ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Perjeta 420 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit 14 ml Konzentrat enthält insgesamt 420 mg Pertuzumab in einer Konzentration von 30 mg/ml.

Nach Verdünnung enthält ein ml der Lösung ca. 3,02 mg Pertuzumab für die Initialdosis und ca. 1,59mg Pertuzumab für die Erhaltungsdosis (siehe Abschnitt 6.6).

Pertuzumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, der mit rekombinanter DNA-Technologie in Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Klare bis leicht opaleszente, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Metastasierter Brustkrebs
Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und 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.

Neoadjuvante Behandlung von Brustkrebs
Perjeta ist in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Perjeta unterliegt eingeschränkter ärztlicher Verschreibung und die Behandlung mit Perjeta darf nur unter Aufsicht eines in der Anwendung antineoplastischer Arzneimittel erfahrenen Arztes begonnen werden. Perjeta sollte von medizinischem Fachpersonal, das in der Behandlung einer Anaphylaxie ausgebildet ist, und in einer Umgebung, in der eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist, angewendet werden.

Patienten, die mit Perjeta behandelt werden, müssen einen HER2-positiven Tumorstatus haben, immunohistochemisch (IHC) definiert durch einen Wert von 3+ und/oder eine *In-situ*-Hybridisierung (ISH) mit einer Ratio von ≥ 2,0, die 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 entnehmen Sie bitte den Packungsbeilagen der validierten HER2-Tests.

Dosierung

Die empfohlene Initialdosis von Perjeta beträgt 840 mg, verabreicht als 60-minütige intravenöse Infusion, gefolgt von Erhaltungsdosen zu 420 mg, die im Abstand von 3 Wochen über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten verabreicht werden.

Wenn Trastuzumab zusammen mit Perjeta verabreicht wird, beträgt die empfohlene Initialdosis von Trastuzumab 8 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 6 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen.

Wenn Docetaxel zusammen mit Perjeta verabreicht wird, beträgt die empfohlene Initialdosis von Docetaxel 75 mg/m^2, die danach alle 3 Wochen verabreicht wird. Die Docetaxel-Dosis kann in den darauffolgenden Zyklen auf bis zu 100 mg/m^2 gesteigert werden, wenn die Initialdosis gut vertragen wird (wenn Docetaxel in Kombination mit Carboplatin, Trastuzumab und Perjeta angewendet wird, sollte die Docetaxel-Dosis nicht gesteigert werden).

Die Arzneimittel sollen sequenziell verabreicht und nicht im gleichen Infusionsbeutel gemischt werden. Bei Perjeta und Trastuzumab ist die Reihenfolge der Verabreichung beliebig. Wenn der Patient Docetaxel erhält, soll dieses nach Perjeta und Trastuzumab verabreicht werden. Nach jeder Infusion von Perjeta wird eine Beobachtungszeit von 30 bis 60 Minuten empfohlen, bevor eine nachfolgende Infusion von Trastuzumab oder Docetaxel verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.4).

Metastasierter Brustkrebs

Die Patienten sollten bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht mehr kontrollierbarer Toxizität mit Perjeta und Trastuzumab behandelt werden.

Neoadjuvante Behandlung von Brustkrebs

Perjeta sollte über 3 bis 6 Zyklen in Kombination mit neoadjuvanter Gabe von Trastuzumab und Chemotherapie als Teil eines Behandlungsschemas des frühen Brustkrebses verabreicht werden. Nach der Operation sollten die Patienten adjuvant mit Trastuzumab behandelt werden, um 1 Jahr Behandlung zu vervollständigen (siehe Abschnitt 5.1).

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn der Zeitraum zwischen zwei aufeinanderfolgenden Infusionen weniger als 6 Wochen beträgt, sollte die 420-mg-Dosis Perjeta so schnell wie möglich verabreicht werden, ohne zu berücksichtigen, wann die nächste Dosis geplant war.

Wenn der Zeitraum zwischen zwei aufeinanderfolgenden Infusionen 6 Wochen oder mehr beträgt, sollte erneut die Initialdosis von 840 mg Perjeta als 60-minütige intravenöse Infusion verabreicht werden, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 420 mg alle 3 Wochen, verabreicht über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten.

Dosierungsmodifikationen

Eine Dosisreduktion von Perjeta wird nicht empfohlen.

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

Neutropenie überwacht werden. Dosisanpassungen von Docetaxel und anderen Chemotherapeutika entnehmen Sie bitte der entsprechenden Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC).

Eine Dosisreduktion von Trastuzumab wird nicht empfohlen, siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) von Trastuzumab.

Wenn die Behandlung mit Trastuzumab abgebrochen wird, sollte auch die Behandlung mit Perjeta abgebrochen werden.

Wenn die Behandlung mit Docetaxel abgebrochen wird, kann die Behandlung mit Perjeta und Trastuzumab im metastasierten Setting bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht kontrollierbarer Toxizität fortgesetzt werden.

Linksventrikuläre Dysfunktion

Die Behandlung mit Perjeta und Trastuzumab muss mindestens über einen Zeitraum von 3 Wochen unterbrochen werden, wenn einer der folgenden Punkte zutrifft:

- Zeichen und Symptome, die auf eine kongestive Herzinsuffizienz hinweisen (Perjeta sollte abgesetzt werden, wenn eine symptomatische Herzinsuffizienz bestätigt wurde)

- Abfall der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF) auf unter 40 %

- LVEF von 40 % - 45 % verbunden mit einem Abfall von ≥ 10-%-Punkten unter den Ausgangswert vor Behandlungsbeginn.

Die Behandlung mit Perjeta und Trastuzumab kann wieder aufgenommen werden, wenn die LVEF wieder auf > 45 % gestiegen ist oder bei 40 % - 45 % verbunden mit einem Wert, der < 10-%-Punkte unter dem Ausgangswert vor Behandlungsbeginn liegt.

Wenn sich innerhalb von ungefähr 3 Wochen die LVEF nach wiederholter Beurteilung nicht verbessert hat oder weiter abgesunken ist, sollte ein Absetzen von Perjeta und Trastuzumab ernsthaft in Erwägung gezogen werden, es sei denn, der Nutzen für den einzelnen Patienten überwiegt das Risiko (siehe Abschnitt 4.4).

Infusionsreaktionen

Wenn der Patient eine Infusionsreaktion entwickelt, kann die Infusionsrate verlangsamt oder die Infusion unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.8). Sobald die Symptome abklingen, kann die Infusion wieder aufgenommen werden. Behandlungen mit Sauerstoff, Beta-Agonisten, Antihistaminika, schnelle i.v.-Flüssigkeitszufuhr und Antipyretika können ebenso zur Linderung der Symptome beitragen.

Überempfindlichkeitsreaktionen/Anaphylaxie

Die Infusion sollte sofort abgebrochen werden, wenn der Patient eine schwere Reaktion vom Grad 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien (Anaphylaxie), Bronchospasmus oder akutes respiratorisches Distresssyndrom entwickelt (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Perjeta bei Patienten ≥ 65 Jahre sind begrenzte Daten verfügbar. Zwischen älteren Patienten im Alter von 65 - 75 Jahren und erwachsenen Patienten < 65 Jahre wurden keine bedeutenden Unterschiede in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit von Perjeta beobachtet. Bei älteren Patienten ≥ 65 ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zu Patienten > 75 Jahre liegen nur sehr begrenzte Daten vor.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Perjeta wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Es kann keine spezifische Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Perjeta wird als intravenöse Infusion verabreicht. Es darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden. Hinweise zur Verdünnung von Perjeta vor der Anwendung, siehe Abschnitte 6.2 und 6.6.

Die empfohlene Infusionsdauer für die Initialdosis beträgt 60 Minuten. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, können alle nachfolgenden Infusionen über eine Dauer von 30 Minuten bis 60 Minuten verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Verbesserung der Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel müssen der Handelsname und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels eindeutig in der Patientenakte dokumentiert werden.

Linksventrikuläre Dysfunktion (inklusive kongestive Herzinsuffizienz)

Ein Abfall der LVEF wurde bei Arzneimitteln berichtet, die die HER2-Aktivität hemmen, auch bei Perjeta. Patienten, die eine vorangegangene Behandlung mit Anthrazyklinen oder eine Strahlentherapie des Brustraums erhalten haben, können ein höheres Risiko für einen Abfall der LVEF haben. In der Zulassungsstudie CLEOPATRA war die Anwendung von Perjeta in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs nicht mit einer höheren Inzidenz symptomatischer linksventrikulärer systolischer Dysfunktion (LVD) oder einem Abfall der LVEF verbunden (siehe Abschnitt 4.8).

Im neoadjuvanten Setting (NEOSPHERE) war die Inzidenz von LVD bei den mit Perjeta behandelten Gruppen höher als bei denen, die kein Perjeta erhielten. Eine erhöhte Inzidenz von LVEF-Abfällen wurde auch bei Patienten beobachtet, die mit Perjeta in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel behandelt wurden; bei allen Patienten erholte sich die LVEF wieder auf ≥ 50 %.

Perjeta wurde bei Patienten mit folgenden Charakteristika nicht untersucht: LVEF-Werte von ≤ 50 % vor der Behandlung; kongestive Herzinsuffizienz (KHI) in der Anamnese; Abfall der LVEF auf

< 50 % während einer vorangegangenen adjuvanten Therapie mit Trastuzumab; oder Zustände, die die linksventrikuläre Funktion beeinträchtigen können, wie z.B. nicht kontrollierbare Hypertonie, kürzlich erfolgter Myokardinfarkt, schwerwiegende behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen oder eine vorangegangene kumulative Anthrazyklin-Exposition von > 360 mg/m² mit Doxorubicin oder einem Äquivalent.

Die LVEF muss vor dem Behandlungsbeginn mit Perjeta und während der Behandlung mit Perjeta (im metastasierten Setting alle drei Zyklen und im neoadjuvanten Setting alle zwei Zyklen) untersucht werden, um sicherzustellen, dass sie im Normalbereich liegt. Wenn die LVEF bei < 40 % oder bei 40 % - 45 % liegt, verbunden mit einem Wert von ≥ 10-%-Punkten unter dem vor Behandlungsbeginn, sollten Perjeta und Trastuzumab ausgesetzt werden und innerhalb eines Zeitraumes von ungefähr 3 Wochen eine erneute Untersuchung der LVEF durchgeführt werden. Wenn sich die LVEF nicht verbessert hat oder weiter abgesunken ist, sollte ernsthaft erwogen werden, Perjeta und Trastuzumab abzusetzen, es sei denn, der Nutzen für den einzelnen Patienten überwiegt das Risiko (siehe Abschnitt 4.2).

Vor der Anwendung von Perjeta mit einem Anthrazyklin sollten die kardialen Risikofaktoren sorgfältig beachtet und gegen die medizinische Notwendigkeit für den einzelnen Patienten abgewogen werden. Zur sequenziellen oder gleichzeitigen Anwendung von Perjeta mit Epirubicin, als Teil des FEC Behandlungsschemas (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1), liegen nur begrenzte Sicherheitsdaten aus der TRYPHAENA-Studie vor. Es liegen keine Sicherheitsdaten zur Anwendung von Perjeta mit Doxorubicin vor.

Basierend auf den pharmakologischen Wirkungen von Pertuzumab und Anthrazyklinen könnte ein erhöhtes Risiko für kardiale Toxizitäten durch die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel im Vergleich zur sequenziellen Anwendung angenommen werden. Dies wurde in der TRYPHAENA-Studie jedoch nicht beobachtet. In dieser Studie wurden nur Chemotherapie-naive Patienten, die keine weitere Chemotherapie nach der Operation erhielten, mit geringen, kumulativen Dosen an Epirubicin (bis zu 300 mg/m^2) behandelt.

Infusionsreaktionen

Perjeta wurde mit Infusionsreaktionen in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Eine engmaschige Überwachung des Patienten wird während und bis zu 60 Minuten nach Verabreichung der ersten Infusion und während und bis zu 30 – 60 Minuten nach jeder darauffolgenden Infusion von Perjeta empfohlen. Wenn eine bedeutende Infusionsreaktion auftritt, sollte die Infusion 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 Infusionsreaktionen 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).

Überempfindlichkeitsreaktionen/Anaphylaxie

Die Patienten sollten engmaschig auf Überempfindlichkeitsreaktionen überwacht werden. Bei klinischen Prüfungen mit Perjeta wurden schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Arzneimittel zur Behandlung solcher Reaktionen sowie eine Notfallausrüstung sollten zur unmittelbaren Anwendung zur Verfügung stehen. Perjeta muss bei Überempfindlichkeitsreaktionen vom Grad 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien (Anaphylaxie), Bronchospasmus oder akutem respiratorischem Distresssyndrom dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Perjeta ist bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Pertuzumab oder einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Febrile Neutropenie

Patienten, die mit Perjeta, 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 Perjeta behandelt wurden, und bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, ähnlich. Bei Patienten, die mit Perjeta 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

Pertuzumab kann schwere Diarrhö hervorrufen. Im Falle des Auftretens von schwerer Diarrhö sollte eine Behandlung mit Antidiarrhoika begonnen werden. Wenn keine Verbesserung des Zustandes erreicht werden kann, sollte eine Unterbrechung der Behandlung mit Pertuzumab in Erwägung gezogen werden. Wenn die Diarrhö wirksam behandelt wurde, kann die Behandlung mit Pertuzumab wieder aufgenommen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer Substudie der randomisierten Zulassungsstudie CLEOPATRA bei metastasiertem Brustkrebs mit 37 Patienten wurden keine pharmakokinetischen (PK) Wechselwirkungen zwischen Pertuzumab und Trastuzumab oder zwischen Pertuzumab und Docetaxel beobachtet. Zusätzlich ergab die populationspharmakokinetische Analyse keine Anzeichen für Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Pertuzumab und Trastuzumab oder zwischen Pertuzumab und Docetaxel. Das Fehlen von Arzneimittelwechselwirkungen wurde durch pharmakokinetische Daten aus der NEOSPHERE Studie im neoadjuvanten Setting bestätigt.

In vier Studien wurde die Wirkung von Pertuzumab auf die PK gleichzeitig verabreichter zytotoxischer Substanzen, Docetaxel, Gemcitabin, Erlotinib und Capecitabin 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während sie Perjeta erhalten und in den 6 Monaten nach der letzten Dosis von Perjeta eine effiziente Kontrazeption durchführen.

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Pertuzumab bei Schwangeren liegen limitierte Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).
Perjeta wird nicht zur Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebährfähigen Alter, die keine Kontrazeption durchführen, empfohlen.

Stillzeit

Da menschliches IgG in die Muttermilch übergeht und das Potenzial zur Resorption und Schädigung des Säuglings nicht bekannt ist, muss, unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung mit Perjeta für die Mutter, die Entscheidung getroffen werden, entweder das Stillen oder die Behandlung abzubrechen (siehe Abschnitt 5.2).

Fertilität

Es wurden keine spezifischen tierexperimentellen Studien zur Bewertung der Wirkung von Pertuzumab auf die Fertilität durchgeführt. Aus Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe liegen nur sehr begrenzte Daten in Hinblick auf das Risiko von unerwünschten Wirkungen in Bezug auf das männliche Fortpflanzungssystem vor. Bei Exposition von geschlechtsreifen weiblichen Cynomolgus-Affen gegenüber Pertuzumab wurden keine unerwünschten Wirkungen beobachtet.

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

Auf Grundlage von berichteten Nebenwirkungen wird nicht erwartet, dass Perjeta die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst. Patienten mit Infusionsreaktionen sollen angewiesen werden, bis zum Abklingen der Symptome kein Fahrzeug zu führen und Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Perjeta wurde bei mehr als 1.600 Patienten in den randomisierten Studien CLEOPATRA (n = 808), NEOSPHERE (n = 417) und TRYPHAENA (n = 225) und in Studien der Phase I und II bei Patienten mit unterschiedlichen Tumorerkrankungen, die in den meisten Fällen mit Perjeta in Kombination mit anderen antineoplastischen Wirkstoffen behandelt wurden, untersucht. Die Sicherheit von Perjeta stimmte im Allgemeinen in den Studien der Phase I und II, mit der in den Studien CLEOPATRA, NEOSPHERE und TRYPHAENA beobachteten überein, obwohl die Inzidenz und die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen variierten, je nachdem ob Perjeta als Monotherapie oder in Kombination mit antineoplastischen Substanzen verabreicht wurde.

Metastasierter Brustkrebs

In der klinischen Zulassungsstudie CLEOPATRA erhielten 408 Patienten mindestens eine Dosis Perjeta in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel. Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 50 %), die bei Perjeta in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel beobachtet wurden, waren Diarrhö, Alopezie und Neutropenie. Die häufigsten Nebenwirkungen (> 10 %) vom Grad 3 - 4 gemäß NCI-CTCAE Kriterien v.3 waren Neutropenie, febrile Neutropenie und Leukopenie, und die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren febrile Neutropenie, Neutropenie und Diarrhö. Zu Todesfällen, die mit der Behandlung in Verbindung standen, kam es bei 1,2 % der Patienten in der mit Perjeta behandelten Gruppe und bei 1,5 % in der Gruppe, die Placebo erhielt, und sie waren in der Mehrzahl auf febrile Neutropenie und/oder Infektion zurückzuführen.

In der Zulassungsstudie CLEOPATRA wurden Nebenwirkungen nach Absetzen der Behandlung mit Docetaxel seltener berichtet. Nach Beendigung von Docetaxel traten in der mit Perjeta und Trastuzumab behandelten Gruppe bei < 10 % der Patienten Nebenwirkungen auf, mit Ausnahme von Diarrhö (28,1 %), Infektionen der oberen Atemwege (18,3 %), Exanthem (18,3 %), Kopfschmerzen (17,0 %), Fatigue (13,4 %), Nasopharyngitis (17,0 %), Asthenie (13,4 %), Pruritus (13,7 %), Arthralgie (11,4 %), Übelkeit (12,7 %), Schmerzen in den Extremitäten (13,4 %), Rückenschmerzen (12,1 %) und Husten (12,1 %).

Neoadjuvante Behandlung von Brustkrebs

In der neoadjuvanten NEOSPHERE Studie waren die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 50 %), die bei Perjeta in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel beobachtet wurden, Alopezie und Neutropenie. Die häufigste Nebenwirkung von Grad 3 - 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien v.3 (≥ 10 %) war Neutropenie.

In der neoadjuvanten TRYPHAENA-Studie waren die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 50 %) Neutropenie, Diarrhö und Übelkeit, wenn Perjeta in Kombination mit Trastuzumab und 3 Zyklen FEC (5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid) gefolgt von 3 Zyklen Perjeta, Trastuzumab und Docetaxel verabreicht wurde. Die häufigsten Nebenwirkungen von Grad 3 - 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien v.3 (≥ 10 %) waren Neutropenie, febrile Neutropenie und Leukopenie. Wenn Perjeta in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel über 3 Zyklen gefolgt von 3 Zyklen FEC (5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid) verabreicht wurde, waren die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 50 %) Diarrhö, Übelkeit und Alopezie. Die häufigsten Nebenwirkungen von Grad 3 - 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien v.3 (≥ 10 %) waren Neutropenie und Leukopenie. Auch wenn Perjeta in Kombination mit Docetaxel, Carboplatin und Trastuzumab (TCH) über 6 Zyklen verabreicht wurde, waren die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 50 %) Diarrhö und Alopezie. Die häufigsten Nebenwirkungen von Grad 3 - 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien v.3 (≥ 10 %) waren Neutropenie, febrile Neutropenie, Anämie, Leukopenie und Diarrhö. Die Sicherheit von Perjeta bei Anwendung im neoadjuvanten Setting über mehr als 6 Zyklen wurde nicht untersucht.

Tabelle der Nebenwirkungen

Tabelle 1 fasst die Nebenwirkungen zusammen, die in der Zulassungsstudie CLEOPATRA, in der Patienten mit metastasiertem Brustkrebs Perjeta in Kombination mit Docetaxel und Trastuzumab verabreicht wurde, sowie in den neoadjuvanten Studien NEOSPHERE und TRYPHAENA, in denen Patienten mit frühem Brustkrebs Perjeta in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie verabreicht wurde, auftraten. Da Perjeta in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie angewendet wird, ist es schwierig, den kausalen Zusammenhang zwischen einem unerwünschten Ereignis und einem bestimmten Arzneimittel mit Sicherheit herzustellen.

Die Nebenwirkungen sind nachfolgend gemäß MedDRA nach Systemorganklasse und den folgenden Häufigkeitskategorien aufgelistet:
Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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

Tabelle 1 Zusammenfassung von Nebenwirkungen bei Patienten, die im metastasierten und im neoadjuvanten Setting mit Perjeta behandelt wurden^

Systemorganklasse	***Sehr häufig***	***Häufig***	***Gelegentlich***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege Nasopharyngitis	Paronychie	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Febrile Neutropenie* Neutropenie Leukopenie Anämie		
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit/ anaphylaktische Reaktion° Infusionsreaktion/Zytokin -Freisetzungs-Syndrom°°		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit†		
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit		

Systemorganklasse	***Sehr häufig***	***Häufig***	***Gelegentlich***
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere Neuropathie Kopfschmerzen† Dysgeusie	Periphere sensorische Neuropathie Schwindel	
Augenerkrankungen		Verstärkte Tränensekretion	
Herzerkrankungen		Linksventrikuläre Dysfunktion† (einschließlich kongestiver Herzinsuffizienz)**	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten†	Pleuraerguss Dyspnö †	Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö† Erbrechen† Stomatitis Übelkeit† Obstipation† Dyspepsie		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie Exanthem† Nagelveränderungen	Pruritus Trockene Haut	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie Arthralgie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Mukositis/Schleimhaut-entzündung Schmerzen† Ödem † Pyrexie Fatigue† Asthenie†	Schüttelfrost	

^ Tabelle 1 zeigt gepoolte Daten aus der Gesamtbehandlungszeit von CLEOPATRA (Stichtag 11. Februar 2014; mediane Anzahl an Zyklen von Perjeta war 24); sowie aus dem neoadjuvanten Behandlungszeitraum von NEOSPHERE (mediane Anzahl an Zyklen von Perjeta war in allen Behandlungsarmen 4) und TRYPHAENA (mediane Anzahl an Zyklen von Perjeta in allen Behandlungsarmen war 3 - 6)

* Einschließlich Nebenwirkungen mit tödlichem Ausgang

** Für die Gesamtbehandlungszeit in allen 3 Studien

† Außer febriler Neutropenie, Neutropenie, Leukopenie, verstärkter Tränensekretion, interstitieller Lungenerkrankung, Nagelveränderungen und Alopezie, wurden alle Ereignisse in dieser Tabelle auch bei mindestens 1 % der Patienten in Studien mit Perjeta als Monotherapie berichtet, auch wenn sie von den Prüfärzten nicht unbedingt mit Perjeta in Verbindung gebracht wurden. Sehr häufige Ereignisse (die bei ≥ 10 % der Patienten, die mit Perjeta als Monotherapie behandelt wurden, berichtet wurden), wurden in der Tabelle mit einem † markiert.

° Überempfindlichkeit/anaphylaktische Reaktion basiert auf einer Gruppe von Begriffen.

°° Infusionsreaktion/Zytokin-Freisetzungs-Syndrom beinhaltet eine Spanne unterschiedlicher Begriffe innerhalb eines Zeitfensters, siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Linksventrikuläre Dysfunktion

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

In der neoadjuvanten NEOSPHERE Studie, in der die Patienten 4 Zyklen Perjeta als neoadjuvante Behandlung erhielten, war die Inzidenz von LVD (während des gesamten Behandlungszeitraumes) in der mit Perjeta, Trastuzumab und Docetaxel behandelten Gruppe höher (7,5 %) als in der mit Trastuzumab und Docetaxel behandelten Gruppe (1,9 %). In der mit Perjeta und Trastuzumab behandelten Gruppe gab es einen Fall von symptomatischer LVD.
In der neoadjuvanten TRYPHAENA Studie betrug die Inzidenz von LVD (während des gesamten Behandlungszeitraumes) in der mit Perjeta plus Trastuzumab und FEC gefolgt von Perjeta plus Trastuzumab und Docetaxel behandelten Gruppe 8,3 %, in der nach FEC mit Perjeta plus Trastuzumab und Docetaxel behandelten Gruppe 9,3 % und in der mit Perjeta in Kombination mit TCH behandelten Gruppe 6,6 %. Die Inzidenz symptomatischer LVD (kongestive Herzinsuffizienz) betrug 1,3 % in der nach FEC mit Perjeta plus Trastuzumab und Docetaxel behandelten Gruppe (dies schließt eine Patientin nicht mit ein, bei der es während der FEC Behandlung zu symptomatischer LVD kam, bevor sie Perjeta plus Trastuzumab und Docetaxel erhielt) und ebenfalls 1,3 % in der mit Perjeta in Kombination mit TCH behandelten Gruppe. Bei keinem Patienten der mit Perjeta plus Trastuzumab und FEC gefolgt von Perjeta plus Trastuzumab und Docetaxel behandelten Gruppe trat eine symptomatische LVD auf.

Infusionsreaktionen
Als Infusionsreaktion wurde in der Zulassungsstudie CLEOPATRA bei metastasiertem Brustkrebs jedes Ereignis definiert, 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 Perjeta am Tag vor der Anwendung von Trastuzumab und Docetaxel verabreicht, damit mit Perjeta assoziierte Nebenwirkungen untersucht werden konnten. Am ersten Tag, an dem nur Perjeta verabreicht wurde, lag die Gesamthäufigkeit von Infusionsreaktionen in der mit Placebo behandelten Gruppe bei 9,8 % und in der mit Perjeta behandelten Gruppe bei 13,2 %. Hierbei war die Mehrzahl der Infusionsreaktionen leicht oder mäßig. Die häufigsten Infusionsreaktionen (≥ 1,0 %) in der mit Perjeta 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 Infusionsreaktionen (≥ 1,0 %) in der mit Perjeta behandelten Gruppe Fatigue, Dysgeusie, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Myalgie und Erbrechen (siehe Abschnitt 4.4).

In der NEOSPHERE und der TRYPHAENA Studie im neoadjuvanten Setting wurde Perjeta in allen Zyklen am selben Tag verabreicht, wie die anderen Arzneimittel der Studienbehandlung. Die Infusionsreaktionen stimmten mit jenen überein, die in der CLEOPATRA Studie während der Zyklen, in denen Perjeta am selben Tag wie Trastuzumab und Docetaxel verabreicht wurde, beobachtet wurden, wobei es sich meist um leichte oder mäßige Reaktionen handelte.

Überempfindlichkeitsreaktionen/Anaphylaxie
In der Zulassungsstudie CLEOPATRA mit Patienten mit metastasiertem Brustkrebs lag die Gesamthäufigkeit der vom Prüfarzt berichteten Überempfindlichkeits-/Anaphylaxieereignisse während des gesamten Behandlungszeitraums bei den mit Placebo behandelten Patienten bei 9,3 % und bei den mit Perjeta behandelten Patienten bei 11,3 %, davon waren 2,5 % bzw. 2,0 % vom Grad 3 - 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien. Insgesamt kam es in der mit Placebo behandelten Gruppe bei 2 Patienten und in der mit Perjeta 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 der 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 der NEOSPHERE und der TRYPHAENA Studie im neoadjuvanten Setting stimmten die Überempfindlichkeits- bzw. Anaphylaxie-Ereignisse mit jenen in der CLEOPATRA Studie überein. In der NEOSPHERE Studie kam es bei zwei Patienten in der mit Perjeta und Docetaxel behandelten Gruppe zur Anaphylaxie. In der TRYPHAENA Studie war die Gesamthäufigkeit von

Überempfindlichkeit/Anaphylaxie in der mit Perjeta und TCH behandelten Gruppe am höchsten (13,2 %), davon waren 2,6 % von Grad 3 - 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien v.3.

Febrile Neutropenie
In der Zulassungsstudie CLEOPATRA kam es bei der Mehrzahl der Patienten beider Behandlungsgruppen zu mindestens einem Ereignis von Leukopenie (bei 63,0 % der mit Perjeta behandelten Patienten und bei 58,3 % der mit Placebo behandelten Patienten), wovon die meisten Neutropenieereignisse waren. Eine febrile Neutropenie trat bei 13,7 % der mit Perjeta 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 Perjeta 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 Perjeta, 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 Perjeta + TCH behandelten Patienten auf und bei 9,3 % der mit FEC gefolgt von neoadjuvant Perjeta, Trastuzumab und Docetaxel behandelten Patienten. In der TRYPHAENA Studie war die Häufigkeit von febriler Neutropenie bei Patienten, die sechs Zyklen Perjeta erhielten, höher als bei Patienten, die drei Zyklen Perjeta 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 Perjeta, Trastuzumab und Docetaxel behandelten asiatischen Patienten febrile Neutropenie auf, im Vergleich zu 4,0 % der neoadjuvant mit Trastuzumab und Docetaxel behandelten asiatischen Patienten.

Diarrhö
In der Zulassungsstudie CLEOPATRA bei metastasiertem Brustkrebs kam es bei 68,4 % der mit Perjeta behandelten Patienten und bei 48,7 % der mit Placebo behandelten Patienten zu Diarrhö. 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 Perjeta behandelten Patienten 9,3 %, im Vergleich zu 5,1 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. Die mediane Dauer der längsten Episode war bei den mit Perjeta 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 Perjeta, 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 Perjeta + TCH behandelten Patienten auf und bei 61,4 % der mit FEC gefolgt von neoadjuvant Perjeta, Trastuzumab und Docetaxel behandelten Patienten. In beiden Studien waren die meisten Ereignisse leicht bis mittelschwer.

Exanthem
In der Zulassungsstudie CLEOPATRA bei metastasiertem Brustkrebs traten bei 51,7 % der mit Perjeta behandelten Patienten Exantheme auf, im Vergleich zu 38,9 % bei den 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 Perjeta, Trastuzumab und Docetaxel behandelten Patienten Exantheme auf, im Vergleich zu 29,0 % der mit Trastuzumab und Docetaxel behandelten Patienten. In der TRYPHAENA-Studie traten Exantheme bei 36,8 % der neoadjuvant mit Perjeta + TCH behandelten Patienten und bei 20,0 % der mit FEC gefolgt von neoadjuvant Perjeta, Trastuzumab und Docetaxel behandelten Patienten auf. Die Inzidenz von

Exanthemen bei Patienten, die sechs Zyklen Perjeta erhielten, war höher als bei Patienten, die drei Zyklen Perjeta erhielten, unabhängig von der verabreichten Chemotherapie.

Laborauffälligkeiten
In der Zulassungsstudie CLEOPATRA bei metastasiertem Brustkrebs war die Inzidenz von Neutropenie vom Grad 3 - 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien, v.3, zwischen den beiden Behandlungsgruppen ausgeglichen (86,3 % bei den mit Perjeta behandelten Patienten 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 von Grad 3 - 4 gemäß NCI-CTCAE v.3 bei Patienten, die neoadjuvant mit Perjeta, Trastuzumab und Docetaxel behandelt wurden, bei 74,5 %, verglichen mit 84,5 % bei Patienten, die mit Trastuzumab und Docetaxel behandelt wurden, darunter Neutropenie von Grad 4 bei 50,9 % bzw. 60,2 %. In der TRYPHAENA Studie lag die Inzidenz von Neutropenie von Grad 3 - 4 gemäß NCI-CTCAE v.3 bei Patienten, die neoadjuvant mit Perjeta + TCH behandelt wurden, bei 85,3 % und bei Patienten, die mit FEC gefolgt von neoadjuvant Perjeta, Trastuzumab und Docetaxel behandelt wurden, bei 77,0 %, darunter Neutropenie von Grad 4 bei 66,7 % bzw. 59,5 %.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Die maximale verträgliche Dosis von Perjeta wurde nicht bestimmt. Einzeldosen von mehr als 25 mg/kg (1.727 mg) wurden in klinischen Studien nicht untersucht.

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: L01XC13

Wirkmechanismus

Perjeta ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der spezifisch an die extrazelluläre Dimerisierungsdomäne (Subdomäne II) des menschlichen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptorproteins 2 (HER2) bindet und dabei die ligandenabhängige Heterodimerisierung von HER2 mit anderen Rezeptoren der HER-Rezeptorfamilie, einschließlich EGFR, HER3 und HER4 hemmt. Dadurch hemmt Perjeta 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. Darüber hinaus ist Perjeta ein Mediator für antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC).

Während Perjeta allein die Proliferation menschlicher Tumorzellen hemmte, erhöhte die Kombination von Perjeta und Trastuzumab signifikant die antitumorale Aktivität in HER2-überexprimierenden Heterotransplantatmodellen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Perjeta bei HER2-positivem Brustkrebs wird durch eine randomisierte Vergleichsstudie der Phase-III bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs und zwei Phase-II-Studien (eine einarmige Studie bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs und eine randomisierte Vergleichsstudie im neoadjuvanten Setting) belegt.

Metastasierter Brustkrebs

Anwendung von Perjeta 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 Perjeta 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 Perjeta + Trastuzumab + Docetaxel.

Perjeta und Trastuzumab wurden in der Standarddosierung im 3-wöchigen Behandlungsschema verabreicht. Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, dem Widerruf des Einverständnisses zur Teilnahme oder dem Auftreten nicht kontrollierbarer Toxizität mit Perjeta 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 progressionsfreies Überleben (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 Gesamtüberleben (OS – Overall Survival), PFS (festgestellt durch den Prüfarzt), objektive Ansprechrate (ORR – Objective Response Rate), Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Fortschreiten der Symptome gemäß FACT-B-Fragebogen zur Lebensqualität.

In jeder Behandlungsgruppe hatte ungefähr die Hälfte der Patienten eine Hormonrezeptor-positive Erkrankung (definiert als Östrogenrezeptor (ER)-positiv und/oder Progesteronrezeptor (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 65,0 % (Bereich 50 % - 88 %).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der CLEOPATRA-Studie sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Eine statistisch signifikante Verbesserung des durch die IRF bewerteten progressionsfreien Überlebens (PFS) wurde in der mit Perjeta 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.

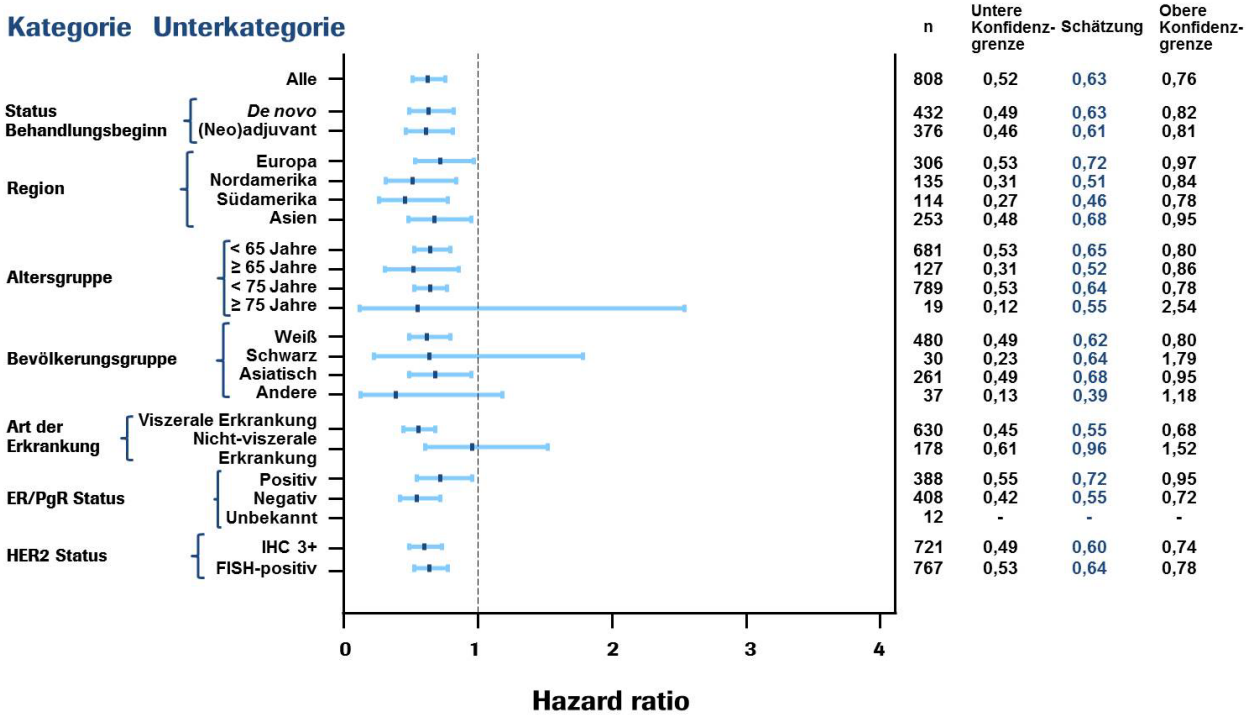
Tabelle 2 Zusammenfassung der Wirksamkeit aus der CLEOPATRA Studie

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

* Primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens, Stichtag 13. Mai 2011.
** Finale Analyse des Gesamtüberlebens, Stichtag 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.

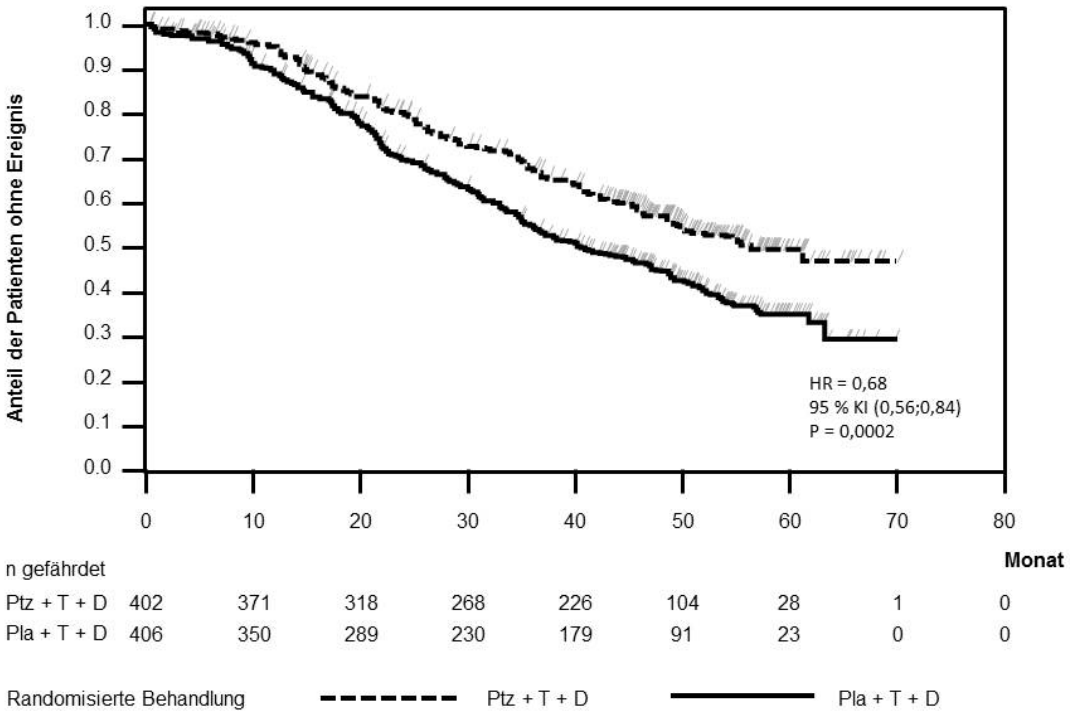
In allen zuvor festgelegten Patienten-Subgruppen, einschließlich der Subgruppen, die auf den Stratifizierungsfaktoren geographische Lage und vorangegangene adjuvante/neoadjuvante Therapie oder neu aufgetretener metastasierter Brustkrebs basierten, wurden konsistente Ergebnisse beobachtet (siehe Abbildung 1). Eine exploratorische 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 1 Von der IRF bewertetes progressionsfreies Überleben gemäß Patienten-Subgruppe



Die finale OS-Analyse wurde durchgeführt, nachdem 389 Patienten verstorben waren (221 in der mit Placebo behandelten Gruppe und 168 in der mit Perjeta behandelten Gruppe). Der statistisch signifikante OS-Nutzen zu Gunsten der mit Perjeta behandelten Gruppe, der zuvor im Rahmen einer Interimsanalyse des Gesamtüberlebens (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 Perjeta behandelten Gruppe bei 56,5 Monaten (siehe Tabelle 2, Abbildung 2).

Abbildung 2 Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens



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

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

Zusätzliche unterstützende Informationen aus klinischen Studien

BO17929 - einarmige Studie bei metastasiertem Brustkrebs

Bei BO17929 handelt es sich um eine nicht randomisierte Phase-II-Studie bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs, deren Tumore während der Behandlung mit Trastuzumab progredient waren. Die Behandlung mit Perjeta und Trastuzumab führte zu einer Ansprechrate von 24,2 %, mit weiteren 25,8 % Patienten, bei denen die Stabilisierung der Erkrankung mindestens 6 Monate andauerte, was darauf hinweist, dass Perjeta nach einer Krankheitsprogression unter Trastuzumab wirksam ist.

Neoadjuvante Behandlung von Brustkrebs

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 Brustkrebstherapie basiert auf einer nachgewiesenen Verbesserung der Rate der pathologischen Komplettremission sowie einem Trend zur Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens, ohne jedoch einen Nutzen im Hinblick auf langfristige Ergebnisse, wie Gesamtüberleben oder krankheitsfreies Überleben, 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 Perjeta, 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
- Perjeta plus Trastuzumab und Docetaxel
- Perjeta plus Trastuzumab
- Perjeta plus Docetaxel

Die Randomisierung wurde nach Brustkrebs-Typ (operabel, lokal fortgeschritten oder entzündlich) und ER- oder PgR-Positivität stratifiziert.
Perjeta 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 Perjeta und Trastuzumab erhalten haben, bekamen nach der Operation sowohl FEC als auch Docetaxel.

Der primäre Endpunkt der Studie war pathologische Komplettremission (pCR) in der Brust (ypT0/is). Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die klinische Ansprechrate, die Rate brusterhaltender Operationen (nur T2-3 Tumore), das krankheitsfreie Überleben (DFS) und 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 war kaukasischer Abstammung [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 3 dargestellt. Eine statistisch signifikante Verbesserung der pCR-Rate (ypT0/is) wurde bei Patienten beobachtet, die Perjeta plus Trastuzumab und Docetaxel erhielten, im Vergleich zu Patienten, die Trastuzumab und Docetaxel erhielten (45,8 % gegenüber 29,0 %, 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- (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 mit Perjeta (Perjeta 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 Perjeta 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 Perjeta und Trastuzumab verabreicht
- 3 Zyklen FEC allein, gefolgt von 3 Zyklen Docetaxel, mit Trastuzumab und Perjeta gleichzeitig verabreicht
- 6 Zyklen TCH in Kombination mit Perjeta.

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

Perjeta 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 intravenös 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 Perjeta in Kombination mit TCH behandelten Gruppe wurde 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 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 war kaukasischer Abstammung [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 Behandlungsschamata ohne Pertuzumab wurden in allen 3 Behandlungsarmen hohe pCR-Raten beobachtet (siehe Tabelle 3). 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 50,0 %) als bei den Patienten mit Hormonrezeptor-negativen Tumoren (zwischen 65,0 % auf 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 3 NEOSPHERE (WO20697) und TRYPHAENA (BO22280): Überblick zur Wirksamkeit (Intent-to-Treat-Population)

	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
Parameter	**Trastuzu-mab + Docetaxel n = 107**	**Perjeta + Trastuzu-mab + Docetaxel n = 107**	**Perjeta + Trastuzu-mab n = 107**	**Perjeta + Docetaxel n = 96**	**Perjeta + Trastuzumab + FEC→ Perjeta + Trastuzu-mab + Docetaxel n = 73**	**FEC→ Perjeta + Trastuzu-mab + Docetaxel n = 75**	**Perjeta + TCH n = 77**
pCR-Rate in der Brust ypT0/is n (%) [95 % KI][1]	31 (29,0 %) [20,6; 38,5]	49 (45,8 %) [36,1; 55,7]	18 (16,8 %) [10,3; 25,3]	23 (24,0 %) [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.* Trastuzu-mab + Docetaxel)	0,0198 (*vs.* Trastuzu-mab + Docetaxel)	0,0030 (*vs.* Perjeta + Trastuzumab + Docetaxel)	NA	NA	NA
pCR-Rate in der Brust und in Lymph-knoten (ypT0/is N0) n (%) [95 % KI]	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]
ypT0 N0 n (%) [95 % KI]	13 (12,1 %) [6,6; 19,9]	35 (32,7 %) [24,0; 42,5]	6 (5,6 %) [2,1; 11,8]	13 (13,2 %) [7,4; 22,0]	37 (50,7 %) [38,7; 62,6]	34 (45,3 %) [33,8; 57,3]	40 (51,9 %) [40,3; 63,5]

	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
Parameter	**Trastuzu-mab + Docetaxel n = 107**	**Perjeta + Trastuzu-mab + Docetaxel n = 107**	**Perjeta + Trastuzu-mab n = 107**	**Perjeta + Docetaxel n = 96**	**Perjeta + Trastuzumab + FEC→ Perjeta + Trastuzu-mab + Docetaxel n = 73**	**FEC→ Perjeta + Trastuzu-mab + Docetaxel n = 75**	**Perjeta + TCH n = 77**
Klinisches Anspre-chen[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 Perjeta + Trastuzumab + Docetaxel und Perjeta + Trastuzumab wird verglichen mit Trastuzumab + Docetaxel, während Perjeta + Docetaxel mit Perjeta + 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).

Immunogenität

In der Zulassungsstudie CLEOPATRA wurden die Patienten zu mehreren Zeitpunkten auf anti-therapeutische Antikörper (ATA) gegen Perjeta untersucht. Ungefähr 2,8 % (11/386 Patienten) der mit Perjeta behandelten Patienten und 6,2 % (23/372 Patienten) der mit Placebo behandelten Patienten wurden positiv auf ATAs getestet. Bei keinem dieser 34 Patienten traten schwere Infusions- oder Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxien) vom NCI-CTCAE Grad 4 auf, die eindeutig mit ATAs in Verbindung standen. In Studien der Phase I und II traten jedoch bei 2 von 366 der mit Perjeta behandelten Patienten (0,5 %) Überempfindlichkeitsreaktionen vom Grad 3 auf, die mit nachweisbaren ATAs in Verbindung standen. Zurzeit liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Wirkung von ATAs auf die Wirksamkeit von Perjeta in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel zu bewerten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Perjeta 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

Mit den Daten aus verschiedenen klinischen Studien der Phasen I, II und III von 481 Patienten mit unterschiedlichen Arten fortgeschrittener Tumorerkrankungen wurde eine populationspharmakokinetische Analyse durchgeführt. Die Patienten hatten Perjeta als Mono- oder Kombinationstherapie in Dosen zwischen 2 mg/kg und 25 mg/kg alle drei Wochen als 30 - 60-minütige intravenöse Infusion erhalten.

Resorption
Perjeta wird als intravenöse Infusion verabreicht. Es wurden keine Studien mit anderen Arten der Anwendung durchgeführt.

Verteilung
In allen klinischen Studien betrug das Verteilungsvolumen des zentralen (Vc) und des peripheren (Vp) Kompartiments beim typischen Patienten 3,11 Liter bzw. 2,46 Liter.

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

Elimination
Die mediane Clearance (Cl) von Perjeta betrug 0,235 Liter/Tag und die mediane Halbwertszeit betrug 18 Tage.

Linearität/Nicht-Linearität
Innerhalb des empfohlenen Dosierungsbereiches wies Perjeta eine lineare Pharmakokinetik auf.

Ältere Patienten
Basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse wurde bei Patienten < 65 Jahre (n = 306) und Patienten ≥ 65 Jahre (n = 175) kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Pharmakokinetik von Perjeta beobachtet.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung
Es wurden keine klinischen Studien zur Untersuchung der Wirkung von Perjeta auf die Nierenfunktion durchgeführt. Basierend auf den Ergebnissen der populationspharmakokinetischen Analyse war die Bioverfügbarkeit von Perjeta bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance [CrCl] 60 ml/min bis 90 ml/min, n = 200) und mäßiger Nierenfunktionsstörung (CrCl 30 ml/min bis 60 ml/min, n = 71) vergleichbar zu derjenigen von Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCl größer als 90 ml/min, n = 200). Über die gesamte Bandbreite der CrCl wurde kein Zusammenhang zwischen CrCl und der Verfügbarkeit von Perjeta beobachtet (27 ml/min bis 244 ml/min).

Sonstige besondere Patientengruppen
Die populationspharmakokinetische Analyse ergab keine pharmakokinetischen Unterschiede in Bezug auf Alter, Geschlecht und ethnische Abstammung (japanisch *versus* nicht-japanisch). Die Ausgangswerte von Albumin und fettfreiem Körpergewicht waren die wichtigsten signifikanten, die Clearance beeinflussenden, Kovariablen. Die Clearance nahm bei Patienten mit höheren Albuminkonzentrationen ab und bei Patienten mit höherem fettfreiem Körpergewicht zu. Trotzdem haben Empfindlichkeitsanalysen in präklinischen Heterotransplantatmodellen von Tumoren, bei denen die empfohlene Dosis und das empfohlene Schema von Perjeta angewendet wurde, gezeigt, dass bei den Extremwerten dieser beiden Kovariablen keine signifikante Auswirkung auf die Fähigkeit, die angestrebten Steady State Konzentrationen zu erreichen, bestand. Daher ist es nicht notwendig, die Dosierung von Perjeta auf der Grundlage dieser Kovariablen anzupassen.
Die PK-Ergebnisse von Pertuzumab in der NEOSPHERE Studie stimmen mit den Prognosen aus dem vorherigen PK-Populationsmodell überein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine spezifischen Fertilitätsstudien bei Tieren zur Beurteilung des Einflusses von Pertuzumab durchgeführt. Aus der Toxizitätsstudie mit wiederholter Gabe an Cynomolgus-Affen können keine endgültigen Schlüsse in Bezug auf unerwünschte Wirkungen auf männliche 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 Dosen von zweimal wöchentlich 10 mg/kg bis 100 mg/kg, 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 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 zweimal wöchentlich Pertuzumab in Dosen von entweder 10, 30 oder 100 mg/kg erhielten (2,5- bis 20-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.

Wöchentliche i.v. Verabreichungen von Dosen von Pertuzumab bis zu 150 mg/kg/Dosis wurden von Cynomolgus-Affen im Allgemeinen gut vertragen. Bei Dosen von 15 mg/kg und mehr wurde intermittierende, leichte, behandlungsbedingte Diarrhö festgestellt. Bei einem Teil der Affen führte eine langzeitige Verabreichung (7 bis 26 Wochen) zu Episoden schwerer sekretorischer Diarrhö. Die Diarrhö wurde durch unterstützende Maßnahmen, einschließlich intravenöser Flüssigkeitsersatztherapie, erfolgreich behandelt (Ausnahme ein eingeschläfertes Tier, Dosis 50 mg/kg).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Essigsäure 99 %
L-Histidin
Sucrose
Polysorbat 20
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Perjeta und Beuteln aus Polyvinylchlorid (PVC) oder nicht-PVC Polyolefin, einschließlich Polyethylen, beobachtet. Glukoselösung (5%ig) sollte nicht zur Verdünnung von Perjeta verwendet werden, da es chemisch und physikalisch in dieser Art von Lösung instabil ist.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
2 Jahre.

Verdünnte Lösung
Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 24 Stunden bei 30 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerzeiten und Lagerbedingungen nach Anbruch in der Verantwortung des Anwenders und sollten im Normalfall 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung 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 Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (Glasart I) mit Stopfen (Butylgummi) mit 14 ml Lösung.

Packung mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Perjeta enthält keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe. Deswegen muss darauf geachtet werden, dass die Sterilität der zubereiteten Infusionslösung gewährleistet ist. Die Zubereitung sollte daher durch medizinisches Fachpersonal erfolgen.

Perjeta ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen und wird als intravenöse Infusion verabreicht.

Die Durchstechflasche darf nicht geschüttelt werden. 14 ml Konzentrat von Perjeta sollte aus der Durchstechflasche aufgezogen und in 250 ml PVC oder nicht-PVC Polyolefin Infusionsbeuteln mit 250 ml 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnt werden. Nach der Verdünnung sollte 1 ml der Lösung für die Initialdosis, für die zwei Durchstechflaschen benötigt werden, ca. 3,02 mg Pertuzumab (840 mg/278 ml) und für die Erhaltungsdosis, für die eine Durchstechflasche benötigt wird, ca. 1,59 mg Pertuzumab (420 mg/264 ml) enthalten.

Der Beutel sollte vorsichtig umgedreht werden, um die Lösung ohne Schaumbildung zu mischen.

Arzneimittel für die parenterale Anwendung sind vor der Anwendung optisch auf Schwebstoffe und Verfärbungen zu überprüfen. Wenn Schwebstoffe oder Verfärbungen beobachtet werden, darf die Lösung nicht verwendet werden. Nach der Zubereitung sollte die Infusion umgehend angewendet werden (siehe Abschnitt 6.3).

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/813/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 04. März 2013

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

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

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs
Genentech, Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688-9431
USA

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP wird jedes Jahr bis zur Verlängerung vorgelegt.
Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, sollten beide gleichzeitig vorgelegt werden.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen:

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

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	**Fällig am**
MO22324 (PHEREXA) Eine multizentrische randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich der Kombination Trastuzumab und Capecitabin, mit oder ohne Pertuzumab, bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach einer Linie Trastuzumab-basierter Therapie im metastasierten Setting zu einer Progression gekommen ist	Juli 2016
MO28047 (PERUSE) Eine multizentrische, offene, einarmige Studie mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und einem Taxan als Erstlinientherapie bei Patienten mit HER2-positivem, fortgeschrittenem (metastasiertem oder lokal rezidivierendem) Brustkrebs	September 2020
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Um Langzeitdaten zur Wirksamkeit in Bezug auf DFS und OS vorzulegen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Studie BO25126 (APHINITY), ein randomisierter multizentrischer, doppelblinder, placebokontrollierter Vergleich von Chemotherapie plus Trastuzumab plus Placebo gegenüber Chemotherapie plus Trastuzumab und Pertuzumab als adjuvante Therapie bei Patienten mit operablem HER2-positivem primärem Brustkrebs, einreichen.	Mai 2017
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Um die kardiale Sicherheit zu bewerten und weitere Daten zur Wirksamkeit im neoadjuvanten Setting vorzulegen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Studie WO29217 (BERENICE),eine multizentrische, multinationale Phase-II-Studie zur Bewertung von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und neoadjuvanter Anthrazyklin-basierter Standard-Chemotherapie bei Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs, einreichen.	Mai 2017

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Perjeta 420 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Pertuzumab

2. WIRKSTOFF(E)

Eine 14 ml Durchstechflasche enthält 420 mg Pertuzumab in einer Konzentration von 30 mg/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Essigsäure 99 %, L-Histidin, Sucrose und Polysorbat 20.
Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
420 mg/14 ml
1 x 14 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung
Nicht schütteln
Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. 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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/813/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Perjeta 420 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Pertuzumab
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

420 mg/14 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Perjeta 420 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Pertuzumab

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

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Perjeta und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Perjeta beachten?
3. Wie ist Perjeta anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Perjeta aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Perjeta und wofür wird es angewendet?

Perjeta enthält den Wirkstoff Pertuzumab und wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Brustkrebs angewendet, wenn
- festgestellt wurde, dass der Brustkrebs „HER2-positiv“ ist - Ihr Arzt wird Sie auf diese Art von Brustkrebs testen.
- sich der Krebs in andere Körperregionen ausgebreitet hat (metastasiert ist) und vorher noch nicht mit einem Arzneimittel gegen Krebs (Chemotherapie) oder anderen Arzneimitteln, die dafür gemacht wurden HER2 anzugreifen, behandelt wurde oder falls der Krebs nach einer vorangegangenen Behandlung erneut aufgetreten ist.
- sich der Krebs nicht auf andere Körperregionen ausgebreitet hat und die Behandlung vor der Operation durchgeführt werden soll (eine Behandlung vor der Operation wird als „neoadjuvante Therapie“ bezeichnet).

Zusätzlich zu Perjeta erhalten Sie auch Trastuzumab und das Arzneimittel zur Chemotherapie, Docetaxel. Wenn Sie Perjeta vor der Operation erhalten, kann es sein, dass Sie auch eine andere Chemotherapie als einen Teil Ihrer gesamten Behandlung erhalten.
Informationen zu diesen Arzneimitteln sind in anderen Gebrauchsinformationen beschrieben. Fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal nach Informationen zu diesen anderen Arzneimitteln.

Wie Perjeta funktioniert

Perjeta ist ein Arzneimittel, das „monoklonaler Antikörper“ genannt wird und an spezifische Ziele in Ihrem Körper und an den Krebszellen bindet.

Perjeta erkennt und bindet an ein Ziel, den sogenannten „humanen epidermalen Wachstumsfaktor 2-Rezeptor“ (HER2). HER2 kommt in großen Mengen an der Oberfläche von bestimmten Krebszellen vor und fördert deren Wachstum. Wenn Perjeta an die HER2-Krebszellen bindet, kann es das Wachstum dieser Krebszellen verzögern oder stoppen oder diese töten.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Perjeta beachten?

Perjeta darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Pertuzumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihnen Perjeta verabreicht wird.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Perjeta anwenden, wenn

- Sie jemals Herzprobleme hatten (wie z.B. Herzinsuffizienz, eine Behandlung gegen schwerwiegenden unregelmäßigen Herzschlag, unkontrollierten Bluthochdruck, kürzlich einen Herzanfall hatten). Ihr Arzt wird Untersuchungen durchführen, um zu überprüfen, ob Ihr Herz gut funktioniert.
- Sie während einer vorangegangenen Behandlung mit Trastuzumab jemals Herzprobleme hatten.
- Sie jemals eine Chemotherapie mit einem Arzneimittel aus der Klasse der Anthrazykline, z.B. Doxorubicin oder Epirubicin, erhalten haben. Diese Arzneimittel können den Herzmuskel schädigen und das Risiko für Herzprobleme in Verbindung mit Perjeta erhöhen.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihnen Perjeta verabreicht wird.

Infusionsreaktionen
Infusionsreaktionen, allergische oder anaphylaktische (schwerere allergische) Reaktionen, können auftreten. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden Sie während der Infusion und 30 bis 60 Minuten danach auf Nebenwirkungen überwachen. Wenn bei Ihnen schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, kann Ihr Arzt die Behandlung mit Perjeta eventuell abbrechen. Für mehr Einzelheiten zu Infusionsreaktionen, auf die während oder nach der Infusion geachtet werden sollte, siehe Abschnitt 4 „Schwerwiegende Nebenwirkungen“.

Herzprobleme
Eine Therapie mit Perjeta kann das Herz beeinträchtigen. Daher wird Ihre Herztätigkeit vor und während der Behandlung mit Perjeta überwacht. Für mehr Einzelheiten zu Anzeichen von Herzproblemen, auf die geachtet werden sollte, siehe Abschnitt 4 „Schwerwiegende Nebenwirkungen“.

Febrile Neutropenie (niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen mit Fieber)
Wenn Perjeta zusammen mit anderen Krebsbehandlungen (Trastuzumab und Docetaxel) angewendet wird, kann die Anzahl der weißen Blutkörperchen zurückgehen und es kann zu Fieber (erhöhter Temperatur) kommen. Wenn Sie eine Entzündung des Verdauungstraktes (z.B. wunder Mund oder Durchfall) haben, ist es wahrscheinlicher, dass diese Nebenwirkung bei Ihnen auftritt.

Durchfall
Eine Behandlung mit Perjeta kann zu schwerem Durchfall führen. Bei Durchfall handelt es sich um eine Erkrankung, bei der Ihr Körper mehr wässrigen Stuhl als normalerweise produziert. Wenn es bei Ihnen während Ihrer Behandlung gegen Krebs zu schwerem Durchfall kommt, kann Ihr Arzt eine Behandlung gegen Durchfall beginnen und Ihre Behandlung mit Perjeta unterbrechen, bis der Durchfall wirksam behandelt wurde.

Kinder und Jugendliche
Perjeta sollte Patienten unter 18 Jahren nicht gegeben werden, da es keine Erkenntnisse darüber gibt, wie es in dieser Altersgruppe wirkt.

Anwendung von Perjeta zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.
Dazu gehören auch nicht verschreibungspflichtige und pflanzliche Arzneimittel.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat. Diese werden Sie über den Nutzen und die Risiken für Sie und Ihr Baby aufklären, die bei der Anwendung von Perjeta während Ihrer Schwangerschaft bestehen.

- Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit Perjeta oder während der 6 Monate nach Beendigung der Behandlung schwanger werden.
- Fragen Sie Ihren Arzt, ob Sie während oder nach der Behandlung mit Perjeta stillen können.

Perjeta kann das ungeborene Kind schädigen. Sie müssen während Ihrer Behandlung mit Perjeta und für 6 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, welche Verhütungsmethode für Sie am besten geeignet ist.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Es ist unwahrscheinlich, dass Perjeta Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Wenn bei Ihnen jedoch Infusionsreaktionen, allergische oder anaphylaktische Reaktionen auftreten, warten Sie bis diese abgeklungen sind, bevor Sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

3. Wie ist Perjeta anzuwenden?

Anwendung dieses Arzneimittels

Perjeta wird Ihnen von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal in einem Krankenhaus oder einer Klinik verabreicht.
- Es wird Ihnen als Tropfinfusion in eine Vene (intravenöse Infusion) einmal alle drei Wochen verabreicht.
- Die Menge des Ihnen verabreichten Arzneimittels und die Dauer der Infusion unterscheiden sich zwischen der ersten Dosis und den darauf folgenden Dosen.
- Die Anzahl der Ihnen verabreichten Infusionen hängt davon ab, wie Sie auf die Behandlung ansprechen und ob Sie eine Therapie vor der Operation erhalten (neoadjuvante Therapie) oder gegen eine Erkrankung, die sich ausgebreitet hat.
- Perjeta wird Ihnen mit anderen Behandlungen gegen Krebs verabreicht (Trastuzumab und Docetaxel).

Für die erste Infusion:
- Sie erhalten 840 mg Perjeta über einen Zeitraum von 60 Minuten. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden Sie während der Infusion und 60 Minuten nach der Infusion auf Nebenwirkungen überwachen.
- Sie erhalten ebenfalls Trastuzumab und Docetaxel.

Bei allen nachfolgenden Infusionen, wenn die erste Infusion gut vertragen wurde:
- Sie erhalten 420 mg Perjeta über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden Sie während der Infusion und 30 bis 60 Minuten nach der Infusion auf Nebenwirkungen überwachen.
- Sie erhalten ebenfalls Trastuzumab und Docetaxel.

Für weitere Informationen zur Dosierung von Trastuzumab und Docetaxel (beide können ebenfalls Nebenwirkungen verursachen) und um deren Anwendung zu verstehen, beachten Sie bitte die Gebrauchsinformationen dieser Arzneimittel. Wenn Sie Fragen zu diesen Arzneimitteln haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie die Anwendung von Perjeta vergessen haben
Wenn Sie Ihren Termin zur Verabreichung von Perjeta vergessen oder verpasst haben, vereinbaren Sie so schnell wie möglich einen neuen Termin. Wenn seit Ihrem letzten Termin mehr als 6 Wochen vergangen sind, erhalten Sie eine höhere Dosis Perjeta von 840 mg.

Wenn Sie die Anwendung von Perjeta abbrechen
Brechen Sie die Anwendung dieses Arzneimittels nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab. Es ist wichtig, dass Sie alle empfohlenen Infusionen erhalten.

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen
Benachrichtigen Sie umgehend einen Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt:
- Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei 2 von 3 Patienten auftreten können, sind Durchfall, Haarausfall und Rückgang der Anzahl weißer Blutzellen (durch eine Blutuntersuchung festgestellt) mit oder ohne Fieber.
- Bei zirka 13 von 100 Patienten können Infusionsreaktionen auftreten, die dazu führen können, dass Sie sich unwohl fühlen (Übelkeit), Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Appetitverlust haben. Allergische und anaphylaktische (schwerere allergische) Reaktionen können bei 1 von 10 Patienten auftreten. Dabei kann es zu Schwellung von Gesicht und Hals mit Atembeschwerden kommen.
- Symptome von Herzproblemen (Herzinsuffizienz) wurden bei 5 von 100 Patienten beobachtet und können Husten, Kurzatmigkeit, wenn Sie beim Schlafen flach liegen, und Schwellung (Flüssigkeitsansammlung) in den Beinen oder Armen einschließen.

Informieren Sie umgehend einen Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bemerken.

Andere Nebenwirkungen sind:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):
- Fieber
- Schlaflosigkeit
- Verringerung der Anzahl roter Blutzellen - durch eine Blutuntersuchung festgestellt
- Halsschmerzen, rote, wunde oder laufende Nase, grippeähnliche Symptome und Fieber
- Gefühl der Schwäche, Taubheit, des Kribbelns oder stechendes Gefühl hauptsächlich in Füßen und Beinen
- Nagelprobleme
- Geschmacksverlust oder -veränderung
- Übelkeit oder Erbrechen
- Verminderter Appetit
- Verstopfung
- Hautausschlag
- Gelenk- oder Muskelschmerzen, Muskelschwäche
- Schmerzen (Knochen, Hals, Brust, Bauch)
- Entzündung Ihres Verdauungstraktes (z.B. wunder Mund)
- Geschwollene Knöchel oder andere Körperteile, weil Ihr Körper zu viel Wasser zurückhält.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):
- Schwindelgefühl
- Kurzatmigkeit
- Erhöhte Tränensekretion
- Trockene, juckende oder akneähnliche Hauterkrankung
- Flüssigkeit in der Lunge, was zu Atembeschwerden führt
- Entzündung des Nagelbetts, wo der Nagel und die Haut zusammen kommen
- Zustand, bei dem die Funktion der linken Herzkammer gestört ist, mit oder ohne Symptome.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):
- Symptome im Brustkorb wie trockener Husten oder Kurzatmigkeit (möglicherweise Anzeichen einer interstitiellen Lungenerkrankung, ein Zustand im Fall einer Schädigung des Gewebes um die Lungenbläschen)

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

Wenn bei Ihnen nach Beendigung der Behandlung mit Perjeta eines der oben genannten Symptome auftritt, sollten Sie sich umgehend mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen und ihn oder sie darüber informieren, dass Sie zuvor mit Perjeta behandelt wurden.

Einige der bei Ihnen auftretenden Nebenwirkungen können auf Ihre Brustkrebserkrankung zurückzuführen sein. Wenn Ihnen Perjeta gleichzeitig mit Trastuzumab und Docetaxel verabreicht wird, können manche Nebenwirkungen auch auf diese anderen Arzneimittel zurückzuführen sein.

5. Wie ist Perjeta aufzubewahren?

Perjeta wird vom medizinischen Fachpersonal im Krankenhaus oder der Klinik aufbewahrt. Die Aufbewahrungsbedingungen sind die Folgenden:

- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und auf dem Etikett nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
- Nicht einfrieren.
- Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Sie irgendwelche Partikel in der Flüssigkeit entdecken oder die Farbe verändert ist (siehe Abschnitt 6).
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Perjeta enthält

- Der Wirkstoff ist: Pertuzumab. Jede Durchstechflasche enthält insgesamt 420 mg Pertuzumab in einer Konzentration von 30 mg/ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Essigsäure 99 %, L-Histidin, Sucrose, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Perjeta aussieht und Inhalt der Packung

Perjeta ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Es ist eine klare bis leicht trübe (opaleszente), farblose bis blassgelbe Flüssigkeit. Es wird in einer Durchstechflasche aus Glas mit 14 ml Konzentrat geliefert.
Jede Packung enthält eine Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

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

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta
(See United Kingdom)

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom
Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im { MM/JJJJ }

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