

## **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

Poherdy 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 1 ml der Lösung ca. 3,02 mg Pertuzumab für die Initialdosis und ca. 1,59 mg 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.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder Milliliter der Lösung enthält 30 mg Sorbitol. Jede Durchstechflasche enthält 420 mg Sorbitol.

Jeder Milliliter der Lösung enthält 0,20 mg Polysorbat 20. Jede Durchstechflasche enthält 2,8 mg Polysorbat 20.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klar bis leicht opaleszent, farblos bis hellgelb, flüssig mit einem pH-Wert von 5,7 bis 6,3 und einer Osmolalität von 180 bis 240 mOsmol/kg.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

Poherdy ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie indiziert zur:

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

#### Metastasierter Brustkrebs

Poherdy 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.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Poherdy darf nur unter Aufsicht eines in der Anwendung antineoplastischer Arzneimittel erfahrenen Arztes begonnen werden. Poherdy muss 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.

### Dosierung

Patienten, die mit Poherdy behandelt werden, müssen einen HER2-positiven Tumorstatus haben, immunohistochemisch (IHC) definiert durch einen Wert von 3+ und/oder eine *In-situ*-Hybridisierung (ISH) mit einem Verhältnis von  $\geq 2,0$ , der mit einem validierten Test ermittelt wurde.

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

Die empfohlene Initialdosis von Pertuzumab beträgt 840 mg, verabreicht als 60-minütige intravenöse Infusion, gefolgt von Erhaltungsdosen zu 420 mg, die im Abstand von 3 Wochen, jeweils über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten verabreicht werden. Eine Beobachtungszeit von 30 - 60 Minuten nach Abschluss jeder Infusion wird empfohlen. Diese Beobachtungszeit sollte vor jeder anschließenden Infusion von Trastuzumab oder Chemotherapie abgeschlossen sein (siehe Abschnitt 4.4).

Poherdy und Trastuzumab sind nacheinander in beliebiger Reihenfolge zu verabreichen und nicht im gleichen Infusionsbeutel zu mischen. Wenn Trastuzumab zusammen mit Poherdy verabreicht wird, wird empfohlen, eines der nachfolgenden 3-wöchigen Schemata für die Verabreichung von Trastuzumab anzuwenden:

- intravenöse Infusion mit einer Initialdosis von Trastuzumab 8 mg/kg Körpergewicht, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 6 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen

oder

- Injektion einer subkutanen Fixdosis von Trastuzumab (600 mg) alle 3 Wochen, unabhängig vom Körpergewicht des Patienten.

Bei Patienten, die ein Taxan erhalten, sind Poherdy und Trastuzumab vor dem Taxan zu verabreichen.

Wenn Docetaxel zusammen mit Poherdy verabreicht wird, kann mit einer Docetaxel-Dosis von 75 mg/m<sup>2</sup> begonnen und diese nachfolgend bis auf 100 mg/m<sup>2</sup> gesteigert werden, abhängig vom ausgewählten Schema und der Verträglichkeit der Initialdosis. Alternativ kann Docetaxel ab Behandlungsbeginn mit einer Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen verabreicht werden, ebenfalls abhängig vom ausgewählten Schema. Wird ein carboplatinbasiertes Schema angewendet, beträgt die empfohlene Dosis von Docetaxel durchgängig 75 mg/m<sup>2</sup> (keine Dosissteigerung). Wenn im adjuvanten Setting eine Verabreichung zusammen mit Poherdy erfolgt, beträgt die empfohlene Dosis von Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> einmal wöchentlich über 12 wöchentliche Zyklen.

Bei Patienten, die eine anthrazyklinbasierte Therapie erhalten, sind Poherdy und Trastuzumab nach Abschluss der vollständigen Anthrazyklintherapie zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4).

### *Metastasierter Brustkrebs*

Poherdy ist in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel zu verabreichen. Die Behandlung mit Poherdy und Trastuzumab kann bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht beherrschbarer Toxizität weitergeführt werden, auch wenn die Gabe von Docetaxel beendet wird.

### *Brustkrebs im Frühstadium*

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

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

### *Verspätete oder versäumte Dosen*

Für Empfehlungen bezüglich verspäteter oder versäumter Dosen, siehe Tabelle 1.

**Tabelle 1: Empfehlungen bezüglich verspäteter oder versäumter Dosen**

Zeitraum zwischen zwei aufeinanderfolgenden Infusionen	Poherdy	Trastuzumab	
		intravenös	subkutan
< 6 Wochen	Die 420 mg Dosis Pertuzumab ist so bald wie möglich zu verabreichen. Nicht bis zur nächsten geplanten Dosis warten. Anschließend zum ursprünglich geplanten Schema zurückkehren.	Die intravenöse 6 mg/kg Dosis Trastuzumab ist so bald wie möglich zu verabreichen. Nicht bis zur nächsten geplanten Dosis warten. Anschließend zum ursprünglich geplanten Schema zurückkehren.	Die Fixdosis von 600 mg Trastuzumab subkutan ist so bald wie möglich zu verabreichen. Nicht bis zur nächsten geplanten Dosis warten.
≥ 6 Wochen	Die 840 mg Initialdosis Pertuzumab ist als 60-minütige Infusion erneut zu verabreichen, gefolgt von einer intravenösen Erhaltungsdosis von 420 mg alle 3 Wochen.	Die intravenöse Initialdosis von 8 mg/kg Trastuzumab ist als etwa 90-minütige Infusion erneut zu verabreichen, gefolgt von einer intravenösen Erhaltungsdosis von 6 mg/kg alle 3 Wochen.	

### *Dosisanpassungen*

Eine Dosisreduktion von Poherdy oder Trastuzumab wird nicht empfohlen. Zu Einzelheiten bezüglich Trastuzumab, siehe entsprechende Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC).

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 sind den entsprechenden SmPCs zu entnehmen.

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

### *Linksventrikuläre Dysfunktion*

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

### Patienten mit metastasiertem Brustkrebs

Die Patienten sollen vor Behandlung eine linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) von  $\geq 50\%$  aufweisen. Poherdy und Trastuzumab sind für mindestens 3 Wochen abzusetzen, bei

- Absinken der LVEF auf unter  $40\%$
- einer LVEF von  $40\% - 45\%$  verbunden mit einem Absinken von  $\geq 10\%$ -Punkten unter den Ausgangswert vor Behandlungsbeginn.

Die Behandlung mit Poherdy und Trastuzumab kann wieder aufgenommen werden, wenn die LVEF wieder auf  $> 45\%$  gestiegen ist, oder auf  $40\% - 45\%$  verbunden mit einer Differenz von  $< 10\%$ -Punkten unter die Ausgangswerte vor Behandlungsbeginn.

### Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium

Die Patienten sollen vor Behandlung eine LVEF von  $\geq 55\%$  aufweisen ( $\geq 50\%$  nach Beendigung der Anthrazyklin-Komponente der Chemotherapie, wenn zutreffend). Poherdy und Trastuzumab sind für mindestens 3 Wochen abzusetzen, bei:

- Rückgang der LVEF auf weniger als  $50\%$  verbunden mit einem Absinken von  $\geq 10\%$ -Punkten unter die Ausgangswerte vor Behandlungsbeginn.

Die Behandlung mit Poherdy und Trastuzumab kann wieder aufgenommen werden, wenn die LVEF wieder auf  $\geq 50\%$  gestiegen ist oder eine Differenz von  $< 10\%$ -Punkten unter den Ausgangswerten vor Behandlungsbeginn vorliegt.

### *Ältere Patienten*

Bei Patienten im Alter von  $\geq 65$  und  $< 65$  Jahren wurden keine generellen Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit von Pertuzumab beobachtet. Bei älteren Patienten  $\geq 65$  Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zu Patienten  $> 75$  Jahre liegen nur begrenzte Daten vor. Zur Bewertung der Sicherheit von Pertuzumab bei älteren Patienten siehe Abschnitt 4.8.

### *Nierenfunktionsstörung*

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

### *Leberfunktionsstörung*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pertuzumab wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Es können keine spezifischen Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

### *Kinder und Jugendliche*

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

## Art der Anwendung

Poherdy wird als intravenöse Infusion verabreicht. Es darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden. Hinweise zur Verdünnung von Poherdy 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).

### *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 muss sofort und dauerhaft abgebrochen werden, wenn der Patient eine schwere Reaktion vom Grad 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien (Anaphylaxie), Bronchospasmus oder ein akutes respiratorisches Distresssyndrom entwickelt (siehe Abschnitt 4.4).

## **4.3 Gegenanzeigen**

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

Poherdy ist bei Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) kontraindiziert. Vor Beginn der Behandlung sollte HFI anhand der Anamnese oder aus klinischen Gründen ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Rückverfolgbarkeit

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

### Linksventrikuläre Dysfunktion (inklusive kongestiver Herzinsuffizienz)

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

Pertuzumab wurde bei Patienten mit folgenden Charakteristika nicht untersucht: LVEF-Werte von < 50 % vor der Behandlung; kongestiver Herzinsuffizienz (CHF) in der Anamnese; Absinken der LVEF auf < 50 % während einer vorangegangenen adjuvanten Therapie mit Trastuzumab; oder Zuständen, die die linksventrikuläre Funktion beeinträchtigen können, wie z. B. nicht kontrollierte Hypertonie,

kürzlich erfolgter Myokardinfarkt, schwerwiegende behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen oder eine vorangegangene kumulative Anthrazyklin-Exposition von  $> 360 \text{ mg/m}^2$  mit Doxorubicin oder einem Äquivalent.

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

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

Die sequenzielle Anwendung von Pertuzumab (in Kombination mit Trastuzumab und einem Taxan) nach Behandlung mit der Epirubicin- oder Doxorubicin-Komponente vieler anthrazyklinbasierter Schemata, wurde in den Studien APHINITY und BERENICE untersucht. Allerdings sind nur begrenzt Sicherheitsdaten zur gleichzeitigen Anwendung von Pertuzumab und Anthrazyklin vorhanden. In der TRYPHAENA-Studie wurde Pertuzumab gleichzeitig mit Epirubicin, als Teil des FEC (5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid)-Schemas verabreicht (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Nur Chemotherapie-naive Patienten wurden behandelt und erhielten niedrige kumulative Dosen von Epirubicin (bis zu  $300 \text{ mg/m}^2$ ). In dieser Studie war die kardiale Sicherheit vergleichbar mit der von Patienten, die dasselbe Schema, allerdings mit sequenzieller Gabe von Pertuzumab erhielten (nach FEC-Chemotherapie).

### Infusionsreaktionen

Pertuzumab wurde mit Infusionsreaktionen, einschließlich Ereignissen mit tödlichem Ausgang, in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Eine engmaschige Überwachung des Patienten wird während und bis zu 60 Minuten nach Verabreichung der ersten Infusion bzw. während und bis zu 30 – 60 Minuten nach jeder darauffolgenden Infusion von Pertuzumab 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 Anwendung von Pertuzumab wurden schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie und Ereignisse mit tödlichem Ausgang, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Arzneimittel zur Behandlung solcher Reaktionen sowie eine Notfallausrüstung sollten zur unmittelbaren Anwendung zur Verfügung stehen. Pertuzumab muss bei Überempfindlichkeitsreaktionen vom Grad 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien (Anaphylaxie), Bronchospasmus oder akutem respiratorischem Distresssyndrom dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Febrile Neutropenie

Patienten, die mit Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel behandelt werden, haben im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo, Trastuzumab und Docetaxel behandelt werden, vor allem während der

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

### Diarrhö

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

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

#### Sorbitol

Jeder Milliliter dieses Arzneimittels enthält 30 mg Sorbitol (E420). Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten. Bei Patienten mit HFI entwickelt sich eine spontane Abneigung gegen fructosehaltige Lebensmittel, die mit dem Auftreten von Symptomen (Erbrechen, Magen-Darm-Störungen, Apathie, Wachstums- und Gewichtsverzögerung) einhergehen kann. Aus diesem Grund muss vor der Verabreichung von Potherdy bei jedem Patienten eine ausführliche Anamnese hinsichtlich HFI-Symptomen erhoben werden. Bei versehentlicher Verabreichung und Verdacht auf Fructoseintoleranz muss die Infusion sofort abgebrochen, der normale Blutzuckerspiegel wiederhergestellt und die Organfunktion durch Intensivpflege stabilisiert werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Polysorbat 20

Potherdy enthält 2,8 mg Polysorbat 20 pro Durchstechflasche und 0,2 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

#### Natriumgehalt

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

Potherdy wird jedoch in einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Lösung zur Infusion verdünnt. Dies sollte bei Patienten berücksichtigt werden, die eine natriumarme Diät einhalten müssen (siehe Abschnitt 6.6).

## **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 den NEOSPHERE- und APHINITY-Studien bestätigt.

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

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während sie Poherdy erhalten und in den 6 Monaten nach der letzten Dosis von Pertuzumab 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). Poherdy wird nicht zur Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen 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 Poherdy 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 bei Cynomolgus-Affen, konnten keine definitiven Schlussfolgerungen bezüglich Nebenwirkungen auf männliche Fortpflanzungsorgane gezogen werden. Bei Exposition von geschlechtsreifen weiblichen Cynomolgus-Affen gegenüber Pertuzumab wurden keine Nebenwirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Auf Grundlage von berichteten Nebenwirkungen hat Pertuzumab einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Behandlung mit Pertuzumab kann es zu Schwindelgefühl kommen (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit Infusionsreaktionen sollen angewiesen werden, bis zum Abklingen der Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Pertuzumab wurde bei mehr als 6.000 Patienten in Phase-I, -II und -III Studien bei Patienten mit unterschiedlichen Tumorerkrankungen untersucht, von denen die meisten mit Pertuzumab in Kombination mit anderen antineoplastischen Wirkstoffen behandelt wurden. Zu diesen Studien zählen die zulassungsrelevanten Studien CLEOPATRA (n = 808), NEOSPHERE (n = 417), TRYPHAENA (n = 225) und APHINITY (n = 4 804) [zusammengefasst in Tabelle 2]. Die Sicherheit von Pertuzumab war in allen Studien vergleichbar, wobei die Inzidenz und die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen variierten, je nachdem ob Pertuzumab als Monotherapie oder in Kombination mit antineoplastischen Substanzen verabreicht wurde.

## Tabelle der Nebenwirkungen

Tabelle 2 fasst die Nebenwirkungen in den mit Pertuzumab behandelten Gruppen der folgenden zulassungsrelevanten klinischen Studien zusammen:

- CLEOPATRA, in der Patienten mit metastasiertem Brustkrebs Pertuzumab in Kombination mit Docetaxel und Trastuzumab erhielten (n = 453),
- NEOSPHERE (n = 309) und TRYPHAENA (n = 218), in denen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs neoadjuvant Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie erhielten,
- APHINITY, in der Patienten mit frühem Brustkrebs adjuvant Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und einer anthrazyklinbasierten oder nicht-anthrazyklinbasierten, taxanhaltigen Chemotherapie erhielten (n = 2 364).

Zusätzlich sind Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung berichtet wurden, in Tabelle 2 aufgeführt. Da in diesen Studien Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie angewendet wurde, 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 ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Sehr selten ( $< 1/10\ 000$ )

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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

Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 30\ %$ ) aus den zusammengefassten Daten waren Diarrhö, Alopezie, Übelkeit, Fatigue, Neutropenie und Erbrechen. Die häufigsten Nebenwirkungen gemäß NCI-CTCAE-Kriterien Grad 3 - 4 ( $\geq 10\ %$ ) waren Neutropenie und febrile Neutropenie.

**Tabelle 2: Zusammenfassung von Nebenwirkungen bei Patienten, die in klinischen Studien mit Pertuzumab behandelt wurden<sup>^</sup> und nach der Markteinführung<sup>†</sup> berichtete Nebenwirkungen**

<b>Systemorganklasse</b>	<b><u>Sehr häufig</u></b>	<b><u>Häufig</u></b>	<b><u>Gelegentlich</u></b>	<b><u>Selten</u></b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	Paronychie Infektion der oberen Atemwege		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Febrile Neutropenie* Neutropenie Leukopenie Anämie			
Erkrankungen des Immunsystems	Infusionsreaktion <sup>°°,*</sup>	Überempfindlichkeit <sup>°,*</sup> Überempfindlichkeit gegenüber einem Arzneimittel <sup>°,*</sup>	Anaphylaktische Reaktion <sup>°,*</sup>	Zytokin-Freisetzungs-Syndrom <sup>°°</sup>

<b>Systemorganklasse</b>	<b><u>Sehr häufig</u></b>	<b><u>Häufig</u></b>	<b><u>Gelegentlich</u></b>	<b><u>Selten</u></b>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit			Tumorlyse-syndrom†
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit			
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere Neuropathie Kopfschmerzen Dysgeusie Periphere sensorische Neuropathie Schwindelgefühl Parästhesie			
Augenerkrankungen	Verstärkte Tränensekretion			
Herzkrankungen		Linksventrikuläre Dysfunktion**	Kongestive Herzinsuffizienz**	
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten Epistaxis Dyspnö		Interstitielle Lungenerkrankung Pleuraerguss	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö Erbrechen Stomatitis Übelkeit Obstipation Dyspepsie Abdominalschmerz			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Alopezie Ausschlag Nagelveränderungen Pruritus Trockene Haut			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie Arthralgie Schmerz in den Extremitäten			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schleimhautentzündung Peripheres Ödem Pyrexie Fatigue Asthenie	Schüttelfrost Schmerzen Ödeme		

^ Tabelle 2 zeigt gepoolte Daten aus der Gesamtbehandlungszeit von CLEOPATRA (Datenschnitt 11. Februar 2014; mediane Anzahl an Zyklen von Pertuzumab war 24); sowie aus dem neoadjuvanten Behandlungszeitraum von NEOSPHERE (mediane Anzahl an Zyklen von Pertuzumab war in allen Behandlungsarmen 4); sowie TRYPHAENA (mediane Anzahl an Zyklen von Pertuzumab in allen Behandlungsarmen war 3 – 6); sowie aus dem Behandlungszeitraum von APHINITY (mediane Anzahl an Zyklen von Pertuzumab war 18).

\* Nebenwirkungen mit tödlichem Ausgang wurden berichtet.

\*\* Für die Gesamtbehandlungszeit in allen 4 Studien. Die Inzidenz von linksventrikulärer Dysfunktion und kongestiver Herzinsuffizienz stellen die in den jeweiligen Studien berichteten MedDRA *Preferred Terms* dar.

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

°° Infusionsreaktion beinhaltet eine Reihe unterschiedlicher Begriffe innerhalb eines Zeitfensters, siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten.

† Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung berichtet wurden.

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### *Linksventrikuläre Dysfunktion (LVD)*

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 Pertuzumab behandelten Gruppe (8,6 % bzw. 6,6 %). Die Inzidenz symptomatischer LVD war in der mit Pertuzumab behandelten Gruppe ebenfalls niedriger (1,8 % in der mit Placebo behandelten Gruppe gegenüber 1,5 % in der mit Pertuzumab behandelten Gruppe) (siehe Abschnitt 4.4).

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

In der neoadjuvanten Phase der Studie BERENICE betrug die Inzidenz von NYHA Klasse III/IV symptomatischer LVD (kongestive Herzinsuffizienz gemäß NCI-CTCAE-Kriterien v.4) 1,5 % in der Gruppe, die mit dosisintensiviertem Doxorubicin und Cyclophosphamid (AC), gefolgt von Pertuzumab plus Trastuzumab und Paclitaxel behandelt wurde. Bei keinem der Patienten (0 %) aus der Gruppe, die mit FEC, gefolgt von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel behandelt wurde, trat eine symptomatische LVD auf. Die Inzidenz asymptomatischer LVD (Abnahme der Auswurfraction gemäß NCI-CTCAE-Kriterien v.4) lag bei 7 % in der Gruppe, die dosisintensiviertes AC, gefolgt von Pertuzumab plus Trastuzumab und Paclitaxel erhielt, und 3,5 % in der Gruppe, die FEC, gefolgt von Pertuzumab plus Trastuzumab und Docetaxel erhielt.

In der APHINITY-Studie betrug die Inzidenz von symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III oder IV) mit einem LVEF-Rückgang von mindestens 10-%-Punkten vom Ausgangswert und auf < 50 % weniger als 1 % (0,8 % der mit Pertuzumab behandelten Patienten vs. 0,4 % der mit Placebo behandelten Patienten). Von den Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz hatten sich 62,5 % der mit Pertuzumab behandelten Patienten und 66,7 % der mit Placebo behandelten Patienten zum Datenschnitt erholt (definiert als 2 aufeinanderfolgende LVEF-Messungen über 50 %). Die Mehrzahl der Ereignisse wurde in der Gruppe der mit Anthrazyklin behandelten Patienten berichtet. Ein asymptomatisches oder schwach symptomatisches (NYHA Klasse II) Absinken der LVEF von mindestens 10-%-Punkten vom Ausgangswert und auf < 50 % wurde in 2,7 % der mit Pertuzumab behandelten Patienten und bei 2,9 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet, von denen sich zum Datenschnitt 84,4 % der mit Pertuzumab behandelten und 87,0 % der mit Placebo behandelten Patienten erholt hatten.

### *Infusionsreaktionen*

Als Infusionsreaktion wurde in den Zulassungsstudien jedes Ereignis definiert, das als Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion, akute Infusionsreaktion oder Zytokin-Freisetzungssyndrom berichtet wurde und das während einer Infusion oder am Tag der Infusion auftrat. In der

Zulassungsstudie CLEOPATRA wurde die Initialdosis Pertuzumab am Tag vor der Anwendung von Trastuzumab und Docetaxel verabreicht, damit mit Pertuzumab assoziierte Nebenwirkungen untersucht werden konnten. Am ersten Tag, an dem nur Pertuzumab verabreicht wurde, lag die Gesamthäufigkeit von Infusionsreaktionen in der mit Placebo behandelten Gruppe bei 9,8 % und in der mit Pertuzumab behandelten Gruppe bei 13,2 %. Hierbei war die Mehrzahl der Infusionsreaktionen leicht oder mäßig. Die häufigsten Infusionsreaktionen ( $\geq 1,0$  %) in der mit Pertuzumab behandelten Gruppe waren Fieber, Schüttelfrost, Fatigue, Kopfschmerzen, Asthenie, Überempfindlichkeit und Erbrechen.

Während des zweiten Zyklus, bei dem alle Arzneimittel am selben Tag verabreicht wurden, waren die häufigsten Infusionsreaktionen ( $\geq 1,0$  %) in der mit Pertuzumab behandelten Gruppe Fatigue, Dysgeusie, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Myalgie und Erbrechen (siehe Abschnitt 4.4).

In Studien mit neoadjuvantem und adjuvantem Setting wurde Pertuzumab in allen Zyklen am selben Tag verabreicht, wie die anderen Studienbehandlungen. Infusionsreaktionen traten bei 18,6 % - 25,0 % der Patienten am ersten Tag der Pertuzumab Gabe (in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie) auf. Art und Schweregrad der Ereignisse stimmten mit jenen überein, die in der CLEOPATRA-Studie während der Zyklen beobachtet wurden, in denen Pertuzumab am selben Tag wie Trastuzumab und Docetaxel verabreicht wurde; dabei handelte es sich meist um leichte oder mäßig schwere Reaktionen.

#### *Überempfindlichkeitsreaktionen/Anaphylaxie*

In der Zulassungsstudie CLEOPATRA mit Patienten mit metastasiertem Brustkrebs lag die Gesamthäufigkeit der vom Prüfarzt berichteten Überempfindlichkeits-/Anaphylaxie-Ereignisse während des gesamten Behandlungszeitraums bei den mit Placebo behandelten Patienten bei 9,3 % und bei den mit Pertuzumab behandelten Patienten bei 11,3 %, davon waren 2,5 % bzw. 2,0 % vom Grad 3 – 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien. Insgesamt kam es in der mit Placebo behandelten Gruppe bei 2 Patienten und in der mit Pertuzumab behandelten Gruppe bei 4 Patienten zu einem vom Prüfarzt als Anaphylaxie beschriebenen Ereignis (siehe Abschnitt 4.4).

Insgesamt war die Mehrzahl der Überempfindlichkeitsreaktionen von leichtem oder mäßigem Schweregrad und klang nach 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 den Studien im neoadjuvanten und adjuvanten 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 Pertuzumab und Docetaxel behandelten Gruppe zur Anaphylaxie. In der TRYPHAENA-Studie und der APHINITY-Studie war die Gesamthäufigkeit von Überempfindlichkeit/Anaphylaxie in der mit Pertuzumab und TCH behandelten Gruppe am höchsten (13,2 % bzw. 7,6 %), davon waren 2,6 % bzw. 1,3 % der Ereignisse vom Grad 3 – 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien.

#### *Febrile Neutropenie*

In der Zulassungsstudie CLEOPATRA kam es bei der Mehrzahl der Patienten beider Behandlungsgruppen zu mindestens einem Ereignis von Leukopenie (bei 63,0 % der mit Pertuzumab behandelten Patienten und bei 58,3 % der mit Placebo behandelten Patienten), wovon die meisten Neutropenie-Ereignisse waren (siehe Abschnitt 4.4). Eine febrile Neutropenie trat bei 13,7 % der mit Pertuzumab behandelten Patienten und bei 7,6 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. In beiden Behandlungsgruppen war der Anteil der Patienten, bei denen eine febrile Neutropenie auftrat, im ersten Therapiezyklus am höchsten und nahm danach stetig ab. Bei asiatischen Patienten wurde im Vergleich zu Patienten anderer Bevölkerungsgruppen und anderer geographischer Regionen in beiden Behandlungsgruppen eine erhöhte Inzidenz febriler Neutropenie beobachtet. Bei asiatischen Patienten war die Inzidenz febriler Neutropenie in der mit Pertuzumab behandelten Gruppe (25,8 %) höher als in der mit Placebo behandelten Gruppe (11,3 %).

In der NEOSPHERE-Studie trat bei 8,4 % der neoadjuvant mit Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel behandelten Patienten febrile Neutropenie auf, im Vergleich zu 7,5 % der mit Trastuzumab und Docetaxel behandelten Patienten. In der TRYPHAENA-Studie trat febrile Neutropenie bei 17,1 % der neoadjuvant mit Pertuzumab + TCH behandelten Patienten auf und bei 9,3 % der mit FEC, gefolgt von neoadjuvant mit Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel behandelten Patienten. In der TRYPHAENA-Studie war die Häufigkeit von febriler Neutropenie bei Patienten, die sechs Zyklen Pertuzumab erhielten, höher als bei Patienten, die drei Zyklen Pertuzumab erhielten, unabhängig von der verabreichten Chemotherapie. Wie in der CLEOPATRA-Studie wurde in beiden neoadjuvanten Studien bei asiatischen Patienten im Vergleich zu anderen Patienten eine höhere Inzidenz von Neutropenie und febriler Neutropenie beobachtet. In der NEOSPHERE-Studie trat bei 8,3 % der neoadjuvant mit Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel behandelten asiatischen Patienten febrile Neutropenie auf, im Vergleich zu 4,0 % der neoadjuvant mit Trastuzumab und Docetaxel behandelten asiatischen Patienten.

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

#### *Diarrhö*

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

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

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

#### *Ausschlag*

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

In der NEOSPHERE-Studie traten bei 40,2 % der neoadjuvant mit Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel behandelten Patienten Ausschläge auf, im Vergleich zu 29,0 % der mit Trastuzumab und Docetaxel behandelten Patienten.

In der TRYPHAENA-Studie traten Ausschläge bei 36,8 % der neoadjuvant mit Pertuzumab + TCH behandelten Patienten und bei 20,0 % der mit FEC, gefolgt von neoadjuvant Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel behandelten Patienten auf. Die Inzidenz von Ausschlägen bei Patienten, die sechs Zyklen Pertuzumab erhielten, war höher als bei Patienten, die drei Zyklen Pertuzumab erhielten, unabhängig von der verabreichten Chemotherapie.

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

### *Laboraaffälligkeiten*

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 Pertuzumab 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 vom Grad 3 – 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien v.3 bei Patienten, die neoadjuvant mit Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel behandelt wurden, bei 74,5 %, verglichen mit 84,5 % bei Patienten, die mit Trastuzumab und Docetaxel behandelt wurden, darunter Neutropenie vom Grad 4 bei 50,9 % bzw. 60,2 %. In der TRYPHAENA-Studie lag die Inzidenz von Neutropenie vom Grad 3 – 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien v.3 bei Patienten, die neoadjuvant mit Pertuzumab + TCH behandelt wurden, bei 85,3 % und bei Patienten, die mit FEC, gefolgt von neoadjuvant Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel behandelt wurden, bei 77,0 %, darunter Neutropenie vom Grad 4 bei 66,7 % bzw. 59,5 %.

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

### Ältere Patienten

Die Inzidenz der folgenden Nebenwirkungen aller Grade war bei Patienten  $\geq 65$  Jahre im Vergleich zu Patienten  $< 65$  Jahre mindestens 5 % höher: verminderter Appetit, Anämie, verringertes Gewicht, Asthenie, Dysgeusie, periphere Neuropathie, Hypomagnesiämie und Diarrhö. Zu Patienten  $> 75$  Jahre liegen nur begrenzte Daten vor.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

## **4.9 Überdosierung**

Die maximale verträgliche Dosis von Pertuzumab 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: L01FD02

Poherdy ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

#### Wirkmechanismus

Pertuzumab 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 Pertuzumab die ligandenabhängige intrazelluläre Signalübertragung über zwei wesentliche Signalwege, den der mitogenaktivierten Proteinkinase (MAP) und den der Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K). Die Hemmung dieser Signalwege kann jeweils zu zellulärem Wachstumsstopp bzw. Apoptose führen. Darüber hinaus ist Pertuzumab ein Mediator für antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC).

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

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Pertuzumab bei HER2-positivem Brustkrebs wird gestützt durch eine randomisierte Phase-III Studie und eine einarmige Phase-II Studie bei metastasiertem Brustkrebs, zwei randomisierten neoadjuvanten Phase-II Studien bei Brustkrebs im Frühstadium (eine kontrollierte), einer nicht-randomisierten neoadjuvanten Phase-II Studie und einer randomisierten Phase-III Studie im adjuvanten Setting.

HER2 Überexpression wurde in einem Zentrallabor bestimmt und in den nachfolgend aufgeführten Studien definiert als Wert von 3+ in der IHC oder einem Amplifikationsverhältnis von  $\geq 2,0$  in der ISH.

#### Metastasierter Brustkrebs

##### *Anwendung von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel*

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

Pertuzumab und Trastuzumab wurden in der Standarddosierung im 3-wöchigen Behandlungsschema verabreicht. Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, zum Widerruf des Einverständnisses zur Teilnahme oder zum Auftreten nicht beherrschbarer Toxizität mit Pertuzumab und Trastuzumab

behandelt. Docetaxel wurde als intravenöse Infusion als Initialdosis von 75 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 3 zusammengefasst. Eine statistisch signifikante Verbesserung des durch die IRF bewerteten progressionsfreien Überlebens (PFS) wurde in der mit Pertuzumab behandelten Gruppe im Vergleich zu der mit Placebo behandelten Gruppe gezeigt. Die Ergebnisse des durch den Prüfarzt bewerteten PFS waren ähnlich wie die durch die IRF bewerteten PFS-Ergebnisse.

**Tabelle 3: Zusammenfassung der Wirksamkeit aus der CLEOPATRA-Studie**

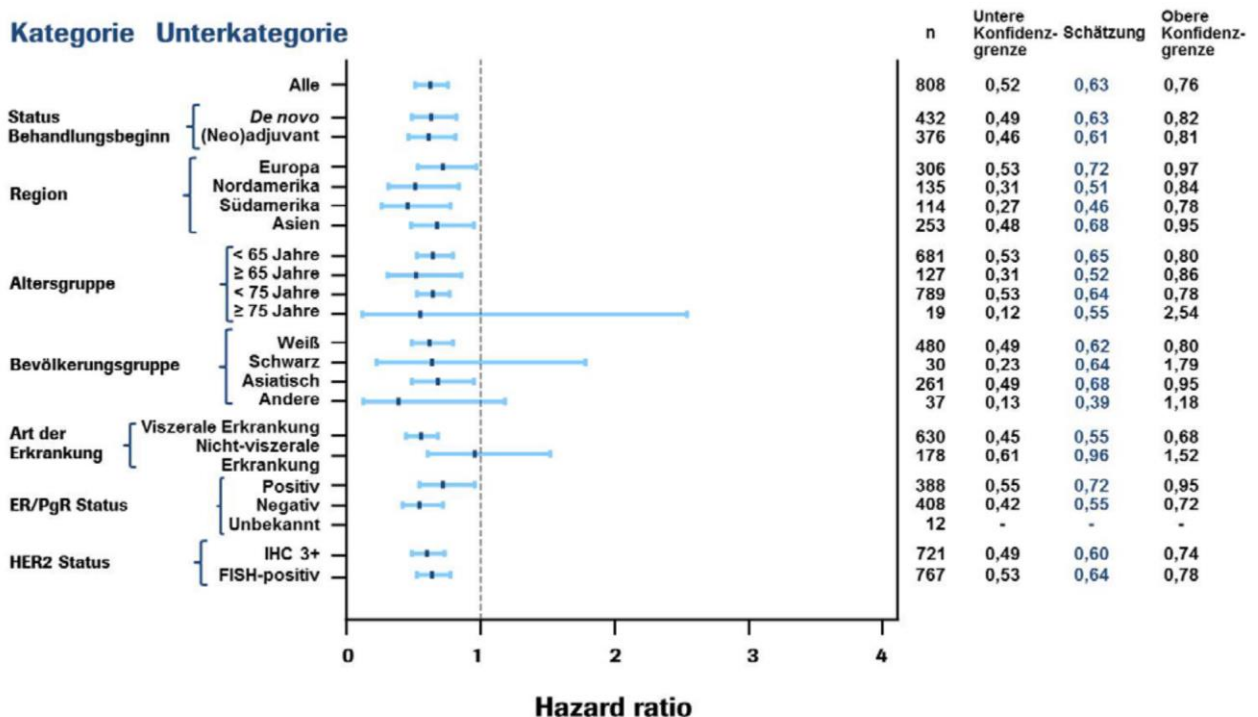
Parameter	Placebo + Trastuzumab + Docetaxel n = 406	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel n = 402	HR (95%-KI)	p-Wert
<b>Progressionsfreies Überleben (unabhängige Kontrolle) – primärer Endpunkt*</b> Anzahl der Patienten mit Ereignis Monate (Median)	242 (59 %) 12,4	191 (47,5 %) 18,5	0,62 [0,51; 0,75]	<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

\* Primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens, Datenschnitt 13. Mai 2011.

- \*\* Ereignisgesteuerte finale Analyse des Gesamtüberlebens, Datenschnitt 11. Februar 2014.
- \*\*\* Patienten mit bestem Gesamtansprechen auf der Basis eines bestätigten CR oder PR gemäß RECIST.
- † Bei Patienten mit bestem Gesamtansprechen in Bezug auf CR oder PR erhoben.
- ^ Objektive Ansprechrates 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 explorative Post-hoc-Analyse ergab für Patienten, die zuvor Trastuzumab erhalten hatten (n = 88), eine Hazard Ratio des durch die IRF-bewerteten PFS von 0,62 (95%-KI 0,35; 1,07), im Vergleich zu 0,60 (95%-KI 0,43; 0,83) für Patienten, die zuvor eine Therapie ohne Trastuzumab erhalten hatten (n = 288).

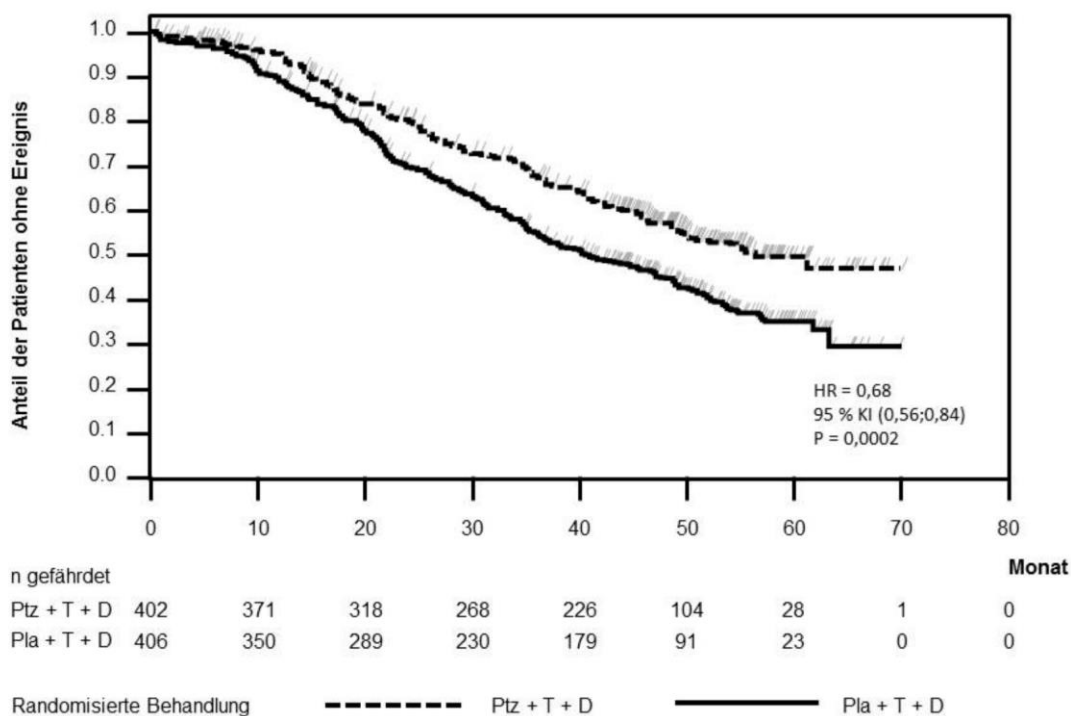
**Abbildung 1: Von der IRF bewertetetes progressionsfreies Überleben gemäß Patienten-Subgruppe**



Die ereignisgesteuerte finale OS-Analyse wurde durchgeführt, nachdem 389 Patienten verstorben waren (221 in der mit Placebo behandelten Gruppe und 168 in der mit Pertuzumab behandelten Gruppe). Der statistisch signifikante OS-Nutzen zu Gunsten der mit Pertuzumab behandelten Gruppe, der zuvor im Rahmen einer Interimsanalyse des 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 Pertuzumab behandelten Gruppe bei 56,5 Monaten (siehe Tabelle 3, Abbildung 2).

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

**Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des ereignisgesteuerten Gesamtüberlebens**



HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; Pla = Placebo; Ptz = Pertuzumab; 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 Pertuzumab 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 Pertuzumab nach einer Krankheitsprogression unter Trastuzumab wirksam ist.

#### *Brustkrebs im Frühstadium*

#### *Neoadjuvante Behandlung*

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

Die Indikation in der neoadjuvanten Brustkrebs-Therapie basiert auf einer nachgewiesenen Verbesserung der Rate der pathologischen Komplettremission sowie einem Trend zur Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens, 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 Pertuzumab, die bei 417 erwachsenen Patientinnen mit neu diagnostiziertem, frühem, entzündlichem oder lokal fortgeschrittenem HER2-positivem Brustkrebs (T2-4d; Primärtumor > 2 cm im Durchmesser), die keine vorangegangene Behandlung mit Trastuzumab, Chemotherapie oder Strahlentherapie erhalten hatten, durchgeführt wurde. Patienten mit Metastasen, beidseitigem Brustkrebs, klinisch bedeutsamen kardialen Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder LVEF < 55 % wurden nicht eingeschlossen. Die meisten Patienten waren jünger als 65 Jahre.

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

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

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

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

Der primäre Endpunkt der Studie war pathologische Komplettremission (pCR) in der Brust (ypT0/is). Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die klinische Ansprechrates, 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 4 dargestellt. Eine statistisch signifikante Verbesserung der pCR-Rate (ypT0/is) wurde bei Patienten beobachtet, die Pertuzumab plus Trastuzumab und Docetaxel erhielten, im Vergleich zu Patienten, die Trastuzumab und Docetaxel erhielten (45,8 % gegenüber 29,0 %, 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 von Pertuzumab (Pertuzumab plus Trastuzumab und Docetaxel verglichen mit Patienten, die Trastuzumab und Docetaxel erhalten haben) waren in der Subgruppe der Patienten mit Hormonrezeptor-positiven Tumoren (Unterschied von 6 % in der pCR-Rate in der Brust) niedriger als in der Patientengruppe mit Hormonrezeptor-negativen Tumoren (Unterschied von 26,4 % in der pCR-Rate in der Brust). Die pCR-Raten waren bei Patienten mit

operabler und lokal fortgeschrittener Erkrankung ähnlich. Es gab zu wenige Patienten mit entzündlichem Brustkrebs, um eine eindeutige Schlussfolgerung zu ziehen, aber die pCR-Rate war bei Patienten höher, die Pertuzumab plus Trastuzumab und Docetaxel erhalten haben.

### **TRYPHAENA (BO22280)**

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

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

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

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

Der primäre Endpunkt der Studie war die kardiale Sicherheit während der neoadjuvanten Behandlungsphase der Studie. Sekundäre Wirksamkeitseindpunkte 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 Behandlungsschemata ohne Pertuzumab wurden in allen 3 Behandlungsarmen hohe pCR-Raten beobachtet (siehe Tabelle 4). 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 % und 83,8 %).

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

### **Tabelle 4: NEOSPHERE (WO20697) und TRYPHAENA (BO22280): Überblick zur**

## Wirksamkeit (Intent-to-Treat-Population)

Parameter	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	Trastuzumab + Docetaxel n = 107	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel n = 107	Pertuzumab + Trastuzumab n = 107	Pertuzumab + Docetaxel n = 96	Pertuzumab + Trastuzumab + FEC → Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel n = 73	FEC → Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel n = 75	Pertuzumab + TCH n = 77
pCR-Rate in der Brust (ypT0/is) n (%) [95%-KI] <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup> [95%-KI] <sup>3</sup>		+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) <sup>4</sup>		0,0141 (vs. Trastuzumab + Docetaxel)	0,0198 (vs. Trastuzumab + Docetaxel)	0,0030 (vs. Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel)	NA	NA	NA
pCR-Rate in der Brust und in Lymphknoten (ypT0/is N0) 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]
Klinisches Ansprechen <sup>5</sup>	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-Binomialvariable unter Anwendung der Pearson-Clopper-Methode.
2. Die Behandlung Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel und Pertuzumab + Trastuzumab wird verglichen mit Trastuzumab + Docetaxel, während Pertuzumab + Docetaxel mit Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel verglichen wird.
3. Approximatives 95%-KI für Differenz zweier Ansprechraten unter Anwendung der Hauck-Anderson-Methode.
4. p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, mit Simes-Korrektur für multiples Testen.
5. Klinisches Ansprechen ist definiert als CR oder PR der Patienten als bestes Gesamtansprechen, erhoben während der neoadjuvanten Phase (in der Primärläsion in der Brust).

## BERENICE (WO29217)

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

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

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

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

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

### *Adjuvante Behandlung*

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

### **APHINITY (BO25126)**

APHINITY ist eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie der Phase-III, die bei 4.804 Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs durchgeführt wurde, deren Primärtumor vor der Randomisierung entfernt worden war. Die Patienten erhielten randomisiert Pertuzumab oder Placebo, jeweils in Kombination mit adjuvanten Trastuzumab und Chemotherapie. Die Prüfarzte wählten für jeden Patienten eines der folgenden anthrazyklinbasierten oder nicht-anthrazyklinbasierten Chemotherapieschemata aus:

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

Pertuzumab und Trastuzumab wurden alle 3 Wochen intravenös verabreicht (siehe Abschnitt 4.2), beginnend mit Tag 1 des ersten taxanhaltigen Zyklus und für insgesamt 52 Wochen (bis zu 18 Zyklen) oder bis zum Rezidiv, zur Rücknahme der Einverständniserklärung oder nicht beherrschbarer Toxizität. Verabreicht wurden Standarddosen von 5-Fluorouracil, Epirubicin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Docetaxel, Paclitaxel und Carboplatin.

Nach Beendigung der Chemotherapie erhielten die Patienten eine Strahlentherapie und/oder Hormontherapie entsprechend der lokalen klinischen Standards.

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

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

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

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 101,2 Monaten (8,4 Jahre) betrug die Anzahl der Todesfälle bei der dritten Interimsanalyse des Gesamtüberlebens bei Patienten, die in den Pertuzumab Arm randomisiert wurden, 168 Todesfälle [7,0 %] im Vergleich zu 202 Todesfällen [8,4 %] im Placebo Arm; HR=0,83; 95%-KI [0,68; 1,02].

Die Ergebnisse der Wirksamkeit aus der APHINITY-Studie sind in Tabelle 5 und Abbildung 3 zusammengefasst.

**Tabelle 5: Gesamtwirksamkeit: ITT-Population**

	<b>Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie n = 2 400</b>	<b>Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie n = 2 404</b>
<b>Primärer Endpunkt</b>		
<b>Invasiv-krankheitsfreies Überleben (IDFS)*</b>		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	171 (7,1 %)	210 (8,7 %)
HR [95%-KI]	0,81 [0,66; 1,00]	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert <sup>1</sup> )	0,0446	
3-Jahres-Rate ohne Ereignis <sup>2</sup> [95%-KI]	94,1 [93,1; 95,0]	93,2 [92,2; 94,3]
<b>Sekundäre Endpunkte<sup>1</sup></b>		
<b>IDFS einschließlich sekundärem nicht- Brustkrebs Primärkarzinom*</b>		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	189 (7,9 %)	230 (9,6 %)
HR [95%-KI]	0,82 [0,68; 0,99]	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert <sup>1</sup> )	0,0430	
3-Jahres-Rate ohne Ereignis <sup>2</sup> [95%-KI]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
<b>Krankheitsfreies Überleben (DFS)*</b>		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	192 (8,0 %)	236 (9,8 %)
HR [95%-KI]	0,81 [0,67; 0,98]	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert <sup>1</sup> )	0,0327	
3-Jahres-Rate ohne Ereignis <sup>2</sup> [95%-KI]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
<b>Gesamtüberleben (OS)**</b>		
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	168 (7,0 %)	202 (8,4 %)
HR [95%-KI]	0,83 [0,68; 1,02]	

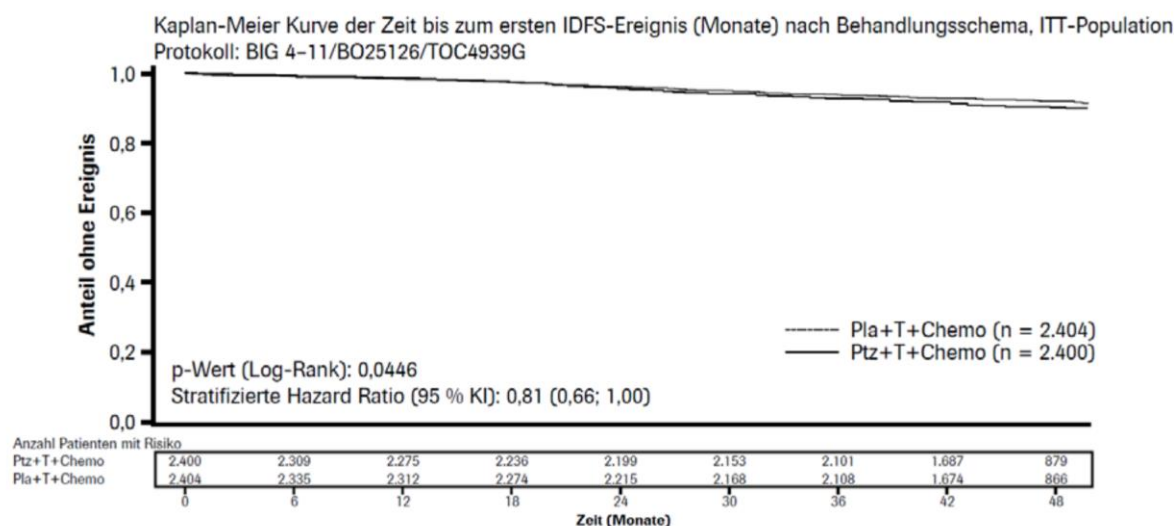
**Abkürzungen (Tabelle 5):** HR: Hazard Ratio (Risikoquotient; KI: Konfidenzintervall

\* Primäranalyse des invasiv-krankheitsfreien Überlebens, Stichtag 19. Dezember 2016.

\*\* Daten der dritten Interimsanalyse des Gesamtüberlebens, Stichtag 10. Januar 2022.

1. Alle Analysen stratifiziert nach Lymphknotenstatus, Protokollversion, zentralem Hormonrezeptorstatus und adjuvantem Chemotherapieschema.
2. 3-Jahres-Rate ohne Ereignis abgeleitet von Kaplan-Meier Schätzungen.

**Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve invasiv-krankheitsfreies Überleben**



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

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

#### Ergebnisse der Subgruppen-Analyse

Zum Zeitpunkt der Primäranalyse zeigten sich deutlichere Vorteile von Pertuzumab bei Patienten in bestimmten Gruppen mit hohem Risiko, insbesondere bei Patienten mit nodal-positiver oder Hormonrezeptor-negativer Erkrankung (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6: Wirksamkeitsergebnisse in den Subgruppen nach Lymphknotenstatus und Hormonrezeptorstatus<sup>1</sup>**

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

<sup>1</sup> Ergebnisse präspezifizierter Subgruppenanalysen gelten als rein deskriptiv, da für multiple Vergleiche nicht adjustiert wurde.

In der nodal-positiven Subgruppe betrug die geschätzte IDFS Rate nach 3 Jahren für die mit Pertuzumab behandelten Patienten 92,0 % und für die mit Placebo behandelten Patienten 90,2 % bzw. nach 4 Jahren 89,9 % vs. 86,7 %. In der nodal-negativen Subgruppe betrug die geschätzte IDFS Rate

nach 3 Jahren 97,5 % vs. 98,4 % und nach 4 Jahren 96,2 % vs. 96,7 %, jeweils in der mit Pertuzumab behandelten bzw. mit Placebo behandelten Gruppe. In der Hormonrezeptor-negativen Subgruppe betrug die geschätzte IDFS Rate nach 3 Jahren 92,8 % vs. 91,2 % und nach 4 Jahren 91,0 % vs. 88,7 % in der mit Pertuzumab behandelten bzw. mit Placebo behandelten Gruppe. In der Hormonrezeptor-positiven Subgruppe lag die geschätzte IDFS Rate nach 3 Jahren bei 94,8 % vs. 94,4 % und nach 4 Jahren bei 93,0 % vs. 91,6 %, jeweils in der mit Pertuzumab behandelten bzw. mit Placebo behandelten Gruppe.

#### Patienten-berichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcomes; PRO)

Die sekundären Endpunkte umfassten die Bestimmung von Patienten-berichtetem globalem Gesundheitsstatus, Rollen- und körperlicher Funktion sowie Behandlungssymptomen, die mittels der Fragebogen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erfasst wurden. In den Analysen der Patienten-berichteten Ergebnisse galt eine Veränderung um 10-Punkte als klinisch relevant.

Während der Chemotherapie ergaben sich für beide Behandlungsarme klinisch relevante Veränderungen bezüglich der Skalen körperliche Funktion, globaler Gesundheitsstatus und Diarrhö. Die durchschnittliche Verschlechterung der körperlichen Funktion gegenüber Behandlungsbeginn betrug -10,7 (95%-KI -11,4; -10,0) im Pertuzumab Arm und -10,6 (95%-KI -11,4; -9,9) im Placebo Arm. Die Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus betrug -11,2 (95%-KI -12,2; -10,2) im Pertuzumab Arm und -10,2 (95%-KI -11,1; -9,2) im Placebo Arm. Die Diarrhö-Symptomatik zeigte einen Anstieg um +22,3 (95%-KI 21,0; 23,6) im Pertuzumab Arm vs. +9,2 (95%-KI 8,2; 10,2) im Placebo Arm.

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

#### Immunogenität

Bei der Behandlung mit Pertuzumab können Anti-Pertuzumab-Antikörper entstehen. Es wurde kein offensichtlicher Zusammenhang zwischen der Antikörperbildung und dem klinischen Ansprechen oder unerwünschten Ereignissen beobachtet.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Pertuzumab eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Brustkrebs gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich 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 Pertuzumab 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

Pertuzumab wird als intravenöse Infusion verabreicht.

## Verteilung

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

## Biotransformation

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

## Elimination

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

## Linearität/Nicht-Linearität

Innerhalb des empfohlenen Dosierungsbereiches wies Pertuzumab eine lineare Pharmakokinetik auf.

## Ältere Patienten

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

## Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine klinischen Studien zur Untersuchung der Wirkung von Pertuzumab auf die Nierenfunktion durchgeführt. Basierend auf den Ergebnissen der populationspharmakokinetischen Analyse war die Bioverfügbarkeit von Pertuzumab 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 Pertuzumab 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 vs. nicht-japanisch). Die Ausgangswerte von Albumin und fettfreiem Körpergewicht waren die wichtigsten signifikanten, die Clearance beeinflussenden, Kovariablen. Die Clearance nahm bei Patienten mit anfangs 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 Pertuzumab angewendet wurden, 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 Pertuzumab auf der Grundlage dieser Kovariablen anzupassen.

Die PK-Ergebnisse von Pertuzumab in der NEOSPHERE- und der APHINITY-Studie stimmten mit den Prognosen aus dem vorherigen PK-Populationsmodell überein. Bei Patienten mit frühem Brustkrebs wurden im Vergleich zu Patienten mit metastasiertem Brustkrebs keine Unterschiede in der PK von Pertuzumab festgestellt.

### 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 10 mg/kg bis 100 mg/kg alle zwei Wochen, durchgeführt. Diese Dosierungen führten zu klinisch relevanten Plasmaspiegeln (basierend auf  $C_{max}$ -Werten), die 2,5- bis 20-mal höher als bei der empfohlenen menschlichen Dosis waren. Die intravenöse Verabreichung von Pertuzumab war zwischen dem 19. und 50. Gestationstag (Phase der Organogenese) embryotoxisch, wobei es zwischen dem 25. und 70. Gestationstag zu einem dosisabhängigen Anstieg embryofötaler Todesfälle kam. Bei trächtigen weiblichen Affen, die alle zwei Wochen Pertuzumab in Dosen von entweder 10, 30 oder 100 mg/kg erhielten (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 intravenöse 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 eingeschlafertes Tier, Dosis 50 mg/kg).

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

L-Histidin  
L-Histidin-Hydrochlorid-Monohydrat  
Sorbitol (E420)  
Polysorbat 20 (E432)  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Glukoselösung (5%ig) darf nicht zur Verdünnung von Pertuzumab 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

3 Jahre.

## Verdünnte Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität nach Verdünnung wurde für 48 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und anschließend für 24 Stunden bei 30 °C unter Lichtschutz 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 (Borosilikatglas Typ I) mit Stopfen (Chlorbutylgummi) mit 14 ml Lösung.

Packung mit 1 Durchstechflasche.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Pertuzumab 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.

Pertuzumab ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen.

Die Durchstechflasche darf nicht geschüttelt werden. 14 ml Konzentrat von Pertuzumab sollte aus der Durchstechflasche unter Verwendung einer sterilen Nadel und Spritze aufgezogen und in 250 ml PVC oder nicht-PVC Polyolefin Infusionsbeuteln mit 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 muss 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 muss die Infusion umgehend angewendet werden (siehe Abschnitt 6.3).

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

Pertuzumab ist kompatibel mit Polyvinylchlorid (PVC) oder nicht-PVC Polyolefin-Beuteln, einschließlich Polyethylen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/25/2008/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der ersten Erteilung der Zulassung: 23. April 2026

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

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

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

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Shanghai Henlius Biologics Co., Ltd.  
Gebäude 1, Nummer 182  
Wenjun Road, Songjiang District  
Shanghai  
China

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

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Niederlande

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

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

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

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

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG  
UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Poherdy 420 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Pertuzumab

**2. WIRKSTOFF(E)**

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

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

L-Histidin  
L-Histidin-Hydrochlorid-Monohydrat  
Sorbitol  
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 UNZUGÄNGLICH  
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz ( HFI) dürfen dieses Arzneimittel aufgrund seines Sorbitolgehalts nicht erhalten. Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage.

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.  
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**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/25/2008/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**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**

Poherdy 420 mg steriles Konzentrat  
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

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

#### 1. Was ist Poherdy und wofür wird es angewendet?

Poherdy 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), z. B. in die Lunge oder die Leber, und vorher noch nicht mit einem Arzneimittel gegen Krebs (Chemotherapie) oder anderen Arzneimitteln, die dafür gemacht wurden, um an HER2 zu binden, 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).
- sich der Krebs nicht auf andere Körperregionen ausgebreitet hat und die Behandlung nach der Operation durchgeführt werden soll (eine Behandlung nach der Operation wird als „adjuvante Therapie“ bezeichnet).

Zusätzlich zu Poherdy erhalten Sie auch Trastuzumab und Arzneimittel, die Chemotherapeutika genannt werden. Informationen zu diesen Arzneimitteln sind in den jeweiligen Gebrauchsinformationen beschrieben. Fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal nach Informationen zu diesen anderen Arzneimitteln.

#### Wie Poherdy wirkt

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

Poherdy erkennt und bindet an ein Ziel, den sogenannten „humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2“ (HER2). HER2 kommt in großen Mengen an der Oberfläche von bestimmten Krebszellen vor und fördert deren Wachstum. Wenn Poherdy 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 Poherdy beachten?**

### **Poherdy darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Pertuzumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie an hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) leiden, einer relativ seltenen genetischen Erkrankung, bei der das Enzym zum Abbau von Fructose nicht produziert wird.

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

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Eine Therapie mit Poherdy kann das Herz beeinträchtigen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Poherdy anwenden,

- wenn Sie jemals Herzprobleme hatten (wie z. B. Herzinsuffizienz, eine Behandlung gegen schwerwiegenden unregelmäßigen Herzschlag, unkontrollierten Bluthochdruck, kürzlich einen Herzanfall hatten). Ihre Herzaktivität wird vor und während der Behandlung mit Pertuzumab überwacht und Ihr Arzt wird Untersuchungen durchführen, um zu überprüfen, ob Ihr Herz gut funktioniert.
- wenn Sie während einer vorangegangenen Behandlung mit Trastuzumab jemals Herzprobleme hatten.
- wenn 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 Pertuzumab 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 Pertuzumab verabreicht wird. Für mehr Einzelheiten zu Anzeichen von Herzproblemen, auf die geachtet werden sollte, siehe Abschnitt 4 „Schwerwiegende Nebenwirkungen“.

### 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 Pertuzumab eventuell abbrechen. Sehr selten sind Patienten aufgrund einer anaphylaktischen Reaktion während einer Infusion von Pertuzumab gestorben. Für mehr Einzelheiten zu Infusionsreaktionen, auf die während oder nach der Infusion geachtet werden sollte, siehe Abschnitt 4 „Schwerwiegende Nebenwirkungen“.

### Febrile Neutropenie (niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen mit Fieber)

Wenn Pertuzumab zusammen mit anderen Krebsbehandlungen (Trastuzumab und Chemotherapie) 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. wundere Mund oder Durchfall) haben, ist es wahrscheinlicher, dass diese Nebenwirkung bei Ihnen auftritt.

## Durchfall

Eine Behandlung mit Pertuzumab kann zu schwerem Durchfall führen. Patienten über 65 Jahre haben ein größeres Risiko für das Auftreten von Durchfall als Patienten unter 65 Jahre. 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 Pertuzumab unterbrechen, bis der Durchfall wirksam behandelt wurde.

## **Kinder und Jugendliche**

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

## **Anwendung bei älteren Patienten**

Bei mit Pertuzumab behandelten Patienten über 65 Jahre können im Vergleich zu Patienten unter 65 Jahre häufiger folgende Nebenwirkungen auftreten: verminderter Appetit, verminderte Anzahl an roten Blutkörperchen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Geschmacksverlust oder –veränderung, Gefühl der Schwäche, der Taubheit, des Kribbelns oder Stechens hauptsächlich in Füßen und Beinen sowie Durchfall.

## **Anwendung von Poherdy 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.

## **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 Pertuzumab während Ihrer Schwangerschaft bestehen.

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

Pertuzumab kann das ungeborene Kind schädigen. Sie müssen während Ihrer Behandlung mit Pertuzumab 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**

Pertuzumab kann Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen leicht beeinträchtigen. Wenn bei Ihnen jedoch Schwindelgefühl, Infusionsreaktionen oder allergische oder anaphylaktische Reaktionen auftreten, warten Sie bis diese abgeklungen sind, bevor Sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

## **Poherdy enthält Natrium**

Poherdy enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. Vor Verabreichung von Poherdy wird es jedoch mit einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnt. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine salzarme Diät einhalten.

### **Poherdy enthält Sorbitol**

Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Wenn Sie an hereditärer Fructoseintoleranz (HFI), einer seltenen angeborenen Erkrankung, leiden, dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht erhalten. Patienten mit HFI können Fructose nicht abbauen, wodurch es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann.

Bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, müssen Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie an hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) leiden.

### **Poherdy enthält Polysorbat**

Dieses Arzneimittel enthält 0,2 mg Polysorbat 20 pro ml entsprechend 2,8 mg pro Durchstechflasche. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

## **3. Wie ist Poherdy anzuwenden?**

### **Anwendung dieses Arzneimittels**

Poherdy 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 oder nach einer Operation (neoadjuvante oder adjuvante Therapie) oder gegen eine Erkrankung, die sich ausgebreitet hat, erhalten.
- Pertuzumab wird Ihnen mit anderen Behandlungen gegen Krebs verabreicht (Trastuzumab und Chemotherapie).

### **Für die erste Infusion:**

- Sie erhalten 840 mg Pertuzumab 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 Chemotherapie.

**Bei allen nachfolgenden Infusionen**, wenn die erste Infusion gut vertragen wurde:

- Sie erhalten 420 mg Pertuzumab 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 Chemotherapie.

Für weitere Informationen zur Dosierung von Trastuzumab und Chemotherapie (die ebenfalls Nebenwirkungen verursachen können) 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 Poherdy vergessen haben**

Wenn Sie Ihren Termin zur Verabreichung von Pertuzumab 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 Pertuzumab von 840 mg.

#### **Wenn Sie die Anwendung von Poherdy 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:**

- Sehr starker oder andauernder Durchfall (7 oder mehr Stuhlgänge pro Tag).
- Rückgang der Anzahl oder geringe Menge weißer Blutzellen (durch eine Blutuntersuchung festgestellt) mit oder ohne Fieber. Dies kann das Risiko für Infektionen erhöhen.
- Infusionsreaktionen mit Symptomen, die entweder leicht oder schwerwiegender sein können und Unwohlsein (Übelkeit), Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Appetitverlust, Gelenk- und Muskelschmerzen und Hitzewallungen umfassen können.
- Allergische und anaphylaktische (schwerere allergische) Reaktionen mit Symptomen, die eine Schwellung des Gesichts und Rachens mit Atembeschwerden umfassen können. Sehr selten sind Patienten aufgrund einer anaphylaktischen Reaktion während einer Infusion von Pertuzumab gestorben.
- Herzprobleme (Herzinsuffizienz) mit Symptomen, die Husten, Kurzatmigkeit und Schwellung (Flüssigkeitsansammlung) in den Beinen oder Armen umfassen können.
- Tumorlysesyndrom (ein Zustand, zu dem es kommen kann, wenn Krebszellen schnell absterben; dies führt zu Veränderungen der Blutspiegel von Mineralstoffen und Stoffwechselprodukten, die durch eine Blutuntersuchung festgestellt werden). Die Symptome können Nierenprobleme (Schwäche, Kurzatmigkeit, Erschöpfung und Verwirrtheit), Herzprobleme (unregelmäßiger Herzschlag, der entweder beschleunigt oder verlangsamt ist), Krämpfe, Erbrechen oder Durchfall und Kribbeln im Mund oder in Händen oder Füßen umfassen.

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):**

- Durchfall
- Haarausfall
- Unwohlsein oder Erbrechen
- Müdigkeit
- Hautausschlag
- Entzündung Ihres Verdauungstraktes (z. B. wunde Mund)
- Verringerung der Anzahl roter Blutzellen – durch eine Blutuntersuchung festgestellt
- Gelenk- oder Muskelschmerzen, Muskelschwäche
- Verstopfung

- Verminderter Appetit
- Geschmacksverlust oder –veränderung
- Fieber
- Geschwollene Knöchel oder andere Körperteile, weil Ihr Körper zu viel Wasser zurückhält
- Schlaflosigkeit
- Hitzewallungen
- Gefühl der Schwäche, Taubheit, des Kribbelns oder Stechens hauptsächlich in Füßen und Beinen
- Nasenbluten
- Husten
- Sodbrennen
- Trockene, juckende oder akneähnliche Haut
- Nagelprobleme
- Halsschmerzen, rote, wunde oder laufende Nase, grippeähnliche Symptome und Fieber
- Erhöhte Tränenproduktion
- Fieber im Zusammenhang mit gefährlich niedriger Anzahl einer bestimmten Art weißer Blutzellen (Neutrophile)
- Schmerzen in Körper, Armen, Beinen und Bauch
- Kurzatmigkeit
- Schwindelgefühl

**Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):**

- Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Stechen in Füßen oder Händen; stechende, pochende oder brennende Schmerzen oder Kälteschmerz; Schmerzen durch normalerweise nicht schmerzhaft Auslöser wie eine leichte Berührung; verminderte Fähigkeit Temperaturveränderungen von Wärme oder Kälte wahrzunehmen; Gleichgewichts- oder Koordinationsstörungen
- Entzündung des Nagelbetts, wo der Nagel und die Haut zusammen kommen
- Entzündung von Ohr, Nase oder Rachen
- 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)
- Flüssigkeit um die Lunge, die zu Atembeschwerden führt

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

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

**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.

**5. Wie ist Poherdy aufzubewahren?**

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

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- 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 Poherdy enthält**

- Der Wirkstoff ist: Pertuzumab. Jede Durchstechflasche enthält insgesamt 420 mg Pertuzumab in einer Konzentration von 30 mg/ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind: L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sorbitol (E 420, siehe Abschnitt 2 „Poherdy enthält Sorbitol“), Polysorbat 20 (E 432, siehe Abschnitt 2 „Poherdy enthält Polysorbat“) und Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie Poherdy aussieht und Inhalt der Packung**

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

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Niederlande

### **Hersteller**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Niederlande

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Organon Belgium  
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)  
dpoc.belux@organon.com

#### **Lietuva**

Organon Pharma B.V. Lithuania atstovybė  
Tel.: +370 52041693  
dpoc.lithuania@organon.com

**България**

Organon (И.А.) Б.В. - клон България  
Тел.: +359 2 806 3030  
dpcoc.bulgaria@organon.com

**Česká republika**

Organon Czech Republic s.r.o.  
Tel.: +420 277 051 010  
dpcoc.czech@organon.com

**Danmark**

Organon Denmark ApS  
Tlf: +45 4484 6800  
dpcoc.dk.is@organon.com

**Deutschland**

Organon Healthcare GmbH  
Tel: 0800 3384 726 (+49 (0) 89 2040022 10)  
dpcoc.germany@organon.com

**Eesti**

Organon Pharma B.V. Estonian RO  
Tel: +372 66 61 300  
dpcoc.estonia@organon.com

**Ελλάδα**

N.V. Organon  
Τηλ: +30-216 6008607

**España**

Organon Salud, S.L.  
Tel: +34 91 591 12 79  
organon\_info@organon.com

**France**

Organon France  
Tél: +33 (0) 1 57 77 32 00

**Hrvatska**

Organon Pharma d.o.o.  
Tel: +385 1 638 4530  
dpcoc.croatia@organon.com

**Ireland**

Organon Pharma (Ireland) Limited  
Tel: +353 15828260  
medinfo.ROI@organon.com

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000

**Luxembourg/Luxemburg**

Organon Belgium  
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)  
dpcoc.benelux@organon.com

**Magyarország**

Organon Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 766 1963  
dpcoc.hungary@organon.com

**Malta**

Organon Pharma B.V., Cyprus branch  
Tel: +356 2277 8116  
dpcoc.cyprus@organon.com

**Nederland**

N.V. Organon  
Tel.: 00800 66550123 (+32 2 2418100)  
dpcoc.benelux@organon.com

**Norge**

Organon Norway AS  
Tlf: +47 24 14 56 60  
dpcoc.norway@organon.com

**Österreich**

Organon Healthcare GmbH  
Tel: +49 (0) 89 2040022 10  
dpcoc.austria@organon.com

**Polska**

Organon Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 306 57 64  
dpcoc.poland@organon.com

**Portugal**

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: +351 218705500  
geral\_pt@organon.com

**România**

Organon Biosciences S.R.L.  
Tel: +40 21 527 29 90  
dpcoc.romania@organon.com

**Slovenija**

Organon Pharma B.V., Oss, podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 300 10 80  
dpcoc.slovenia@organon.com

**Slovenská republika**

Organon Slovakia s. r. o.  
Tel: +421 2 44 88 98 88  
dpcoc.slovakia@organon.com

**Italia**

Organon Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 90259059  
dpoc.italy@organon.com

**Κύπρος**

Organon Pharma B.V., Cyprus branch  
Τηλ: +357 22866730  
dpoc.cyprus@organon.com

**Latvija**

Ārvalsts komersanta "Organon Pharma B.V."  
pārstāvniecība  
Tel: +371 66968876  
dpoc.latvia@organon.com

**Suomi/Finland**

Organon Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520  
dpoc.finland@organon.com

**Sverige**

Organon Sweden AB  
Tel: +46 8 502 597 00  
dpoc.sweden@organon.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet**

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