen mit hohem Risiko, insbesondere bei Patienten mit nodal-positiver oder Hormonrezeptor-negativer Erkrankung (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Wirksamkeitsergebnisse in den Subgruppen nach Lymphknotenstatus und Hormonrezeptorstatus[1]

Population	Anzahl IDFS-Ereignisse/gesamt n (%)		Nicht stratifizierte HR (95-%-KI)
	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	
Lymphknotenstatus			
Positiv	139/1 503 (9,2 %)	181/1 502 (12,1 %)	0,77 (0,62; 0,96)
Negativ	32/897 (3,6 %)	29/902 (3,2 %)	1,13 (0,68; 1,86)
Hormonrezeptorstatus			
Negativ	71/864 (8,2 %)	91/858 (10,6 %)	0,76 (0,56; 1,04)
Positiv	100/1 536 (6,5 %)	119/1 546 (7,7 %)	0,86 (0,66; 1,13)

[1] Ergebnisse präspezifizierter Subgruppenanalysen gelten als rein deskriptiv, da für multiple Vergleiche nicht adjustiert wurde.

In der nodal-positiven Subgruppe betrug die geschätzte IDFS-Rate nach 3 Jahren für die mit Pertuzumab behandelten Patienten 92 % und für die mit Placebo behandelten Patienten 90,2 % bzw. nach 4 Jahren 89,9 % *vs.* 86,7 %. In der nodal-negativen Subgruppe betrug die geschätzte IDFS-Rate nach 3 Jahren 97,5 % *vs.* 98,4 % und nach 4 Jahren 96,2 % *vs.* 96,7 %, jeweils in der mit Pertuzumab behandelten bzw. mit Placebo behandelten Gruppe. In der Hormonrezeptor-negativen Subgruppe betrug die geschätzte IDFS-Rate nach 3 Jahren 92,8 % *vs.* 91,2 % und nach 4 Jahren 91 % *vs.* 88,7 % in der mit Pertuzumab behandelten bzw. mit Placebo behandelten Gruppe. In der Hormonrezeptor-positiven Subgruppe lag die geschätzte IDFS-Rate nach 3 Jahren bei 94,8 % *vs.* 94,4 % und nach 4 Jahren bei 93 % *vs.* 91,6 %, jeweils in der mit Pertuzumab behandelten bzw. mit Placebo behandelten Gruppe.

Patienten-berichtete Ergebnisse (PRO)

Die sekundären Endpunkte umfassten die Bestimmung von Patienten-berichtetem globalem Gesundheitsstatus, Rollen- und körperlicher Funktion sowie Behandlungssymptomen, die mittels der Fragebogen EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer,* EORTC) und EORTC QLQ-BR23 erfasst wurden. In den Analysen der Patienten-berichteten Ergebnisse galt eine Veränderung um 10 Punkte als klinisch relevant.

Während der Chemotherapie ergaben sich für beide Behandlungsarme klinisch relevante Veränderungen bezüglich der Skalen körperliche Funktion, globaler Gesundheitsstatus und Diarrhö. Die durchschnittliche Verschlechterung der körperlichen Funktion gegenüber Behandlungsbeginn betrug -10,7 (95-%-KI -11,4; -10) im Pertuzumab-Arm und -10,6 (95-%-KI -11,4; -9,9) im Placebo-Arm. Die Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus betrug -11,2 (95-%-KI -12,2; -10,2) im Pertuzumab-Arm und -10,2 (95-%-KI -11,1; -9,2) im Placebo-Arm. Die Diarrhö-Symptomatik zeigte einen Anstieg um +22,3 (95-%-KI 21; 23,6) im Pertuzumab-Arm *vs.* +9,2 (95-%-KI 8,2; 10,2) im Placebo-Arm.

Während der anschließenden zielgerichteten Behandlung kehrten die körperliche Funktion und der globale Gesundheitszustand in beiden Armen wieder auf das Ausgangsniveau zurück. Die Diarrhö-Symptomatik kehrte im Pertuzumab-Arm nach HER2-Therapie auf das Anfangsniveau zurück. Die Hinzunahme von Pertuzumab zu Trastuzumab plus Chemotherapie hatte keinen Einfluss auf die Rollenfunktion der Patienten im Verlauf der Studie.

Metastasierter Brustkrebs

Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel

CLEOPATRA (WO20698) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit 808 Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, nicht resezierbarem Brustkrebs. Patienten mit klinisch relevanten kardialen Risikofaktoren wurden nicht eingeschlossen (siehe Abschnitt 4.4). Durch den Ausschluss von Patienten mit Hirnmetastasen stehen keine Daten zur Wirkung von Pertuzumab auf Hirnmetastasen zur Verfügung. Es liegen nur sehr begrenzte Daten zu Patienten mit inoperabler, lokal rezidivierender Erkrankung vor. Die Patienten wurden 1 : 1 randomisiert und erhielten Placebo + Trastuzumab + Docetaxel oder Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel.

Pertuzumab und Trastuzumab wurden in der Standarddosierung im 3-wöchigen Behandlungsschema verabreicht. Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, zum Widerruf des Einverständnisses zur Teilnahme oder zum Auftreten nicht beherrschbarer Toxizität mit Pertuzumab und Trastuzumab behandelt. Docetaxel wurde als intravenöse Infusion als Initialdosis von 75 mg/m² alle drei Wochen über mindestens 6 Zyklen verabreicht. Wenn die Initialdosis gut vertragen wurde, konnte die Dosis von Docetaxel nach Ermessen des Prüfarztes bis auf 100 mg/m² erhöht werden.

Der primäre Endpunkt der Studie war PFS, bewertet durch eine unabhängige Kontrolleinrichtung (*Independent Review Facility* - IRF) und definiert als die Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zu Krankheitsprogression oder Tod (aus jeglichen Gründen), wenn der Tod innerhalb von 18 Wochen nach der letzten Tumorbewertung eintrat. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren OS, PFS (festgestellt durch den Prüfarzt), objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate* - ORR), Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Fortschreiten der Symptome gemäß FACT-B-Fragebogen (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast*) zur Lebensqualität.

In jeder Behandlungsgruppe hatte ungefähr die Hälfte der Patienten eine Hormonrezeptor-positive Erkrankung (definiert als ER-positiv und/oder PgR-positiv) und ungefähr die Hälfte der Patienten in jeder Behandlungsgruppe hatte eine vorangegangene adjuvante oder neoadjuvante Therapie erhalten. Die meisten dieser Patienten hatten zuvor eine Anthrazyklin-Therapie erhalten und 11 % aller Patienten erhielten zuvor Trastuzumab. Insgesamt hatten 43 % der Patienten aus beiden Behandlungsgruppen zuvor eine Strahlentherapie erhalten. Der mediane Ausgangswert der LVEF der Patienten betrug zu Behandlungsbeginn in beiden Gruppen 65 % (Bereich 50 % – 88 %).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der CLEOPATRA-Studie sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Eine statistisch signifikante Verbesserung des durch die IRF bewerteten PFS wurde in der mit Pertuzumab behandelten Gruppe im Vergleich zu der mit Placebo behandelten Gruppe gezeigt. Die Ergebnisse des durch den Prüfarzt bewerteten PFS waren ähnlich wie die durch die IRF bewerteten PFS-Ergebnisse.

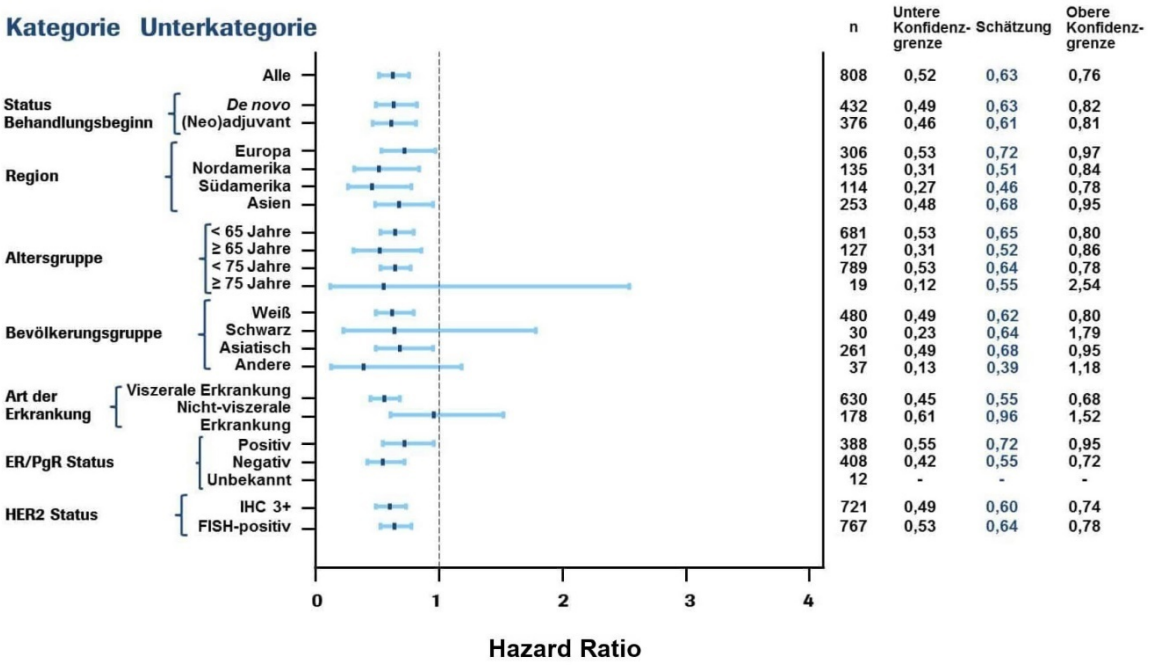
Tabelle 8: Zusammenfassung der Wirksamkeit aus der CLEOPATRA-Studie

Parameter	Placebo + Trastuzumab + Docetaxel n = 406	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel n = 402	HR (95-%-KI)	p-Wert
Progressionsfreies Überleben (unabhängige Kontrolle) - primärer Endpunkt*	242 (59 %)	191 (47,5 %)	0,62	< 0,0001
Anzahl der Patienten mit Ereignis Median Monate	12,4	18,5	[0,51; 0,75]	
Gesamtüberleben – sekundärer Endpunkt**	221 (54,4 %)	168 (41,8 %)	0,68	0,0002
Anzahl der Patienten mit Ereignis Median Monate	40,8	56,5	[0,56; 0,84]	
Objektive Ansprechrate (ORR)^ - sekundärer Endpunkt	336	343	Unterschied in der ORR:	0,0011
Anzahl der Patienten mit messbarer Erkrankung	233 (69,3 %)	275 (80,2 %)	10,8 %	
Patienten mit Ansprechen***	[64,1; 74,2]	[75,6; 84,3]	[4,2; 17,5]	
95-%-KI für ORR	14 (4,2 %)	19 (5,5 %)		
Vollständiges Ansprechen (CR)	219 (65,2 %)	256 (74,6 %)		
Partielles Ansprechen (PR)	70 (20,8 %)	50 (14,6 %)		
Stabile Erkrankung (SD)	28 (8,3 %)	13 (3,8 %)		
Progressive Erkrankung (PD)				
Dauer des Ansprechens†^	233	275		
n =	54,1	87,6		
Median Wochen	[46; 64]	[71; 106]		
95-%-KI für Median				

*Primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens, Datenschnitt 13. Mai 2011.
**Ereignisgesteuertes finales Gesamtüberleben, Datenschnitt 11. Februar 2014.
***Patienten mit bestem Gesamtansprechen auf der Basis eines bestätigten CR oder PR gemäß RECIST.
†Bei Patienten mit bestem Gesamtansprechen in Bezug auf CR oder PR erhoben.
^Objektive Ansprechrate und Dauer des Ansprechens basieren auf Tumordiagnosen einer IRF.

In allen zuvor festgelegten Patienten-Subgruppen, einschließlich der Subgruppen, die auf den Stratifizierungsfaktoren geographische Lage und vorangegangene adjuvante/neoadjuvante Therapie oder neu aufgetretener metastasierter Brustkrebs basierten, wurden konsistente Ergebnisse beobachtet (siehe Abbildung 2). Eine explorative Post-hoc-Analyse ergab für Patienten, die zuvor Trastuzumab erhalten hatten (n = 88), eine Hazard Ratio des durch die IRF bewerteten PFS von 0,62 (95-%-KI 0,35; 1,07) im Vergleich zu 0,60 (95-%-KI 0,43; 0,83) für Patienten, die zuvor eine Therapie ohne Trastuzumab erhalten hatten (n = 288).

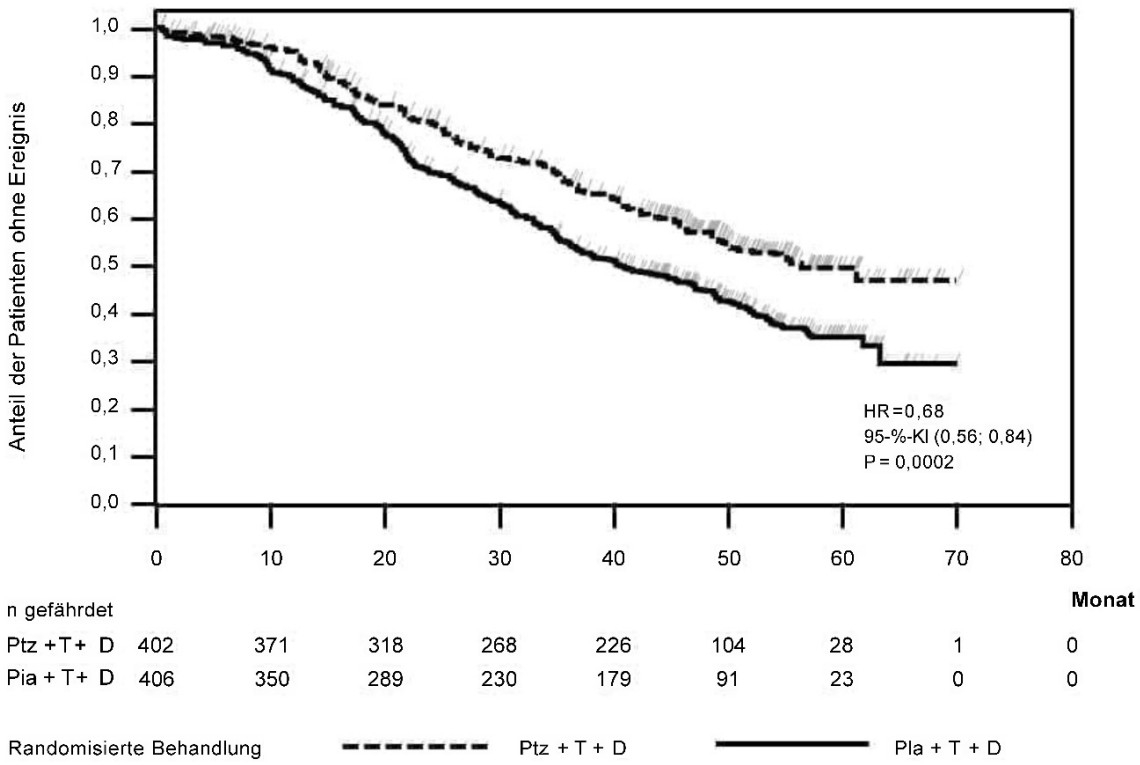
Abbildung 2: Von der IRF bewertetes progressionsfreies Überleben gemäß Patienten-Subgruppe



Die ereignisgesteuerte finale OS-Analyse wurde durchgeführt, nachdem 389 Patienten verstorben waren (221 in der mit Placebo behandelten Gruppe und 168 in der mit Pertuzumab behandelten Gruppe). Der statistisch signifikante OS-Nutzen zu Gunsten der mit Pertuzumab behandelten Gruppe, der zuvor im Rahmen einer Interimsanalyse des OS (durchgeführt ein Jahr nach der primären Analyse) beobachtet worden war, blieb erhalten (HR = 0,68; p = 0,0002 Log-Rank-Test). Die mediane Zeit bis zum Tod lag in der mit Placebo behandelten Gruppe bei 40,8 Monaten und in der mit Pertuzumab behandelten Gruppe bei 56,5 Monaten (siehe Tabelle 8, Abbildung 3).

Eine deskriptive OS-Analyse, die zu Studienende durchgeführt wurde, nachdem 515 Patienten verstorben waren (280 in der mit Placebo behandelten Gruppe und 235 in der mit Pertuzumab behandelten Gruppe) zeigte, dass der statistisch signifikante OS-Nutzen zu Gunsten der mit Pertuzumab behandelten Gruppe über die Zeit, mit einer medianen Nachbeobachtung von 99 Monaten (HR = 0,69; p < 0,0001 Log-Rank-Test; mediane Zeit bis zum Tod 40,8 Monate [mit Placebo behandelte Gruppe] versus 57,1 Monate [mit Pertuzumab behandelte Gruppe]), erhalten blieb. Die Überlebensrate nach 8 Jahren (Landmark-Analyse) betrug 37 % in der mit Pertuzumab behandelten Gruppe und 23 % in der mit Placebo behandelten Gruppe.

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des ereignisgesteuerten Gesamtüberlebens



HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; Pla = Placebo; Ptz = Pertuzumab; T = Trastuzumab; D = Docetaxel.

Zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurden gemäß FACT-B TOI-PFB-Bewertung keine statistisch signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gefunden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Phesgo 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

Die Ergebnisse zur PK für den primären Endpunkt, C_{trough} von Pertuzumab in Zyklus 7 (d. h. vor der Verabreichung der Dosis in Zyklus 8), zeigten die Nicht-Unterlegenheit von Pertuzumab in Phesgo (geometrisches Mittel 88,7 µg/ml) im Vergleich zu intravenös verabreichtem Pertuzumab (geometrisches Mittel 72,4 µg/ml) mit einem Verhältnis des geometrischen Mittels von 1,22 (90-%-KI: 1,14 - 1,31). Die untere Grenze des zweiseitigen 90-%-Konfidenzintervalls für das Verhältnis des geometrischen Mittels von Pertuzumab in Phesgo und intravenös verabreichtem Pertuzumab betrug 1,14, d. h. sie war größer als die vordefinierte Grenze von 0,8.

Die Ergebnisse zur PK für den sekundären Endpunkt, C_{trough} von Trastuzumab in Zyklus 7 (d. h. vor der Verabreichung der Dosis in Zyklus 8), zeigten die Nicht-Unterlegenheit von Trastuzumab in Phesgo (geometrisches Mittel 57,5 µg/ml) im Vergleich zu intravenös verabreichtem Trastuzumab (geometrisches Mittel 43,2 µg/ml) mit einem Verhältnis des geometrischen Mittels von 1,33 (90-%-KI: 1,24 - 1,43).

Resorption

Die mediane maximale Serumkonzentration (C_{max}) von Pertuzumab in Phesgo und die Zeit bis zur maximalen Konzentration (T_{max}) betrugen 157 µg/ml bzw. 3,82 Tage. Basierend auf der Analyse zur Populations-PK betrug die absolute Bioverfügbarkeit 0,712 und die Resorptionsrate erster Ordnung (Ka) 0,348 (1/Tag).

Der mediane Wert von C_{max} von Trastuzumab in Phesgo und die T_{max} betrugen 114 µg/ml bzw. 3,84 Tage. Basierend auf der Analyse zur Populations-PK betrug die absolute Bioverfügbarkeit 0,771 und die Ka 0,404 (1/Tag).

Verteilung

Basierend auf der Analyse zur Populations-PK betrug das Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments (V_c) von Pertuzumab in Phesgo beim typischen Patienten 2,77 Liter.

Basierend auf der Analyse zur Populations-PK betrug das V_c von subkutan verabreichtem Trastuzumab beim typischen Patienten 2,91 Liter.

Biotransformation

Der Metabolismus von Phesgo wurde nicht direkt untersucht. Antikörper werden hauptsächlich katabolisch ausgeschieden.

Elimination

Basierend auf der Analyse zur Populations-PK lag die Clearance von Pertuzumab in Phesgo bei 0,163 l/Tag und die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) bei etwa 24,3 Tagen.

Basierend auf der Analyse zur Populations-PK lag die Clearance von Trastuzumab in Phesgo bei 0,111 l/Tag. Es wird geschätzt, dass Trastuzumab Konzentrationen von < 1 µg/ml (ungefähr 3 % der populationsprognostizierten $C_{min,ss}$ oder etwa 97 % Auswaschung) bei mindestens 95 % der Patienten 7 Monate nach der letzten Dosis erreicht werden.

Ältere Patienten

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Phesgo bei älteren Patienten durchgeführt.

In Analysen zur Populations-PK von Pertuzumab in Phesgo und intravenös verabreichtem Pertuzumab wurde festgestellt, dass das Alter keinen signifikanten Einfluss auf die PK von Pertuzumab hat.

In Analysen zur Populations-PK von subkutan verabreichtem oder intravenös verabreichtem Trastuzumab zeigte sich, dass das Alter keinen Einfluss auf die Disposition von Trastuzumab hat.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Phesgo bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung durchgeführt.

In Analysen zur Populations-PK von Pertuzumab in Phesgo und intravenös verabreichtem Pertuzumab wurde gezeigt, dass Nierenfunktionsbeeinträchtigungen die Pertuzumab-Exposition nicht beeinflussen; allerdings waren in die Analysen zur Populations-PK nur begrenzte Daten von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung eingeschlossen.

Analysen zur Populations-PK von subkutan verabreichtem und intravenös verabreichtem Trastuzumab ergaben, dass Nierenfunktionsbeeinträchtigungen die Trastuzumab-Disposition nicht beeinflussen.

Beeinträchtigung der Leber

Bei Patienten mit einer Beeinträchtigung der Leber wurde keine formale pharmakokinetische Studie durchgeführt. Basierend auf Analysen zur Populations-PK von Pertuzumab in Phesgo wurde gezeigt, dass eine leichte Beeinträchtigung der Leber die Pertuzumab-Exposition nicht beeinflusst. Allerdings wurden nur begrenzte Daten von Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Leber in die Analysen zur Populations-PK einbezogen. IgG1-Moleküle wie Pertuzumab und Trastuzumab werden durch weit verbreitete proteolytische Enzyme, die nicht auf Lebergewebe beschränkt sind, katabolisiert. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Veränderungen der Leberfunktion eine Auswirkung auf die Elimination von Pertuzumab und Trastuzumab haben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit der Kombination von subkutan verabreichtem Pertuzumab, subkutan verabreichtem Trastuzumab und subkutaner Vorhyaluronidase alfa wurden keine spezifischen Studien durchgeführt.

Pertuzumab

Es wurden keine spezifischen tierexperimentellen Studien zur Bewertung der Wirkung von Pertuzumab auf die Fertilität durchgeführt. Aus der Toxizitätsstudie mit wiederholter Gabe an Cynomolgus-Affen können keine endgültigen Schlüsse in Bezug auf unerwünschte Wirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane gezogen werden.

Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei trächtigen Cynomolgus-Affen (zwischen dem 19. und 50. Gestationstag) mit Initialdosen von 30 mg/kg bis 150 mg/kg, gefolgt von 10 mg/kg bis 100 mg/kg alle zwei Wochen, durchgeführt. Diese Dosierungen führten zu klinisch relevanten Plasmaspiegeln (basierend auf C_{max}-Werten), die 2,5- bis 20-mal höher als bei der empfohlenen menschlichen subkutanen Dosis waren. Die intravenöse Verabreichung von Pertuzumab war zwischen dem 19. und 50. Gestationstag (Phase der Organogenese) embryotoxisch, wobei es zwischen dem 25. und 70. Gestationstag zu einem dosisabhängigen Anstieg embryofötaler Todesfälle kam. Bei trächtigen weiblichen Affen, die alle zwei Wochen Pertuzumab in Dosen von entweder 10, 30 oder 100 mg/kg erhielten (4- bis 35-mal höher als die empfohlene menschliche Dosis basierend auf C_{max}), lag die Inzidenz embryofötaler Verluste bei 33, 50 und 85 %. Bei Kaiserschnitt am 100. Gestationstag wurden Oligohydramnie, ein verringertes relatives Lungen- und Nierengewicht und mikroskopische Nachweise renaler Hypoplasie, konsistent zu verzögerter renaler Entwicklung, in allen Dosisgruppen von Pertuzumab identifiziert. Zusätzlich und konsistent mit fötalen Wachstumshemmungen als Folge einer Oligohydramnie wurden Lungenhypoplasien (1 von 6 in der 30-mg/kg- und 1 von 2 in der 100-mg/kg-Gruppe), ventrikuläre Septumdefekte (1 von 6 in der 30-mg/kg-Gruppe), dünne Ventrikelwand (1 von 2 in der 100-mg/kg-Gruppe) und kleinere Skelettfehlbildungen (äußerlich – 3 von 6 in der 30-mg/kg-Gruppe) beobachtet. Bei den Nachkommen aller Behandlungsgruppen wurde eine Pertuzumab-Exposition berichtet, mit Serumspiegeln zwischen 29 % und 40 % der maternalen Serumspiegel am 100. Gestationstag.

Subkutanes Pertuzumab (250 mg/kg/Woche für 4 Wochen) und intravenös verabreichtes Pertuzumab (bis zu 150 mg/kg wöchentlich für bis zu 26 Wochen) wurde von Cynomolgus-Affen (bindende Spezies [Pertuzumab bindet an Cynomolgus-Affen Rezeptoren]) mit Ausnahme der Entwicklung von Diarrhö gut vertragen. Bei intravenösen Pertuzumab-Dosen von 15 mg/kg und mehr

wurde intermittierende, leichte, behandlungsbedingte Diarrhö festgestellt. Bei einem Teil der Affen führte eine langzeitige Verabreichung (26 wöchentliche Dosen) zu Episoden schwerer sekretorischer Diarrhö. Die Diarrhö wurde durch unterstützende Maßnahmen, einschließlich intravenöser Flüssigkeitsersatztherapie, erfolgreich behandelt (Ausnahme ein eingeschläfertes Tier, Dosis 50 mg/kg).

Trastuzumab

Reproduktionsstudien wurden an Cynomolgus-Affen mit intravenöser Gabe von Dosierungen bis zum 16-fachen der humanen Erhaltungsdosis von Trastuzumab in der Phesgo 600 mg Darreichungsform 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.

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

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

Eine Studie an stillenden Cynomolgus-Affen, die intravenös verabreichtes Trastuzumab in Dosierungen bis zum 16-fachen der Erhaltungsdosis von Trastuzumab in der Phesgo 600 mg subkutan Darreichungsform beim Menschen erhielten, zeigte, dass Trastuzumab in die Milch post partum übertritt. Die Exposition gegenüber Trastuzumab *in utero* und das Vorhandensein von Trastuzumab im Serum von neugeborenen Affen war nicht mit nachteiligen Auswirkungen auf ihr Wachstum oder ihre Entwicklung von der Geburt bis zum Alter von einem Monat verbunden.

Hyaluronidase

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 Vorhyaluronidase alfa ergaben bei hoher systemischer Exposition embryofötale Toxizität bei Mäusen, zeigten aber kein teratogenes Potenzial.

Mit der subkutanen Formulierung von Trastuzumab wurde eine Einzeldosisstudie an Kaninchen und eine 13-wöchige Mehrfachdosis-Toxizitätsstudie bei 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 der Wechsel zur subkutanen Art der Anwendung und die Anwendung des Bestandteils Vorhyaluronidase alfa keine Auswirkung auf das Sicherheitsprofil von Trastuzumab haben. Die subkutane Formulierung von Trastuzumab wurde lokal und systemisch gut vertragen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Vorhyaluronidase alfa
Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.)
Saccharose
Methionin
Polysorbat 20 (E 432)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Phesgo 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 28 Tage bei 2 °C - 8 °C geschützt vor Licht und 24 Stunden (kumulative Zeit in der Durchstechflasche und der Spritze) bei Zimmertemperatur (max. 30 °C) und diffusem Tageslicht physikalisch und chemisch stabil.

Da Phesgo keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe enthält, sollte das Arzneimittel aus mikrobiologischer Sicht sofort verwendet werden. Falls das Arzneimittel nicht umgehend verwendet wird, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortlichkeit des Anwenders und dürfen 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Zubereitung der Spritze wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

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.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Phesgo 600 mg/600 mg Injektionslösung

Eine Packung mit einer 15-ml-Durchstechflasche aus Borosilikatglas Typ I verschlossen mit einem Fluorharzfilm-beschichtetem Gummistopfen enthält 10 ml Lösung mit 600 mg Pertuzumab und 600 mg Trastuzumab.
Der Stopfen ist mit einem Aluminiumverschluss mit oranger Flip-off-Kappe aus Kunststoff verschlossen.

Phesgo 1 200 mg/600 mg Injektionslösung

Eine Packung mit einer 20-ml-Durchstechflasche aus Borosilikatglas Typ I verschlossen mit einem Fluorharzfilm-beschichtetem Gummistopfen enthält 15 ml Lösung mit 1 200 mg Pertuzumab und 600 mg Trastuzumab.
Der Stopfen ist mit einem Aluminiumverschluss mit grüner (Farbe Cool Green) Flip-off-Kappe aus Kunststoff verschlossen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Phesgo sollte vor der Anwendung visuell geprüft werden, um sicherzustellen, dass keine Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind. Werden Partikel oder Verfärbungen festgestellt, ist die Durchstechflasche gemäß lokaler Richtlinien zu entsorgen.

Durchstechflasche nicht schütteln.

Um Phesgo Lösung aus der Durchstechflasche aufzuziehen und subkutan zu injizieren, werden eine Spritze, eine Transfernadel und eine Injektionsnadel benötigt. Phesgo kann mit hypodermischen Injektionsnadeln mit Gauge-Größen von 25G bis 27G und Längen von 3/8" (10 mm) bis 5/8" (16 mm) injiziert werden. Phesgo ist kompatibel mit Edelstahl, Polypropylen, Polycarbonat, Polyethylen, Polyurethan, Polyvinylchlorid und fluoriertem Ethylen-Polypropylen.

Da Phesgo 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. Nachdem die Lösung mit der Spritze aus der Durchstechflasche aufgezogen wurde wird empfohlen, die Nadel, die für das Aufziehen verwendet wurde, durch eine Verschlusskappe für die Spritze zu ersetzen, um das Austrocknen der Lösung in der Spritze und eine Beeinträchtigung der Qualität des Arzneimittels zu verhindern. Die Spritze mit dem Abziehaufkleber kennzeichnen. Die hypodermische Injektionsnadel darf erst unmittelbar vor der Anwendung auf die Spritze aufgesetzt werden und es muss eine Volumenanpassung auf 15 ml bei Verwendung von Phesgo 1 200 mg/600 mg oder auf 10 ml bei Verwendung von Phesgo 600 mg/600 mg erfolgen.

Phesgo ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/20/1497/001 (1 200 mg/600 mg)
EU/1/20/1497/002 (600 mg/600 mg)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Dezember 2020
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

September 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon (07624) 14-0
Telefax (07624) 1019

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