

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Perjeta 420 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett 14 ml hetteglass med konsentrat inneholder 420 mg pertuzumab i en konsentrasjon på 30 mg/ml. Etter fortykning, inneholder én ml av oppløsningen ca. 3,02 mg pertuzumab for startdosen og ca. 1,59 mg pertuzumab for vedlikeholdsdosen (se pkt. 6.6).

Pertuzumab er et humanisert IgG1 monoklonalt antistoff produsert av mammalske celler (ovarieceller fra kinesisk hamster) ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
Klar til svakt ugjennomsiktig, fargeløs til svakt gul væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Metastatisk brystkreft

Perjeta er indisert til bruk i kombinasjon med trastuzumab og docetaxel for voksne pasienter med HER2-positiv metastatisk eller lokalt tilbakevendende inoperabel brystkreft, som tidligere ikke har fått HER2-rettet behandling eller kjemoterapi for sin metastatiske sykdom.

Neoadjuvant behandling av brystkreft

Perjeta er indisert til bruk i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi ved neoadjuvant behandling av voksne pasienter med HER2-positiv, lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig stadium brystkreft med høy risiko for tilbakefall (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Perjeta er underlagt begrenset forskrivningsrett og behandling bør bare igangsettes av lege med erfaring fra behandling med legemidler mot kreft. Perjeta bør administreres av helsepersonell som er forberedt på å håndtere anafylaksi og utstyr for en nødsituasjon bør være tilgjengelig.

Pasienter behandlet med Perjeta må ha HER2-positiv tumorstatus, definert som en score på 3+ ved immunohistokjemi (IHC) og/eller en ratio på $\geq 2,0$ ved *in situ* hybridisering (ISH), fastsatt med en validert test. For å sikre nøyaktige og reproducerbare resultater, må testingen utføres ved et spesialisert laboratorium, som kan sikre validering av testprosedyrene. For fullstendig prosedyre for utførelse av analyse og fortolkning, se pakningsvedlegg for validerte HER2-tester.

Dosering

Anbefalt startdose med Perjeta er 840 mg administrert som en 60 minutters intravenøs infusjon, deretter etterfulgt hver tredje uke av en vedlikeholdsdose på 420 mg administrert over en periode på 30 til 60 minutter.

Ved administrering av trastuzumab sammen med Perjeta, er anbefalt startdose av trastuzumab 8 mg/kg kroppsvekt, administrert som en intravenøs infusjon, deretter etterfulgt hver tredje uke av en vedlikeholdsdose på 6 mg/kg kroppsvekt.

Ved administrering av docetaxel sammen med Perjeta, er anbefalt startdose av docetaxel 75 mg/m², deretter administrert i et 3-ukers skjema. Dersom startdosen er godt tolerert, kan dosen med docetaxel opptrappes til 100 mg/m² ved etterfølgende sykluser (docetaxeldosen bør ikke opptrappes dersom docetaxel er brukt i kombinasjon med karboplatin, trastuzumab og Perjeta).

Legemidlene bør administreres sekvensielt og skal ikke blandes i samme infusjonspose. Rekkefølgen av Perjeta og trastuzumab har ingen betydning. Når pasienten får docetaxel, bør dette administreres etter Perjeta og trastuzumab. En observasjonsperiode på 30 til 60 minutter anbefales etter hver Perjeta-infusjon og før oppstart av senere infusjon av trastuzumab eller docetaxel (se pkt. 4.4).

Metastatisk brystkreft

Pasientene bør behandles med Perjeta og trastuzumab inntil sykdomsprogresjon eller uhåndterbar toksisitet.

Neoadjuvant behandling av brystkreft

Perjeta bør administreres i 3 til 6 sykluser i kombinasjon med neoadjuvant trastuzumab og kjemoterapi, som en del av et behandlingsregime for brystkreft i tidlig stadium. Etter kirurgi, bør pasientene behandles med adjuvant trastuzumab for å fullføre 1 års behandling (se pkt. 5.1).

Forsinket eller uteglemt dose

Hvis tiden mellom to etterfølgende infusjoner er mindre enn 6 uker, bør dosen med 420 mg Perjeta gis så raskt som mulig uten hensyn til den neste planlagte dosen.

Hvis tiden mellom to etterfølgende infusjoner er 6 uker eller mer, bør startdosen på 840 mg Perjeta gis på nytt som en 60 minutters intravenøs infusjon, deretter etterfulgt hver tredje uke av en vedlikeholdsdose på 420 mg administrert over en periode på 30 til 60 minutter.

Dosemodifikasjon

Dosereduksjon er ikke anbefalt for Perjeta. Pasienter kan fortsette behandling i perioder med reversibel, kjemoterapi-indusert myelosuppresjon, men de bør kontrolleres nøye for nøytropene komplikasjoner i denne tiden. For dosemodifikasjoner av docetaxel og annen kjemoterapi, se relevante preparatomtaler (SPC).

Dosereduksjon for trastuzumab anbefales ikke, se SPC for trastuzumab. Hvis behandling med trastuzumab seponeres, bør behandling med Perjeta seponeres.

Hvis docetaxel seponeres hos pasienter med metastaser, kan behandling med Perjeta og trastuzumab fortsette inntil sykdomsprogresjon eller uhåndterbar toksisitet.

Venstre ventrikkel dysfunksjon

Perjeta og trastuzumab bør holdes tilbake i minst 3 uker ved noe av det følgende:

- tegn og symptomer som tyder på kongestiv hjertesvikt (Perjeta bør seponeres hvis symptomatisk hjertesvikt er bekreftet)
- et fall i venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon (LVEF) til mindre enn 40 %
- LVEF på 40-45 % forbundet med et fall på ≥ 10 % poeng under verdiene før behandling.

Perjeta og trastuzumab kan gjenopptas hvis LVEF er gjenopprettet til > 45 % eller 40 -45 % forbundet med < 10 % poeng under verdien før behandling.

Hvis LVEF ikke er forbedret etter en ny vurdering innen ca. 3 uker, eller hvis LVEF er ytterligere redusert, bør seponering av Perjeta og trastuzumab sterkt vurderes, hvis ikke nytteverdien for den enkelte pasient er vurdert til å veie opp for risikoen (se pkt. 4.4).

Infusjonsreaksjoner

Infusjonshastigheten kan reduseres eller infusjonen avbrytes hvis pasienten utvikler infusjonsreaksjoner (se pkt. 4.8). Infusjonen kan gjenopptas når symptomene opphører. Behandling med oksygen, beta-agonister, antihistaminer, hurtig i.v. væsketilførsel og antipyretika kan også bidra til å dempe symptomer.

Hypersensitivitetsreaksjoner/anafylaksi

Infusjonen bør avsluttes umiddelbart og permanent hvis pasienten opplever en NCI-CTCAE grad 4 reaksjon (anafylaksi), bronkospasme eller akutt lungesvikt syndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) (se pkt. 4.4).

Eldre pasienter

Det finnes begrensede data for sikkerhet og effekt av Perjetea hos pasienter ≥ 65 år. Det er ikke observert vesentlige forskjeller i sikkerhet og effekt av Perjeta i gruppen eldre pasienter i alderen 65 til 75 år sammenlignet med voksne pasienter < 65 år. Ingen dosejustering er nødvendig for eldre ≥ 65 år. Svært begrensede data er tilgjengelig for pasienter > 75 år.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke behov for dosejustering hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Ingen doseanbefalinger kan gis til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, fordi begrensede farmakokinetiske data er tilgjengelig (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av Perjeta er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Ingen spesielle doseringsanbefalinger kan gis.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Perjeta hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det er ikke relevant å bruke Perjeta i den pediatrike populasjonen ved indikasjonen brystkreft.

Administrasjonsmåte

Perjeta administreres som en intravenøs infusjon. Det skal ikke administreres som intravenøs støtdose eller bolus. For instruksjoner vedrørende fortykning av Perjeta før administrering, se pkt. 6.2 og 6.6.

For startdosen er anbefalt en infusjonsperiode på 60 minutter. Dersom startdosen tolereres godt, kan de etterfølgende infusjonene administreres over en periode på 30 minutter til 60 minutter (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor pertuzumab eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

For å forbedre sporbarhet av biologiske legemidler, skal produktnavnet og batchnummer på administrert preparat tydelig registreres (eller angis) i pasientjournalen.

Venstre ventrikkel dysfunksjon (inkludert kongestiv hjertesvikt)

Reduksjon i LVEF er rapportert med legemidler som blokkerer HER2-aktivitet, inkludert Perjeta. Pasienter som tidligere har fått antracykliner eller strålebehandling i brystregionen kan ha en høyere

risiko for fall i LVEF. I den pivotale CLEOPATRA-studien som inkluderte pasienter med metastatisk brystkreft, var Perjeta i kombinasjon med trastuzumab og docetaxel ikke forbundet med en høyere forekomst av symptomatisk venstre ventrikkels systolisk dysfunksjon (LVD) eller reduksjon i LVEF, sammenlignet med placebo kombinert med trastuzumab og docetaxel (se pkt. 4.8).

Ved neoadjuvant behandling i studien NEOSPHERE var forekomsten av LVD høyere i gruppen som ble behandlet med Perjeta enn hos dem som ikke ble behandlet med Perjeta. Høyere forekomst av reduksjon i LVEF ble også observert hos pasienter behandlet med Perjeta i kombinasjon med trastuzumab og docetaxel, og LVEF ble gjenopprettet til ≥ 50 % hos alle pasientene. Funn var like i andre neoadjuvante studier (se pkt. 5.1).

Bruk av Perjeta er ikke undersøkt hos pasienter med; LVEF ≤ 50 % før oppstart av behandlingen; tidligere hjertesvikt (CHF) i sykehistorien; fall i LVEF til < 50 % ved tidligere adjuvantbehandling med trastuzumab; eller tilstander som kan svekke venstre ventrikkelfunksjon, slik som dårlig kontrollert hypertensjon, nylig hjerteinfarkt, alvorlig hjertearytmi som krever behandling eller tidligere kumulativ eksponering for antracykliner til > 360 mg/m² doksorubicin eller ekvivalente doser av andre antracykliner.

Kartlegg LVEF før oppstart med Perjeta og under behandlingen med Perjeta (hver 3. syklus ved metastaser og hver 2. syklus ved neoadjuvant terapi) for å sikre at LVEF er innenfor normale verdier. Hvis LVEF er < 40 % eller 40-45 % koblet med en ≥ 10 % poeng reduksjon fra verdien før behandling, bør behandlingen med Perjeta og trastuzumab holdes tilbake og en ny LVEF-måling bør foretas innen ca. 3 uker. Seponering av behandlingen med Perjeta og trastuzumab bør sterkt vurderes dersom LVEF ikke er forbedret, eller dersom LVEF er ytterligere redusert, hvis ikke nytteverdien for den enkelte pasient er vurdert til å veie opp for risikoen (se pkt. 4.2).

Kardial risiko skal vurderes nøye og balanseres mot det medisinske behovet til den enkelte pasient før bruk av Perjeta med et antracyklin. Det foreligger begrensede sikkerhetsdata fra studien TRYHAENA vedrørende sekvensiell eller samtidig administrering av Perjeta med epirubicin, som del av FEC regime (se pkt. 4.8 og 5.1). Kardiale sikkerhetsdata fra BERENICE-studien, der pasientene ble behandlet sekvensielt med enten epirubicin eller doksorubicin etterfulgt av Perjeta og trastuzumab var i samsvar med tidligere funn i neoadjuvant setting (se pkt. 4.8).

Basert på de farmakologiske effektene av pertuzumab og antracykliner, kan en økt risiko for hjertetoksisitet forventes ved samtidig bruk av disse to legemidlene sammenlignet med sekvensiell bruk, selv om dette ikke ble observert i studien TRYHAENA. I denne studien ble kun kjemoterapi-naive pasienter som ikke hadde fått kjemoterapi i tillegg etter operasjon, behandlet med lave kumulative doser med epirubicin, dvs. opp til 300 mg/ m².

Infusjonsreaksjoner

Perjeta har blitt forbundet med infusjonsreaksjoner (se pkt. 4.8). Det anbefales at pasienten observeres nøye under og i 60 minutter etter den første infusjonen og under og i 30-60 minutter etter senere infusjoner med Perjeta. Dersom en signifikant infusjonsreaksjon oppstår, skal infusjonshastigheten reduseres eller infusjonen opphøre og egnet medisinsk behandling skal gis. Pasienten skal vurderes og nøye overvåkes inntil alle observerte tegn og symptomer opphører. For pasienter med alvorlige infusjonsreaksjoner bør permanent seponering vurderes. Den kliniske vurderingen bør baseres på alvorlighetsgraden av tidligere reaksjon og responsen på behandling gitt mot bivirkningen (se pkt. 4.2).

Hypersensitivitetsreaksjoner/anafylaksi

Pasienter bør overvåkes nøye for overfølsomhetsreaksjoner. Alvorlig overfølsomhet, inklusiv anafylaksi, har blitt observert i kliniske studier med Perjeta (se pkt. 4.8). Legemidler til behandling av slike reaksjoner og medisinsk nødutstyr bør være tilgjengelig for øyeblikkelig bruk. Perjeta må seponeres permanent ved overfølsomhetsreaksjoner av NCI-CTCAE grad 4 (anafylaksi), bronkospasme eller akutt lungesvikt syndrom (se pkt. 4.2). Perjeta er kontraindisert hos pasienter med kjent overfølsomhet overfor pertuzumab eller noen av hjelpestoffene (se pkt. 4.3).

Febril nøytropeni

Pasienter behandlet med Perjeta, trastuzumab og docetaxsel har en økt risiko for febril nøytropeni, sammenlignet med pasienter behandlet med placebo, trastuzumab og docetaxsel, spesielt under de første 3 behandlingssyklusene (se pkt. 4.8). I CLEOPATRA-studien med pasienter som hadde metastatiske brystkreft var nadir nøytrofilitall omtrent det samme for pasienter behandlet med Perjeta og pasienter behandlet med placebo. Den høyere forekomsten av febril nøytropeni hos pasienter behandlet med Perjeta ble forbundet med en høyere forekomst av mukositt og diaré hos disse pasientene. Symptomatisk behandling av mukositt og diaré bør vurderes. Ingen tilfeller av febril nøytropeni ble rapportert etter seponering av docetaxsel.

Diaré

Pertuzumab kan forårsake alvorlig diaré. Dersom alvorlig diaré oppstår, bør behandling av diaréen igangsettes. Dersom tilstanden ikke bedres, bør det vurderes å avbryte behandlingen med pertuzumab. Når diaréen er under kontroll kan behandlingen med pertuzumab gjenopptas.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen farmakokinetiske interaksjoner ble observert mellom pertuzumab og trastuzumab, eller mellom pertuzumab og docetaxsel i en undergruppestudie med 37 pasienter i den randomiserte pivotale CLEOPATRA-studien med metastatiske brystkreftpasienter. I den farmakokinetiske populasjonsanalysen var det dessuten ingen holdepunkter for legemiddelinteraksjoner mellom pertuzumab og trastuzumab, eller mellom pertuzumab og docetaxsel. Dette ble bekreftet av farmakokinetiske data fra NEOSPHERE-studien med pasienter under neoadjuvant behandling.

Fire studier har undersøkt effekten av pertuzumab med hensyn til farmakokinetikken til samtidig administrerte cytotoxiske legemidler: docetaxsel, gemcitabin, erlotinib og kapecitabin. Det var ingen holdepunkter for farmakokinetiske interaksjoner mellom pertuzumab og noen av disse legemidlene. Farmakokinetikken til pertuzumab i disse studiene var sammenlignbar med det som er observert i studier for de enkelte legemidlene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandling med Perjeta og i 6 måneder etter den siste dosen med Perjeta.

Graviditet

Det er begrensede mengder data på bruk av pertuzumab hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Perjeta anbefales ikke ved graviditet og til kvinner som kan bli gravide og ikke bruker prevensjon.

Amming

Da humant IgG utskilles i morsmelk hos mennesker og potensialet for absorpsjon og skade på spedbarnet er ukjent, må en beslutning tas om ammingen skal opphøre eller om behandlingen skal avsluttes, basert på en avveining mellom fordelene ved amming for barnet og fordelene ved Perjeta-behandling for moren (se pkt. 5.2).

Fertilitet

Det er ikke utført spesifikke dyrestudier for å undersøke om pertuzumab har noen effekt på fertiliteten. Kun svært begrensede data er tilgjengelig fra toksisitetsstudier med gjentatt dosering, med hensyn på risiko for skadelige effekter på reproduksjonssystemet hos hanndyr. Ingen skadelige effekter ble observert hos seksuelt modne hunndyr av cynomolgus-aper som var eksponert for pertuzumab.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Basert på rapporterte bivirkninger, forventes det ikke at Perjeta skal påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter som opplever infusjonsreaksjoner bør frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner inntil symptomene er borte.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av Perjeta har blitt undersøkt hos mer enn 2000 pasienter i de randomiserte studiene CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417) og TRYPHAENA (n=225) og i fase I- eller fase II-studier hos pasienter med ulike kreftsykdommer der Perjeta i hovedsak ble brukt i kombinasjon med andre antineoplastiske midler. Sikkerheten av Perjeta i fase I- og II-studiene (inkludert BERENICE-studien) var generelt i samsvar med det som ble observert i CLEOPATRA, NEOSPHERE og TRYPHAENA studiene (samlet i tabell 1), selv om forekomsten og de mest vanlige bivirkningene varierte avhengig av om Perjeta ble administrert som monoterapi eller med andre antineoplastiske legemidler.

Metastatisk brystkreft

I den pivotale CLEOPATRA-studien, fikk 408 pasienter minst én dose med Perjeta i kombinasjon med trastuzumab og docetaxel. De vanligste bivirkningene ($\geq 50\%$) av Perjeta i kombinasjon med trastuzumab og docetaxel var diaré, hårfall og nøyropeni. De vanligste NCI-CTCAE v. 3 grad 3-4 bivirkningene ($> 10\%$) var nøyropeni, febril nøyropeni og leukopeni, og de vanligste alvorlige bivirkningene var febril nøyropeni, nøyropeni og diaré. Behandlingsrelaterte dødsfall oppstod hos 1,2 % av pasientene i gruppen behandlet med Perjeta og hos 1,5 % av pasientene i gruppen behandlet med placebo, og skyldtes hovedsakelig febril nøyropeni og/eller infeksjon.

I den pivotale CLEOPATRA-studien, ble bivirkninger rapportert mindre hyppig etter seponering av docetaxel behandling. Etter seponering av docetaxel oppstod bivirkninger hos $< 10\%$ av pasientene i gruppen som fikk Perjeta og trastuzumab, med unntak av diaré (28,1 %), øvre luftveisinfeksjoner (18,3 %), utslett (18,3 %), hodepine (17,0 %), fatigue (13,4 %), nasofaryngitt (17,0 %), asteni (13,4 %), kløe (13,7 %), artralgi (11,4 %), kvalme (12,7 %), smerte i ekstremitetene (13,4 %), ryggsmerte (12,1 %) og hoste (12,1 %).

Neoadjuvant behandling av brystkreft

I den neoadjuvante NEOSPHERE-studien var den mest vanlige bivirkningen ($\geq 50\%$) av Perjeta i kombinasjon med trastuzumab og docetaxel, hårfall og nøyropeni. Den mest vanlige bivirkningen med NCI-CTCAE v.3 grad 3-4 ($\geq 10\%$) var nøyropeni.

I den neoadjuvante TRYPHAENA-studien, hvor Perjeta ble gitt i kombinasjon med trastuzumab og FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyklofosfamid) i 3 sykluser etterfulgt av 3 sykluser med Perjeta, trastuzumab og docetaxel, var de mest vanlige bivirkningene ($\geq 50\%$) nøyropeni, diaré og kvalme. De mest vanlige bivirkningene ($\geq 10\%$) med NCI-CTCAE v.3 grad 3-4 var nøyropeni, febril nøyropeni og leukopeni. Når Perjeta ble administrert med trastuzumab og docetaxel i 3 sykluser etterfulgt av 3 sykluser med FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyklofosfamid), var de mest vanlige bivirkningene ($\geq 50\%$) diaré, kvalme og hårfall. De mest vanlige bivirkningene med NCI-CTCA v.3 grad 3-4 ($\geq 10\%$) var nøyropeni, og leukopeni. Når Perjeta ble administrert sammen med docetaxel, karboplatin og trastuzumab (TCH) i 6 sykluser var de mest vanlige bivirkningene ($\geq 50\%$) diaré og hårfall. De mest vanlige bivirkningene med NCI-CTCA v.3 grad 3-4 ($\geq 10\%$) var nøyropeni, febril nøyropeni, anemi, leukopeni og diaré. Sikkerheten av Perjeta som neoadjuvant behandling administrert i mer enn 6 sykluser har ikke blitt fastslått.

I BERENICE-studien, hvor Perjeta ble administrert i kombinasjon med trastuzumab og paklitaxel i fire sykluser etterfulgt av fire sykluser med to ukentlige doser med doksorubicin og cyklofosfamid (dose-tett AC), var de mest vanlige bivirkningene ($\geq 50\%$) kvalme, diaré, fatigue og hårfall. Den mest vanlige bivirkningen med NCI-CTCA (v.4) grad 3-4 ($\geq 10\%$) var nøyropeni. Når Perjeta ble administrert i kombinasjon med trastuzumab og docetaxel i fire sykluser etterfulgt av fire sykluser med FEC, var de mest vanlige bivirkningene ($\geq 50\%$) kvalme, diaré og hårfall. De mest vanlige

bivirkningene med NCI-CTCA (v.4) grad 3-4 ($\geq 10\%$) var febril nøytopeni og diaré. Den generelle sikkerhetsprofilen observert i BERENICE-studien er i samsvar med den som er observert i tidligere funn i neoadjuvant setting i NEOSPHERE og TRYPHAENA-studiene.

Bivirkningstabell

I tabell 1 oppsummeres bivirkningene fra den pivotale CLEOPATRA-studien, der Perjeta ble gitt i kombinasjon med docetaxel og trastuzumab til pasienter med metastatisk brystkreft, og fra de neoadjuvante studiene NEOSPHERE og TRYPHAENA, hvor pasienter med tidlig brystkreft fikk Perjeta i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi. Ettersom Perjeta er brukt sammen med trastuzumab og kjemoterapi, er det vanskelig å fastslå årsaksforholdet til en bivirkning av et bestemt legemiddel.

Bivirkningene er listet opp nedenfor i henhold til MedDRA organklassesystem og frekvenskategorier:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke estimeres ut ifra tilgjengelige data)

Innenfor hver frekvensgruppering og hvert organklassesystem, er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Oppsummering av bivirkninger hos pasienter behandlet med Perjeta i metastatisk og neoadjuvant setting[^]

Organklassesystem	<u>Svært vanlige</u>	<u>Vanlige</u>	<u>Mindre vanlige</u>
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon Nasofaryngitt	Paronyki	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Febril nøytropeni* Nøytropeni Leukopeni Anemi		
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet/ anafylaktisk reaksjon° Infusjons reaksjon/cytokin- frigjøringsyndrom°°		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Redusert appetitt †		
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet		
Nevrologiske sykdommer	Perifer nevropati Hodepine † Dysgeusi	Perifer sensorisk nevropati Svimmelhet	
Øyesykdommer		Økt tåreflom	
Hjertesykdommer		Venstre ventrikkel dysfunksjon † (inkludert kongestiv hjertesvikt) **	

Organklassesytem	<i>Svært vanlige</i>	<i>Vanlige</i>	<i>Mindre vanlige</i>
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste †	Pleural effusjon Dyspné †	Interstitiell lungesykdom
Gastrointestinale sykdommer	Diaré † Oppkast † Stomatitt Kvalme † Forstoppelse † Dyspepsi		
Hud- og underhudssykdommer	Håravfall Utslett † Negleforstyrrelser	Kløe Tørr hud	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi Artralgi		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mukositt/slimhinnebetennelse Smerte † Ødem † Feber Fatigue † Asteni †	Frysninger	

^ Tabell 1 viser sammenslåtte data fra hele behandlingsperioden i CLEOPATRA (data cut-off 11. februar 2014; median antall sykluser med Perjeta var 24); og fra neoadjuvant behandlingsperiode i NEOSPHERE (median antall sykluser med Perjeta var 4, i alle behandlingsarmer) og TRYPHAENA (median antall sykluser med Perjeta var 3-6 i alle behandlingsarmer)

* Inkludert bivirkninger med dødelig utfall.

** Gjennom hele behandlingstiden i alle 3 studier

† Unntatt for febril nøyropeni, nøyropeni, leukopeni, økt tåreflom, interstitiell lungesykdom, paronyki og håravfall, var alle bivirkningene i denne tabellen rapportert hos minst 1 % av pasientene som deltok i studier med Perjeta som monoterapi, selv om utprøver ikke nødvendigvis hadde vurdert årsaken til å være relatert til Perjeta. Svært vanlige bivirkninger (rapportert hos ≥ 10 % av pasienter behandlet med Perjeta som monoterapi) er markert i tabellen med et †.

° Hypersensitivitet/anafylaktisk reaksjon er basert på en gruppe av betingelser.

°° Infusjonsreaksjoner/cytokinfrigjøringsyndrom inkluderer en rekke ulike betingelser innen en tidsramme, se "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" under.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Venstre ventrikkel dysfunksjon

I CLEOPATRA-studien med pasienter som hadde metastatiske brystkreft var forekomsten av LVD under studiebehandlingen høyere i gruppen som fikk placebo enn i gruppen som ble behandlet med Perjeta (henholdsvis 8,6 % og 6,6 %). Forekomsten av symptomatisk LVD var også lavere i gruppen behandlet med Perjeta (1,8 % i gruppen behandlet med placebo vs. 1,5 % i gruppen behandlet med Perjeta) (se pkt. 4.4). I den neoadjuvante NEOSPHERE-studien, der pasienter fikk 4 sykluser med Perjeta som neoadjuvant behandling, var forekomsten av LVD (under hele behandlingsperioden) høyere i gruppen som ble behandlet med Perjeta, trastuzumab og docetaxel (7,5 %) sammenlignet med gruppen som ble behandlet med trastuzumab og docetaxel (1,9 %). Det var ett tilfelle av symptomatisk LVD i gruppen behandlet med Perjeta og trastuzumab. I den neoadjuvante TRYPHAENA-studien var forekomsten av LVD (under hele behandlingsperioden) 8,3 % i gruppen behandlet med Perjeta pluss trastuzumab og FEC (etterfulgt av Perjeta pluss trastuzumab og docetaxel), 9,3 % i gruppen behandlet med Perjeta pluss trastuzumab og docetaxel gitt etter FEC og 6,6 % i gruppen behandlet med Perjeta i kombinasjon med TCH. Forekomsten av symptomatisk LVD (kongestiv hjertesvikt) var 1,3 % i gruppen behandlet med Perjeta pluss trastuzumab og docetaxel gitt

etter FEC (ekskludert: en pasient som fikk symptomatisk LVD under behandling med FEC før Perjeta pluss trastuzumab og docetaxel) og også 1,3 % i gruppen behandlet med Perjeta i kombinasjon med TCH. Ingen pasienter i gruppen behandlet med Perjeta pluss trastuzumab og FEC etterfulgt av Perjeta pluss trastuzumab og docetaxel fikk symptomatisk LVD.

I den neoadjuvante perioden av BERENICE-studien, var forekomsten av NYHA klasse III/IV symptomatisk LVD (kongestiv hjertesvikt i henhold til NCI-CTCAE v.4) 1,5 % i gruppen som ble behandlet med dose-tett doksorubin og cyklofosamid (AC) etterfulgt av Perjeta pluss trastuzumab og paklitaxel. I gruppen behandlet med FEC etterfulgt av Perjeta i kombinasjon med trastuzumab og docetaxel fikk ingen pasienter (0 %) symptomatisk LVD. Forekomsten av asymptomatisk LVD (reduksjon av ejeksjonsfraksjon i henhold til NCI-CTCAE v.4) var 7 % i gruppen som ble behandlet med dose-tett AC etterfulgt av Perjeta pluss trastuzumab og paklitaxel og 3,5 % i gruppen behandlet med FEC etterfulgt av Perjeta pluss trastuzumab og docetaxel.

Infusjonsreaksjoner

I den pivotale CLEOPATRA-studien, med pasienter som hadde metastatiske brystkreft, ble en infusjonsreaksjon definert som enhver bivirkning rapportert som hypersensitivitet, anafylaktisk reaksjon, akutt infusjonsreaksjon eller cytokinfrigjøringsyndrom og som oppstod i løpet av infusjonen eller på samme dag som infusjonen ble gitt. I CLEOPATRA-studien, ble startdosen med Perjeta gitt dagen før trastuzumab og docetaxel for å gjøre det mulig å undersøke reaksjoner forbundet med Perjeta. På den første dagen, da kun Perjeta ble administrert, var den samlede hyppigheten av infusjonsreaksjoner 9,8 % i gruppen behandlet med placebo og 13,2 % i gruppen behandlet med Perjeta, og storparten av infusjonsreaksjonene var milde eller moderate. De vanligste infusjonsreaksjonene ($\geq 1,0$ %) i gruppen behandlet med Perjeta var feber, frysninger, fatigue, hodepine, asteni, overfølsomhet og oppkast.

Under den andre syklusen, når alle legemidlene ble administrert på den samme dagen, var de vanligste infusjonsreaksjonene i gruppen behandlet med Perjeta ($\geq 1,0$ %) fatigue, endret smaksopplevelse (dysgeusi), hypersensitivitet overfor legemidlet, myalgi og oppkast (se pkt. 4.4).

I de neoadjuvante NEOSPHERE- og TRYPHAENA-studiene ble Perjeta administrert på samme dag som de andre studierelaterte legemidlene i alle sykluser. Infusjonsreaksjoner var i overensstemmelse med de som ble observert i CLEOPATRA, når Perjeta ble gitt på samme dag som trastuzumab og docetaxel, og flesteparten av reaksjonene var milde og moderate.

Hypersensitivitetsreaksjoner/anafylaksi

I CLEOPATRA-studien, med brystkreftpasienter som hadde metastaser, var samlet hyppighet av utprøvers rapporterte hypersensitivitets/anafylaktiske reaksjoner (akutte infusjonsreaksjoner/cytokinfrigjøringsyndrom ikke inkludert) under hele behandlingsperioden 9,3 % hos gruppen behandlet med placebo og 11,3 % hos gruppen behandlet med Perjeta, derav var henholdsvis 2,5 % og 2,0 % av NCI-CTCAE grad 3-4. I alt 2 pasienter i gruppen behandlet med placebo og 4 pasienter i gruppen behandlet med Perjeta opplevde hendelser beskrevet av utprøveren som anafylaksi (se pkt. 4.4). Flertallet av hypersensitivitetsreaksjoner var generelt av mild eller moderat alvorlighetsgrad og forsvant etter behandling. Basert på modifikasjoner gjort under studiebehandlingen, ble de fleste reaksjonene vurdert som forårsaket av docetaxel-infusjonene.

I de neoadjuvante studiene, NEOSPHERE og TRYPHAENA, var hendelser av hypersensitivitet/anafylaksi i overensstemmelse med de som ble observert i CLEOPATRA. I NEOSPHERE opplevde to pasienter anafylaksi i gruppen som mottok Perjeta og docetaxel. I TRYPHAENA var den totale frekvensen av hypersensitivitet/anafylaksi høyest i gruppen behandlet med Perjeta og TSH (13,2 %), hvorav 2,6 % var NCI-CTCAE v.3 grad 3-4.

Febril nøytropeni

I den pivotale CLEOPATRA-studien opplevde flertallet av pasientene i begge behandlingsgruppene minst en leukopen bivirkning (63,0 % av pasientene i gruppen behandlet med Perjeta og 58,3 % av pasientene i gruppen behandlet med placebo), hvorav storparten var nøytropene bivirkninger. Febril nøytropeni oppstod hos 13,7 % av pasientene behandlet med Perjeta og 7,6 % av pasientene behandlet med placebo. I begge behandlingsgruppene var andelen pasienter som opplevde febril nøytropeni

høyest i den første behandlingssyklusen for deretter å avta. En økt forekomst av febril nøytropeni ble observert hos asiatiske pasienter i begge behandlingsgruppene, sammenlignet med pasienter med annen rase og fra andre geografiske regioner. Blant asiatiske pasienter var forekomsten av febril nøytropeni høyere i gruppen behandlet med Perjeta (25,8 %), sammenlignet med gruppen behandlet med placebo (11,3 %).

I NEOSPHERE-studien fikk 8,4 % av pasientene som mottok neoadjuvant behandling med Perjeta, trastuzumab og docetaxel febril nøytropeni, sammenlignet med 7,5 % av pasientene som ble behandlet med trastuzumab og docetaxel. I TRYPHAENA-studien fikk 17,1 % av pasientene som mottok neoadjuvant behandling med Perjeta + TCH febril nøytropeni, sammenlignet med 9,3 % av pasientene behandlet med Perjeta, trastuzumab og docetaxel etter FEC. Uavhengig av type kjemoterapi var forekomsten av febril nøytropeni høyere hos pasienter som fikk 6 sykluser med Perjeta sammenlignet med de som fikk 3 sykluser i TRYPHAENA-studien. I samsvar med CLEOPATRA-studien var forekomsten av nøytropeni og febril nøytropeni blant asiatiske pasienter høyere i begge de neoadjuvante studiene sammenlignet med andre pasienter. I NEOSPHERE-studien fikk 8,3 % av asiatiske pasienter behandlet neoadjuvant med Perjeta, trastuzumab og docetaxel febril nøytropeni sammenlignet med 4,0 % av asiatiske pasienter som ble behandlet neoadjuvant med trastuzumab og docetaxel.

Diaré

I CLEOPATRA-studien, med brystkreftpasienter som hadde metastaser, oppstod diaré hos 68,4 % av pasientene behandlet med Perjeta og 48,7 % av pasientene behandlet med placebo. De fleste bivirkningene var av mild til moderat alvorlighetsgrad og oppstod i noen av de første behandlingssyklusene. Forekomsten av NCI-CTCAE grad 3-4 diaré var 9,3 % hos pasientene behandlet med Perjeta versus 5,1 % hos pasientene behandlet med placebo. Median varighet av den lengste episoden var 18 dager for pasienter behandlet med Perjeta og 8 dager for pasienter behandlet med placebo. Forebyggende bruk av midler mot diaré gav god respons ved tilfeller av diaré.

I NEOSPHERE-studien oppstod diaré hos 45,8 % av pasientene behandlet neoadjuvant med Perjeta, trastuzumab og docetaxel sammenlignet med 33,6 % av pasientene som ble behandlet med trastuzumab og docetaxel. I TRYPHAENA-studien oppstod diaré hos 72,3 % av pasientene behandlet neoadjuvant med Perjeta+ TCH og hos 61,4 % av pasientene behandlet neoadjuvant med Perjeta, trastuzumab og docetaxel etter FEC. I begge studiene var hendelsene milde til moderate i alvorlighetsgrad.

Utslett

I den pivotale CLEOPATRA-studien, med pasienter som hadde metastatisk brystkreft, oppstod utslett hos 51,7 % av pasientene behandlet med Perjeta, mot 38,9 % av pasientene behandlet med placebo. De fleste hendelsene var av grad 1 eller 2, oppstod i de to første syklusene og responderte på standardbehandlinger som lokal eller peroral behandling av akne.

I NEOSPHERE-studien oppstod utslett hos 40,2 % av pasientene behandlet neoadjuvant med Perjeta, trastuzumab og docetaxel sammenlignet med 29,0 % av pasientene som ble behandlet med trastuzumab og docetaxel. I TRYPHAENA-studien oppstod utslett hos 36,8 % av pasientene behandlet neoadjuvant med Perjeta + TCH og hos 20 % av pasientene behandlet neoadjuvant med Perjeta, trastuzumab og docetaxel etter FEC. Uavhengig av kjemoterapi var forekomsten av utslett høyere hos pasienter som fikk seks sykluser med Perjeta sammenlignet med pasienter som fikk tre sykluser.

Unormale laboratorieverdier

I den pivotale CLEOPATRA-studien, med pasienter som hadde metastatisk brystkreft, var forekomsten av NCI-CTCAE v. 3 grad 3-4 nøytropeni omtrent den samme i de to behandlingsgruppene (86,3 % hos pasientene behandlet med Perjeta og 86,6 % hos pasientene behandlet med placebo, inkludert henholdsvis 60,7 % og 64,8 % med grad 4 nøytropeni).

I NEOSPHERE-studien var forekomsten av NCI-CTCAE v. 3 grad 3-4 nøytropeni 74,5 % hos pasienter behandlet neoadjuvant med Perjeta, trastuzumab og docetaxel sammenlignet med 84,5 %

hos pasienter behandlet med trastuzumab og docetaxel, inkludert henholdsvis 50,9 % og 60,2 % grad 4 nøytropeni. I TRYPHAENA-studien var forekomsten av NCI-CTCAE v.3 grad 3-4 nøytropeni 85,3 % hos pasienter behandlet neoadjuvant med Perjeta + TCH og 77,0 % hos pasienter behandlet neoadjuvant med Perjeta, trastuzumab og docetaxel etter FEC, inkludert henholdsvis 66,7 % og 59,5 % grad 4 nøytropeni.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V*](#).

4.9 Overdosering

Maksimal tolererbar dose av Perjeta er ikke fastslått. Enkeldoser over 25 mg/kg (1727 mg) har ikke blitt undersøkt i kliniske studier.

I tilfelle overdosering må pasienten overvåkes nøye for tegn eller symptomer på bivirkninger og egnet symptomatisk behandling må igangsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer,
ATC-kode: L01XC13

Virkningsmekanisme

Perjeta er et rekombinant humanisert monoklonalt antistoff som binder seg spesifikt til det ekstracellulære dimeriseringsdomenet (subdomene II) på den humane epidermale vekstfaktor-reseptor 2 (HER2). Ved binding blokkeres ligand-avhengig heterodimerisering av HER2 med andre medlemmer av HER-familien, inkludert EGFR, HER3 og HER4, og dette hemmer ligand-initiert intracellulær signaloverføring via to store signalveier: mitogen-aktivert protein (MAP) kinase og fosfoinositid 3-kinase (PI3K). Hemming av disse signalveiene kan resultere i henholdsvis stopp i cellevekst og apoptose. I tillegg fremmer Perjeta antistoff-mediert cellulær cytotoxisitet (ADCC).

Mens Perjeta alene hemmer proliferasjon av humane tumorceller, viste kombinasjonen av Perjeta og trastuzumab signifikant økt antitumor-aktivitet i xenograftmodeller, der tumorcellene har overekspresjon av HER2.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av Perjeta ved HER2-positiv brystkreft er støttet av en randomisert, komparativ fase III-studie av metastatisk brystkreft og to fase II-studier (en én-armet studie av metastatisk brystkreft og en randomisert, komparativ studie i neoadjuvant setting).

Metastatisk brystkreft

Perjeta i kombinasjon med trastuzumab og docetaxel

CLEOPATRA (WO20698) er en randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert, klinisk multisenterstudie (fase III) utført med 808 pasienter med HER2-positiv metastatisk eller lokalt tilbakevendende inoperabel brystkreft. Pasienter med klinisk viktige hjerterisikofaktorer var ikke inkludert (se pkt. 4.4). På grunn av eksklusjonen av pasienter med hjernemetastaser, finnes det ingen tilgjengelige data for Perjeta-aktivitet mot hjernemetastaser. Det er svært begrensede data tilgjengelig for pasienter med lokalt tilbakevendende inoperabel sykdom. Pasienter ble randomisert 1:1 til placebo + trastuzumab + docetaxel eller Perjeta + trastuzumab + docetaxel.

Perjeta og trastuzumab ble gitt som standard doser i et regime med administrering hver 3. uke. Pasientene ble behandlet med Perjeta og trastuzumab inntil sykdomsprogresjon, tilbakekalling av samtykke eller uhåndterbar toksisitet. Docetaxel ble gitt i en startdose på 75 mg/m² som en intravenøs infusjon hver tredje uke i minst 6 sykluser. Dosen med docetaxel kunne opptrappes til 100 mg/m² i henhold til utprøverens vurdering hvis startdosen ble godt tolerert.

Det primære endepunktet i studien var progresjonsfri overlevelse (PFS), bestemt av en uavhengig vurderingsenhet ("independent review facility", IRF) og definert som tiden fra randomiseringsdatoen til datoen for sykdomsprogresjon eller død (av enhver årsak) hvis døden inntraff innen 18 uker etter siste vurdering av tumor. De sekundære effektendepunktene var total overlevelse (OS), PFS (vurdert av utprøver), objektiv responsrate (ORR), varighet av respons og tiden til symptomprogresjon i henhold til FACT B "Quality of Life Questionnaire".

Omtrent halvparten av pasientene i hver behandlingsgruppe hadde hormonreseptor-positiv sykdom (definert som østrogenreseptor (ER)-positiv og/eller progesteronreseptor (PgR)-positiv) og ca. halvparten av pasientene i hver behandlingsgruppe hadde tidligere fått adjuvant eller neoadjuvant behandling. De fleste av disse pasientene hadde tidligere fått antracyklinbehandling og 11 % av alle pasientene hadde tidligere fått trastuzumab. Totalt 43 % av pasientene i begge behandlingsgruppene hadde tidligere fått røntgenbehandling. Pasientenes mediane LVEF ved utgangspunktet var 65,0 %, (i området 50 % - 88 %) i begge gruppene.

Effektresultatene fra CLEOPATRA-studien er sammenfattet i tabell 2. En statistisk signifikant forbedring i IRF-vurdert PFS ble vist i gruppen behandlet med Perjeta sammenlignet med gruppen behandlet med placebo. Resultatene av utprøver-vurdert PFS var omtrent som observert for IRF-vurdert PFS.

Tabell 2: Sammendrag av effekt fra CLEOPATRA studien

Parameter	Placebo + trastuzumab + docetaxsel n=406	Perjeta+ trastuzumab + docetaxsel n=402	HR (95 % KI)	p-verdi
Progresjonsfri overlevelse (uavhengig gjennomgang) - primært endepunkt *				
Antall pasienter med en bivirkning	242 (59 %)	191 (47,5 %)	0,62	<0,0001
Median måneder	12,4	18,5	[0,51;0,75]	
Total overlevelse - sekundært endepunkt **				
Antall pasienter med en hendelse *	221 (54,4 %)	168 (41,8 %)	0,68	0,0002
Median måneder	40,8	56,5	[0,56;0,84]	
Objektiv responsrate (ORR)^- sekundært endepunkt				
Antall pasienter med målbar sykdom	336	343	Forskjell i	0,0011
Respondere***	233 (69,3 %)	275 (80,2 %)	ORR:	
95 % KI for ORR	[64,1; 74,2]	[75,6; 84,3]	10,8 %	
Komplett respons (CR)	14 (4,2 %)	19 (5,5 %)	[4,2;17,5]	
Partiell respons (PR)	219 (65,2 %)	256 (74,6 %)		
Stabil sykdom (SD)	70 (20,8 %)	50 (14,6 %)		
Progressiv sykdom (PD)	28 (8,3 %)	13 (3,8 %)		
Varighet av respons †^				
n=	233	275		
Median uker	54,1	87,6		
95 % KI for median	[46;64]	[71;106]		

* Primær progresjonsfri overlevelsesanalyse, cut-off dato 13. mai 2011.

** Endelig analyse av total overlevelse, cut-off dato 11. februar 2014.

***Pasienter med best totalrespons med bekreftet CR eller PR ved RECIST.

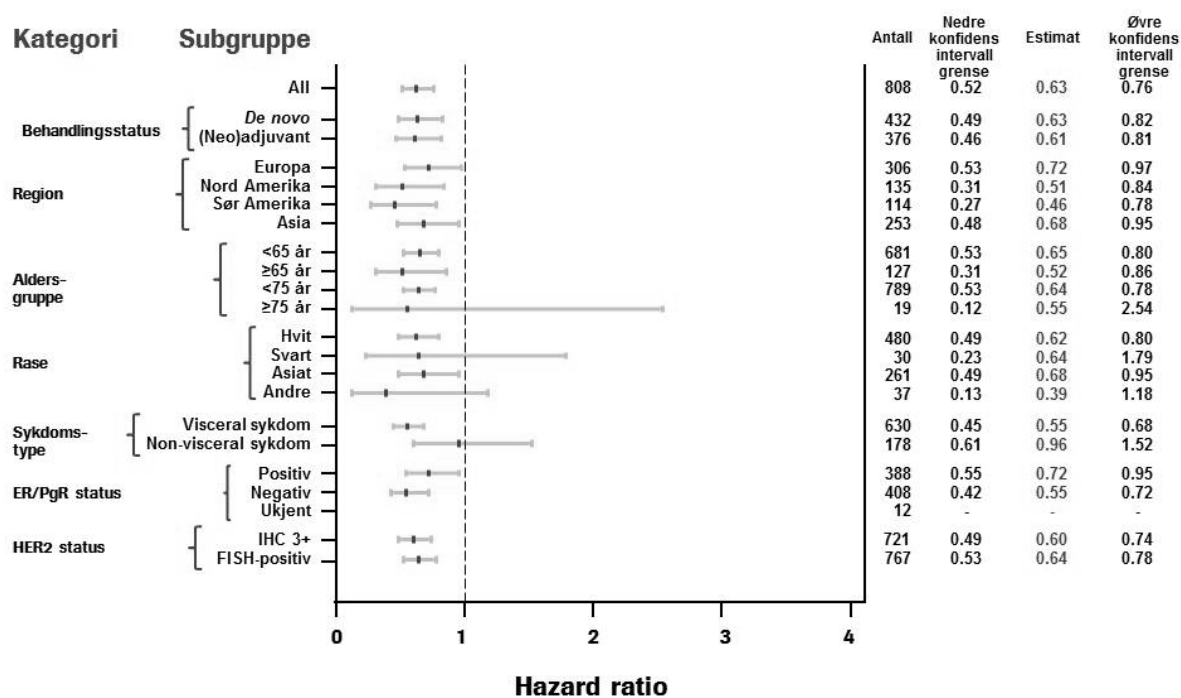
† Evaluert hos pasienter med best totalrespons av CR eller PR

^ Objektiv responsrate og varighet av respons er basert på IRF-vurdert tumorbedømmelse

Konsistente resultater ble observert på tvers av pre-spesifiserte pasientgrupper inkludert undergrupper basert på lagdelingsfaktorer i geografiske regioner og tidligere adjuvant/neoadjuvant behandling eller metastatisk brystkreft fra begynnelsen (se figur 1). En eksploratorisk post-hoc-analyse viste at for pasienter som tidligere hadde fått trastuzumab (n = 88), var hasard ratio for IRF-vurdert PFS 0,62 (95 % KI 0,35, 1,07), sammenlignet med 0,60 (95 % KI 0,43, 0,83) for pasienter som tidligere hadde fått behandling som ikke omfattet trastuzumab (n = 288).

Figur 1 IRF-vurdert PFS av pasient-undergruppe

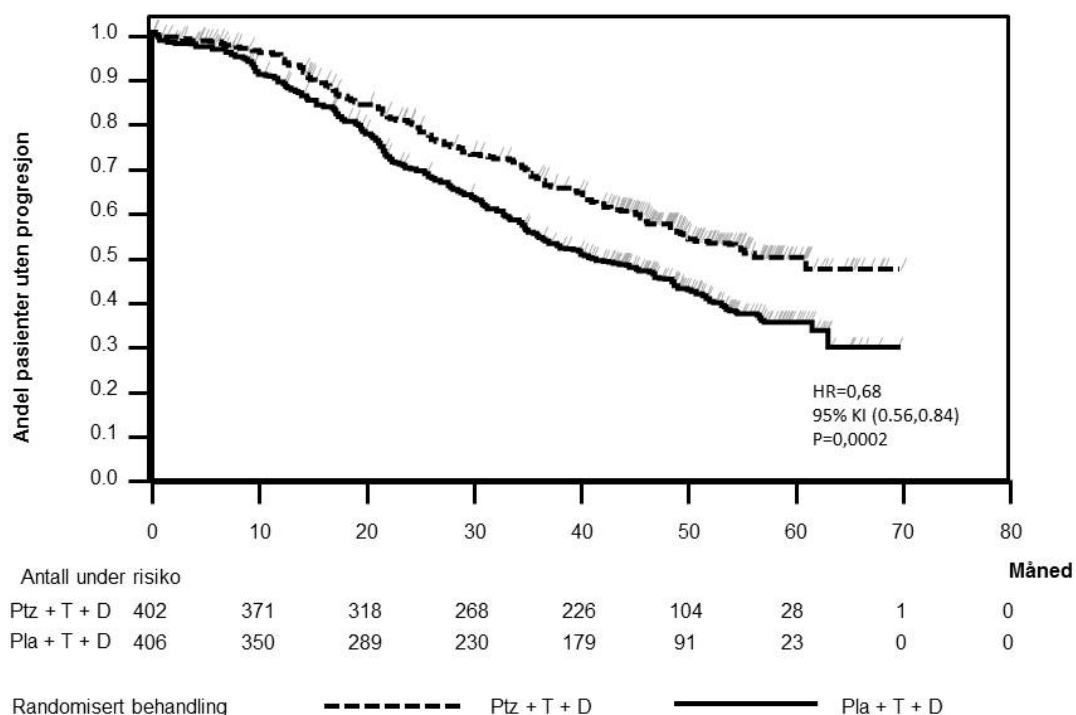
Uavhengig vurdert PFS i predefinerte subgrupper



Den endelige analysen av OS ble utført når 389 pasienter hadde dødd (221 i gruppen behandlet med placebo og 168 i gruppen behandlet med Perjeta). Den statistisk signifikante OS gevinsten i favør av gruppen behandlet med Perjeta, tidligere observert i en interimanalyse av OS (utført ett år etter primæranalysen), ble opprettholdt (HR 0,68, $p=0,0002$ log-rank test). Median tid til død var 40,8 måneder i gruppen behandlet med placebo og 56,5 måneder i gruppen behandlet med Perjeta (se tabell 2, figur 2).

Figur 2

Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse



HR=hasard ratio; KI=konfidens intervall; Pla=placebo, Ptz=pertuzumab (Perjeta); T=trastuzumab (Herceptin); D=docetaxel

Ingen statistisk signifikante forskjeller ble funnet mellom de to behandlingsgruppene med hensyn til helserelatert livskvalitet vurdert som FACT-B TOI-PFB skår.

Tilleggsinformasjon for støttende klinisk studie

BO17929 – enarmet studie av metastatisk brystkreft

BO17929 var en ikke-randomisert fase II-studie med pasienter med metastatisk brystkreft med tumorer som hadde progrediert under behandling med trastuzumab.

Behandling med Perjeta og trastuzumab resulterte i en responsrate på 24,2 %, der videre 25,8 % av pasientene opplevde sykdomsstabilisering som varte i minst 6 måneder, noe som indikerte at Perjeta er aktiv etter progresjon på trastuzumab.

Neoadjuvant behandling av brystkreft

Ved neoadjuvant behandling er lokalavansert og inflammatorisk brystkreft ansett som høy risiko uavhengig av hormonreseptorstatus. Ved brystkreft i tidlig stadium bør tumorstørrelse, grad, hormonreseptorstatus og lymfeknutemetastaser tas med i betraktning ved risikovurderingen.

Indikasjonen neoadjuvant behandling av brystkreft er basert på demonstrasjon av bedring i patologisk komplett responsrate og trender til forbedring i sykdomsfri overlevelse som likevel ikke etablerer eller presist måler en nytteverdi med hensyn til langsiktige resultater, som total overlevelse eller sykdomsfri overlevelse.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE er en multinasjonalt, multisenter kontrollert randomisert fase II-studie med Perjeta og ble utført med 417 voksne kvinnelige pasienter med nylig diagnostisert, tidlig inflammatorisk eller lokalavansert HER2-positiv brystkreft (T2-4d; primær tumor > 2 cm i diameter), som ikke tidligere hadde fått trastuzumab, kjemoterapi eller stråleterapi. Pasienter med metastaser, bilateral brystkreft, klinisk viktige kardiale risikofaktorer (se pkt. 4.4) eller LVEF < 55 % ble ikke inkludert. Majoriteten av pasientene var yngre enn 65 år. Pasientene ble randomisert og fikk en av følgende neoadjuvante regimer i 4 sykluser før kirurgi:

- Trastuzumab pluss docetaxel
- Perjeta pluss trastuzumab og docetaxel
- Perjeta pluss trastuzumab
- Perjeta pluss docetaxel

Randomiseringen var stratifisert etter type brystkreft (operabel, lokalavansert eller inflammatorisk) og om den var ER eller PgR positiv. Perjeta ble gitt intravenøst med en startdose på 840 mg etterfulgt av 420 mg hver tredje uke. Trastuzumab ble gitt intravenøst med en startdose på 8 mg/kg etterfulgt av 6 mg/kg hver tredje uke. Docetaxel ble gitt intravenøst med en startdose på 75 mg/m² etterfulgt av 75 mg/m² eller 100 mg/m² (hvis tolerert) hver tredje uke. Etter kirurgi fikk alle pasienter 3 sykluser med 5-fluorouracil (600 mg/m²), epirubicin (90 mg/m²), cyclofosfamid (600 mg/m²) (FEC) intravenøst hver tredje uke og trastuzumab intravenøst hver tredje uke for å fullføre ett år med behandling. Pasienter som bare fikk Perjeta pluss trastuzumab før kirurgi, fikk både FEC og docetaxel etter kirurgi.

Det primære endepunktet i studien var patologisk komplett responsrate (pCR-rate) i brystet (ypT0/is). Sekundære effektendepunkter var klinisk responsrate, brystkonserverende kirurgirate (kun T2-3 tumorer), sykdomsfri overlevelse (DFS) og PFS. Ytterligere eksplorative pCR-rater omfattet lymfestatus (ypT0/isN0 og ypT0N0).

Demografien var godt balansert (median alder 49-50 år, flesteparten var europeiske (71 %)) og alle pasienter var kvinner. Totalt hadde 7 % av pasientene inflammatorisk brystkreft, 32 % hadde lokalavansert brystkreft og 61 % hadde operabel brystkreft. Omtrent halvparten av pasientene i hver behandlingsgruppe hadde hormonreseptor positiv sykdom (definert som ER-positiv og/eller PgR-positiv).

Effektresultatene er presentert i tabell 3. En statistisk signifikant bedring i pCR-rate (ypT0/is) ble observert hos pasientene som fikk Perjeta pluss trastuzumab og docetaxel sammenlignet med pasientene som fikk trastuzumab og docetaxel (45,8 % vs. 29,0 %, p-verdi=0,0141). Det ble observert konsistente resultater uavhengig av definisjonen av pCR. Forskjellen i pCR rate er antatt å gi utslag i en merkbar klinisk forskjell for det langsiktige utfallet og blir støttet av positive trender i PFS (HR 0,69, 95% KI 0,34, 1.40) and DFS (HR 0,60, 95% KI 0,28, 1,27).

pCR-ratene, så vel som betydningen av fordelene ved Perjeta (Perjeta i kombinasjon med trastuzumab og docetaxel sammenlignet med pasienter som fikk trastuzumab og docetaxel) var lavere i undergruppen av pasienter med hormonreseptor positive tumorer (forskjell på 6% i pCR i brystet) enn i pasienter med hormonreseptor negative tumorer (forskjell på 26,4% i pCR i brystet). pCR-ratene var sammenlignbare mellom pasienter med operabel versus lokalavansert sykdom. Det var for få pasienter med inflammatorisk brystkreft til å trekke sikre konklusjoner, men pCR-raten var høyere hos pasienter som fikk Perjeta pluss trastuzumab og docetaxel.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA er en multisenter, randomisert, klinisk fase II-studie utført med 225 voksne kvinnelige pasienter med HER2-positiv lokalavansert, operabel eller inflammatorisk brystkreft (T2-4d; primær tumor > 2 cm i diameter) som ikke tidligere hadde mottatt trastuzumab, kjemoterapi eller radioterapi. Pasienter med metastaser, bilateral brystkreft, klinisk viktige kardiale risikofaktorer (se pkt. 4.4) eller LVEF < 55 % ble ikke inkludert. Majoriteten av pasientene var yngre enn 65 år. Pasientene ble randomisert til å få ett av tre neoadjuvante regimer før kirurgi:

- 3 sykluser med FEC etterfulgt av 3 sykluser med docetaxsel, gitt samtidig med Perjeta og trastuzumab
- 3 sykluser med FEC alene etterfulgt av 3 sykluser med docetaxsel, gitt samtidig med trastuzumab og Perjeta
- 6 sykluser med TCH i kombinasjon med Perjeta

Randomiseringen var stratifisert etter type brystkreft (operabel, lokalavansert eller inflammatorisk) og om den var ER og/eller PgR-positiv.

Perjeta ble gitt intravenøst med en startdose på 840 mg, etterfulgt av 420 mg hver tredje uke. Trastuzumab ble gitt intravenøst med en startdose på 8 mg/kg etterfulgt av 6 mg/kg hver tredje uke. FEC (5-fluorouracil [500 mg/m²], epirubicin [100 mg/m²], cyklofosamid [600 mg/m²]) ble gitt intravenøst i tre sykluser hver tredje uke. Docetaxsel ble gitt som en startdose på 75 mg/m² i.v. infusjon hver tredje uke med mulighet for utprøver til å oppskalere til 100 mg/m², hvis dosen var godt tolerert. I gruppen behandlet med Perjeta i kombinasjon med TCH ble docetaxsel gitt intravenøst i en dose på 75 mg/m² (ingen doseøkning var tillatt) og karboplatin (AUC 6) ble gitt intravenøst hver tredje uke. Etter kirurgi fikk alle pasientene trastuzumab for å fullføre ett år med behandling.

Det primære endepunktet i denne studien var kardial sikkerhet under perioden med neoadjuvant behandling. Sekundære endepunkter var effekt, pCR-rate i brystet (ypT0/is), DFS, PFS og OS.

Demografien var godt balansert mellom armene (median alder var 49-50 år, majoriteten var europeere [77 %]) og alle pasientene var kvinner. Totalt hadde 6 % av pasientene inflammatorisk brystkreft, 25 % hadde lokalavansert brystkreft og 69 % operabel brystkreft. Omtrent halvparten av pasientene i hver gruppe som fikk behandling hadde ER-positiv og/eller PgR-positiv sykdom.

Sammenlignet med publiserte data for liknende regimer uten pertuzumab ble høye pCR-rater observert for alle 3 behandlingsarmer (se tabell 3). Uavhengig av pCR definisjonen som ble benyttet var det godt samsvar mellom resultatene. pCR-raten var lavere i undergruppen av pasienter med hormonreseptor-positiv tumor (i området: 46,2 % til 50,0 %) enn i pasienter med hormonreseptor negative tumorer (i området: 65,0 % til 83,8 %).

pCR-raten var sammenlignbar hos pasienter med operabel eller lokalavansert sykdom. Det var for få pasienter med inflammatorisk brystkreft til å trekke noen sikre konklusjoner.

Tabell 3 NEOSPHERE (WO20697) og TRYPHAENA (BO22280): Oversikt over effekt (ITT-populasjonen)

Parameter	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	Trastuzumab + docetaxel n=107	Perjeta+ Trastuzumab + docetaxel n=107	Perjeta+ trastuzumab n=107	Perjeta + docetaxel n=96	Perjeta+ trastuzumab + FEC → Perjeta+ trastuzumab + docetaxel n=73	FEC → Perjeta+ trastuzumab + docetaxel n=75	Perjeta + TCH n=77
pCR rate i bryst (ypT0/is) n (%) [95% KI] ¹	31 (29,0%) [20,6; 38,5]	49 (45,8%) [36,1; 55,7]	18 (16,8%) [10,3; 25,3]	23 (24,0%) [15,8; 33,7]	45 (61,6%) [49,5; 72,8]	43 (57,3%) [45,4; 68,7]	51 (66,2%) [54,6; 76,6]
Forskjell i pCR rate ² [95% KI] ³		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8 % [-35,1; -8,5]	NA	NA	NA
p-verdi (med Simes korr. for CMH test) ⁴		0,0141 (vs. trastuzumab + docetaxel)	0,0198 (vs. trastuzumab + docetaxel)	0,0030 (vs Perjeta+ trastuzumab + docetaxel)	NA	NA	NA
pCR rate i bryst og lymfeknuter (ypT0/isN0) 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]
Klinisk respons ⁵	79 (79,8%)	89 (88,1%)	69 (67,6%)	65 (71,4%)	67 (91,8%)	71 (94,7%)	69 (89,6%)

FEC: 5-fluorouracil, epirubicin, cyclofosamid; TCH: docetaxel, karboplatin, trastuzumab; CMH: Cochran–Mantel–Haenszel; NA: Ikke aktuelt

1. 95 % KI for en prøve binominal ved bruk av Pearson-Clopper metoden
2. Behandling Perjeta+trastuzumab+docetaxel og Perjeta+trastuzumab er sammenlignet med trastuzumab+docetaxel mens Perjeta +docetaxel er sammenlignet med Perjeta+trastuzumab+docetaxel
3. Ca 95 % KI for to forskjellige responsrater ved Hauck-Anderson metoden
4. p-verdi fra Cochran-Mantel-Haenszel testen, med Simes multiplisitetiskorrigering
5. Klinisk respons representerer pasienter med totalt best respons av CR eller PR under neoadjuvant perioden (i primær brystlesjon)

BERENICE (WO29217)

Berenice er en ikke-randomisert, åpen, multisenter, multinasjonal, fase II-studie med utført med 401 pasienter med HER2-positiv lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig stadium brystkreft (med primære tumorer > 2 cm i diameter eller lymfeknute-positiv sykdom)

BERENICE-studien omfattet to parallelle pasientgrupper. Pasienter ansett som egnet for neoadjuvant behandling med trastuzumab pluss antracyklin/taksan basert kjemoterapi ble allokert til å få en av to følgende regimer før kirurgi:

- Kohort A – 4 sykluser med to ukentlige doser med dose-tett doksorubicin og cyklofosfamid etterfulgt av 4 sykluser med Perjeta i kombinasjon med trastuzumab og paklitaksel
- Kohort B – 4 sykluser med FEC etterfulgt av 4 sykluser med Perjeta i kombinasjon med trastuzumab og docetaksel

Etter kirurgi fikk alle pasientene Perjeta og trastuzumab intravenøst hver 3. uke for å fullføre 1 års behandling.

Det primære endepunktet for BERENICE-studien er kardial sikkerhet under perioden med neoadjuvant behandling. Det primære endepunktet for kardial sikkerhet, dvs. forekomsten av NYHA Class III/IV LVD og fall i LVEF, var konsistent med tidligere funn i neoadjuvant setting (se pkt. 4.4 og 4.8).

Immunogenitet

Pasienter i den pivotale CLEOPATRA-studien ble testet ved flere tidspunkt for antistoffer (ADA) mot Perjeta. 3,3 % (13/389 pasienter) av pasientene behandlet med Perjeta og 6,7 % (25/372 pasienter) av pasientene behandlet med placebo testet positivt for ADA. Av disse 38 pasientene, opplevde ingen alvorlige (NCI-CTCAE grad 4) infusjonsreaksjoner eller overfølsomhetsreaksjoner (anafylaksi) tydelig relatert til ADA. I den neoadjuvante delen av BERENICE studien testet 0,3 % (1/383) av pasientene behandlet med Perjeta positivt for ADA. Denne pasienten opplevde ingen anafylaktiske reaksjoner eller overfølsomhetsreaksjoner. Grad 3 overfølsomhetsreaksjoner forbundet med påviselig ADA, oppstod imidlertid hos 2 av 366 (0,5 %) pasienter behandlet med Perjeta i fase I- og fase II-studier. Det er for tiden ikke tilstrekkelige data for å kunne vurdere effektene av ADA på virkningen av Perjeta i kombinasjon med trastuzumab og docetaksel.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Perjeta i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved brystkreft (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

En farmakokinetisk populasjonsanalyse ble utført med data fra 481 pasienter på tvers av forskjellige kliniske studier (fase I, II og III) med ulike typer fremskredne maligniteter som hadde fått Perjeta som eneste middel eller i kombinasjon i doser i området fra 2 til 25 mg/kg administrert hver tredje uke som en 30-60 minutters intravenøs infusjon.

Absorpsjon

Perjeta administreres som en intravenøs infusjon. Det er ikke utført studier med andre administrasjonsmåter.

Distribusjon

I alle kliniske studier var distribusjonsvolumet i det sentrale kompartiment (V_c) og det perifere kompartiment (V_p) på henholdsvis 3,11 liter og 2,46 liter, for en typisk pasient.

Biotransformasjon

Metaboliseringen av Perjeta er ikke direkte undersøkt. Antistoffer blir vanligvis nedbrutt ved katabolisering.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig clearance (CL) av Perjeta var 0,235 liter/dag og gjennomsnittlig halveringstid var 18 dager.

Linearitet/ikke-linearitet

Perjeta viste lineær farmakokinetikk innen det anbefalte doseringsområdet.

Eldre pasienter

Basert på den farmakokinetiske populasjonsanalysen, ble det ikke observert noen signifikant forskjell i farmakokinetikken for Perjeta mellom pasienter < 65 år (n=306) og pasienter ≥ 65 år (n=175).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført noen bestemt Perjeta-studie for nedsatt nyrefunksjon. Basert på resultatene fra den farmakokinetiske populasjonsanalysen, var Perjeta-eksponeringen hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CLcr] 60 til 90 ml/min, n=200) og moderat nedsatt nyrefunksjon (CLcr 30 til 60 ml/min, n=71) omtrent som hos pasienter med normal nyrefunksjon (CLcr større enn 90 ml/min, n=200). Det ble ikke observert noen sammenheng mellom CLcr og Perjeta eksponering over området for CLcr (27 til 244 ml/min).

Andre spesielle populasjoner

Den farmakokinetiske populasjonsanalysen tydet ikke på farmakokinetiske ulikheter basert på alder, kjønn eller etnisitet (japaner versus ikke-japaner). Baseline albumin og mager kroppsvekt (lean body weight) var de mest signifikante kovariantene som influerte på CL. CL ble redusert hos pasienter med høyere albuminkonsentrasjoner i utgangspunktet og den ble økt hos pasienter med magrere kroppsvekt. Sensitivitetsanalyser utført med anbefalt dose og regime for Perjeta viste imidlertid at de ekstreme verdiene for disse to kovariantene, ikke hadde signifikant innvirkning på evnen til å oppnå målrettede steady-state konsentrasjoner identifisert med prekliniske tumor-xenograftmodeller.

Det er derfor ikke behov for dosejustering av Perjeta basert på disse kovariantene.

De farmakokinetiske resultatene for pertuzumab i NEOSPHERE-studien er i samsvar med forventningene fra den tidligere farmakokinetiske populasjonsmodellen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke utført spesifikke fertilitetsstudier med dyr for å vurdere effekten av Perjeta. Ingen definitive konklusjoner kan trekkes vedrørende skadelige effekter på reproduksjonsorganer til hanndyr av cynomolgus-aper i toksisitetsstudier med gjentatt dosering.

Toksikologiske reproduksjonsstudier er utført med drektige cynomolgus-aper (Gestasjonsdag (GD) 19 til 50) med startdoser på 30 til 150 mg/kg, etterfulgt av doser på 10 til 100 mg/kg annenhver uke. Disse dosenivåene resulterte i klinisk relevante eksponeringer som er 2,5 til 20 ganger større enn anbefalt human dose, basert på C_{max} . Intravenøs administrering av pertuzumab fra GD 19 til GD 50 (organogeneseperiode) var embryotoksisk, med doseavhengig økning i embryo-føtal død mellom GD 25 og GD 70. Forekomsten av embryo-føtal død var 33, 50 og 85 % hos drektige aper behandlet med pertuzumab annenhver uke med doser på henholdsvis 10, 30 og 100 mg/kg (2,5 til 20 ganger større enn anbefalt human dose, basert på C_{max}). Ved keisersnitt på GD 100 ble oligohydramniose, redusert relativ lunge- og nyrevekt og tegn på renal hypoplasi (vha. mikroskop) forenlig med forsinket nyreutvikling påvist i alle doseringsgruppene med pertuzumab. I tillegg ble lungehypoplasi (1 av 6 i 30 mg/kg og 1 av 2 i 100 mg/kg grupper), ventrikulære septumdefekter (1 av 6 i 30 mg/kg gruppe), tynn ventrikelvegg (1 av 2 i 100 mg/kg gruppe) og mindre skjelettdefekter (ekstern -3 av 6 i 30 mg/kg gruppe) observert i sammenheng med forsinket føtal veksthemming, sekundært til oligohydramniose. Pertuzumab-eksponering ble rapportert for avkom fra alle behandlede grupper, i størrelsesorden 29 % til 40 % av maternalt serumnivå ved GD 100.

Hos cynomolgus-aper ble ukentlig i.v. administrering av pertuzumab i doser opptil 150 mg/kg/dose generelt godt tolerert. Med doser på 15 mg/kg og høyere, ble det sett periodisk lett diaré forbundet med behandlingen. I en undergruppe av apene resulterte kronisk dosering (7 til 26 ukentlige doser) i

episoder med alvorlig sekretorisk diaré. Diaréen ble behandlet (med unntak av eutanasi hos ett dyr, 50 mg/kg/dose) ved å gi støttebehandling inkludert intravenøs væskeerstatning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Eddiksyre, konsentrert
L-histidin
Sukrose
Polysorbat 20
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ingen uforlikeligheter er vist mellom Perjeta og poser av polyvinylklorid (PVC) eller polyolefin (ikke PVC), inkludert polyetylen. 5 % glukoseoppløsning skal ikke brukes til fortynning av Perjeta fordi legemidlet er kjemisk og fysikalsk ustabil i en slik oppløsning.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass
2 år.

Fortynnet oppløsning

Kjemisk og fysikalsk stabilitet er vist i 24 timer ved høyst 30 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør ferdig tilberedt oppløsning brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser brukers ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, dersom fortynning ikke har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass (type 1 glass) med en propp (butylgummi) som inneholder 14 ml oppløsning.

Pakning á 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Perjeta inneholder ikke noe antimikrobielt konserveringsmiddel. Det må derfor utvises forsiktighet for å sikre steriliteten av ferdig tilberedt infusjonsoppløsning og den bør tilberedes av helsepersonell.

Perjeta er kun til engangsbruk og administreres intravenøst ved infusjon.

Hetteglasset skal ikke ristes. 14 ml av Perjeta konsentratet skal trekkes opp fra hetteglasset og fortynnes i 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsoppløsning i infusjonspose av PVC eller polyolefin (ikke PVC).

Etter fortynning, skal én ml av oppløsningen inneholde ca. 3,02 mg pertuzumab (840 mg/278 ml) for startdosen hvor to hetteglass er påkrevet og ca. 1,59 mg med pertuzumab (420 mg/264 ml) for vedlikeholdsdosen hvor ett hetteglass er påkrevet.

Posen bør vendes forsiktig for å blande oppløsningen og unngå skumdannelse.

Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Hvis det observeres partikler eller misfarging, skal ikke oppløsningen brukes. Infusjonen bør administreres umiddelbart etter tilberedning (se pkt. 6.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/813/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 4. mars 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Genentech, Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688-9431
USA

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Whylen
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon. Videre skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn årlig inntil fornyelse.

Når innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, skal de sendes inn samtidig.

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- På forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- Når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
MO28047 (PERUSE) En multisenter, åpen, enarmet studie med pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og et taksan i førstelinjebehandling av pasienter med HER2-positiv avansert (metastatisk eller lokalt residiverende) brystkreft.	September 2020
Effektstudier etter markedsføring på (PAES): For å angi langtids effekt-data i form av DFS og OS, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn resultatene fra studien BO25126 (APHINITY), en randomisert multisenter, dobbelblindet, placebo-kontrollert sammenligning av kjemoterapi pluss trastuzumab pluss placebo versus kjemoterapi pluss trastuzumab pluss pertuzumab som adjuvant behandling til pasienter med operabel HER2-positiv primær brystkreft.	September 2017

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Perjeta 420 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
pertuzumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett 14 ml hetteglass inneholder 420 mg pertuzumab i en konsentrasjon på 30 mg/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Konsentrert eddiksyre, L-histidin, sukrose og polysorbat 20.
Vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
420 mg/14 ml
1 x 14 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intravenøs bruk etter fortynning
Skal ikke ristes
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C)
Skal ikke fryses
Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/813/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Perjeta 420 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
pertuzumab
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Til intravenøs bruk etter fortynning.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

420 mg/14 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Perjeta 420 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning pertuzumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller sykepleier.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Perjeta er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du gis Perjeta
3. Hvordan du gis Perjeta
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Perjeta
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Perjeta er og hva det brukes mot

Perjeta inneholder virkestoffet pertuzumab og brukes til å behandle voksne pasienter med brystkreft når:

- Brystkreften har blitt bestemt til å være “HER2-positiv” – legen din vil teste deg for dette.
- Kreften har spredd seg til andre deler av kroppen (metastasert) og har ikke tidligere blitt behandlet med legemidler mot kreft (kjemoterapi) eller andre legemidler beregnet til å angripe HER2, eller at kreften har kommet tilbake i brystet etter tidligere behandling.
- Kreften ikke har spredd seg til deler av kroppen og behandlingen skal gis før operasjon (behandling før operasjon kalles neoadjuvant behandling)

I tillegg til Perjeta vil du også få trastuzumab og det kjemoterapeutiske legemidlet docetaxel til behandling av avansert (metastatisk) brystkreft. Hvis du får Perjeta før operasjonen, kan du i tillegg få annen kjemoterapi som en del av den totale behandlingen. Informasjon om disse legemidlene framgår i egne pakningsvedlegg. Spør legen din eller sykepleier om informasjon om disse andre legemidlene.

Hvordan Perjeta virker

Perjeta er en type legemiddel som kalles et “monoklonalt antistoff”. Det binder seg til spesifikke mål i kroppen din og på kreftcellene.

Perjeta gjenkjenner og binder seg til et mål som kalles “human epidermal vekstfaktor-reseptor 2” (HER2). HER2 finnes i store mengder på overflaten av enkelte kreftceller der deres vekst stimuleres. Når Perjeta bindes til HER2-kreftcellene, kan dette gi langsommere vekst eller stoppe kreftcellene fra å vokse, eller det kan drepe dem.

2. Hva du må vite før du gis Perjeta

Du må ikke gis Perjeta

- Dersom du er allergisk overfor pertuzumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Hvis du er usikker, snakk med legen din eller sykepleier før du gis Perjeta.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med legen din eller sykepleier før du får Perjeta hvis:

- Du har hatt hjerteproblemer (som hjertesvikt, behandling for alvorlig uregelmessig hjerterytme, ukontrollert høyt blodtrykk, nylig hjerteinfarkt) – legen din vil ta prøver for å kontrollere om hjertet ditt fungerer ordentlig.
- Du har hatt hjerteproblemer ved tidligere behandling med trastuzumab.
- Du tidligere har blitt behandlet med et kjemoterapeutisk legemiddel fra klassen som kalles antracykliner, f.eks. doksorubicin eller epirubicin – disse legemidlene kan skade hjertemusklene og øke risikoen for hjerteproblemer med Perjeta.

Hvis noe av det ovenstående gjelder deg (eller du ikke er sikker), snakk med legen din eller sykepleier før du får Perjeta.

Infusjonsreaksjoner

Infusjonsreaksjoner, allergiske eller anafylaktiske (alvorligere allergiske) reaksjoner kan forekomme. Legen din eller sykepleier vil kontrollere eventuelle bivirkninger under infusjonen og i 30 til 60 minutter etterpå. Dersom du får en alvorlig reaksjon, vil legen kunne stoppe behandlingen med Perjeta. Se avsnitt 4 “Alvorlige bivirkninger” for flere detaljer om infusjonsreaksjonen og hva man skal være oppmerksom på under infusjonen og etterpå.

Hjerteproblemer

Behandling med Perjeta kan påvirke hjertet. Hjertefunksjonen din vil derfor bli kontrollert før og under behandling med Perjeta. Se avsnitt 4 “Alvorlige bivirkninger” for flere detaljer om tegn på hjerteproblemer som man skal være oppmerksom på.

Febril nøytropeni (lavt antall hvite blodlegemer med feber)

Når Perjeta gis med andre behandlinger mot kreft (trastuzumab og kjemoterapi), kan antallet hvite blodlegemer synke og feber kan oppstå. Hvis du har betennelse i fordøyelseskanalen (f.eks. sår munn eller diaré), kan du ha større sannsynlighet for at denne bivirkningen oppstår.

Diaré

Behandling med Perjeta kan føre til alvorlig diaré. Diaré er en tilstand hvor kroppen produserer mer vandig avføring enn normalt. Hvis du opplever alvorlig diaré mens du får behandling mot kreft, vil legen din vurdere å starte behandling av diaréen og å avbryte behandlingen med Perjeta inntil diaréen er under kontroll.

Barn og ungdom

Perjeta bør ikke gis til pasienter under 18 år fordi det ikke finnes informasjon om hvordan det virker for denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Perjeta

Rådfør deg med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler og urtemedisin.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller sykepleier før oppstart av behandling med dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. De kan gi deg råd om nytteverdi og risiko for deg og ditt barn ved bruk av Perjeta når du er gravid.

- Informer legen din med en gang dersom du blir gravid under behandlingen med Perjeta eller før det har gått 6 måneder etter at behandlingen er avsluttet.
- Spør legen din om du kan amme under eller etter behandling med Perjeta.

Perjeta kan skade ufødte barn. Du må bruke sikker prevensjon under behandling med Perjeta og i 6 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Snakk med legen din om hva som er det beste prevensjonsmidlet for deg.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sannsynlig at Perjeta påvirker din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner. Hvis du imidlertid får infusjonsreaksjoner, allergiske eller anafylaktiske reaksjoner, vent til disse har blitt borte før du kjører eller bruker maskiner.

3. Hvordan du gis Perjeta

Hvordan du gis dette legemidlet

Perjeta vil bli gitt deg av en lege eller sykepleier på et sykehus eller en klinikk.

- Det gis som drypp (intravenøs infusjon) direkte i en blodåre én gang hver tredje uke
- Mengden legemiddel som gis deg og hvor lenge infusjonen vil vare er forskjellig for første dose og etterfølgende doser.
- Antallet infusjoner du vil få, er avhengig av hvordan du reagerer på behandlingen og om du får behandling før operasjon (neoadjuvant behandling) eller mot kreft som har spredd seg.
- Perjeta gis sammen med annen behandling mot kreft (trastuzumab og kjemoterapi).

Den første infusjonen:

- Du vil få 840 mg med Perjeta over 60 minutter. Din lege eller sykepleier vil sjekke om du får bivirkninger under infusjonen og i 60 minutter etterpå.
- Du vil også få trastuzumab og kjemoterapi.

Alle etterfølgende infusjoner, hvis den første infusjonen tåles godt:

- Du vil få 420 mg med Perjeta over 30 til 60 minutter. Din lege eller sykepleier vil sjekke om du får bivirkninger under infusjonen og i 30 til 60 minutter etterpå
- Du vil også få trastuzumab og kjemoterapi

For ytterligere informasjon om dosering av trastuzumab og kjemoterapi (begge kan også forårsake bivirkninger), se i pakningsvedleggene for disse legemidlene for å forstå bruken av disse. Snakk med legen din eller sykepleier dersom du har spørsmål om disse legemidlene.

Dersom du har glemt å få Perjeta

Dersom du har glemt eller uteblitt fra en avtale om å få Perjeta, få en ny avtale så raskt som mulig. Hvis det har gått 6 uker eller mer siden ditt siste besøk vil en høyere dose på 840 mg med Perjeta bli gitt til deg.

Dersom du avbryter behandling med Perjeta

Ikke avbryt behandlingen med dette legemidlet uten å ha snakket med legen din først. Det er viktig at du gis alle infusjonene som har blitt anbefalt.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Informér lege eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noen av de følgende bivirkningene:

- De vanligste bivirkningene som kan oppstå hos ca. 2 av 3 pasienter, er diaré, håravfall, reduksjon i antall hvite blodlegemer (vises i en blodprøve) med eller uten feber.

- Hos ca. 13 av 100 pasienter kan infusjonsreaksjoner oppstå, som kan omfatte kvalme, feber, frysninger, trøtthet, hodepine, appetittløshet. Allergiske og anafylaktiske (alvorligere allergiske) reaksjoner kan forekomme hos ca. 1 av 10 pasienter. Dette kan omfatte hevelse i ansikt og svelg med pusteproblemer.
- Symptomer på hjerteproblemer (hjertesvikt) er observert hos ca. 5 av 100 pasienter og kan omfatte hoste, pusteproblemer når man ligger flatt og hovenhet (væskeoppsamling) i ben og armer.

Informer lege eller sykepleier umiddelbart, hvis du opplever noen av bivirkningene nevnt ovenfor.

Andre bivirkninger omfatter:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Feber
- Søvnproblemer
- Reduksjon i antallet røde blodlegemer – vist i en blodprøve
- Sår hals, rød, sår eller rennende nese, influensalignende symptomer og feber
- Svakheter, nummenhet, kribling eller prikking hovedsakelig i føtter og ben
- Negleforandringer
- Tap av smak eller smaksforandring
- Kvalme eller oppkast
- Redusert appetitt
- Forstoppelse
- Utslett
- Ledd- eller muskelsmerter, muskelsvakheter
- Smerter (skjelett, nakke, bryst, buksmerte)
- Betennelse i fordøyelseskanalen (f.eks. sår munn)
- Hovne ankler eller andre kroppsdeler på grunn av opphopning av væske

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos 1 av 10 pasienter):

- Svimmelhet
- Kortpustethet
- Økt tåreproduksjon
- Tørr, kløende eller akneliknende hud
- Væskedytete lunger som forårsaker pusteproblemer
- Betennelse i neglesengen der neglen og huden møtes
- Tilstand med svekket funksjon av hjertets venstre ventrikkle, med eller uten symptomer

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos 1 av 100 personer):

- Symptomer i brystet slik som tørr hoste eller andpustenhet (mulig tegn på interstitiell lungesykdom, en tilstand med skade på vevet rundt luftsekkene i lungene)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)***. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet. Hvis du opplever noen av bivirkningene nevnt over etter at behandlingen med Perjeta er avsluttet, bør du kontakte legen din øyeblikkelig og informere om at du tidligere har blitt behandlet med Perjeta.

Noen av disse bivirkningene kan du få på grunn av brystkreften. Hvis du får Perjeta samtidig med trastuzumab og kjemoterapi, kan noen av disse bivirkningene oppstå på grunn av disse andre legemidlene.

5. Hvordan du oppbevarer Perjeta

Perjeta vil bli oppbevart av helsepersonell på sykehus eller klinikk. Oppbevaringsbetingelsene er som følger:

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytterpakningen etter Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C- 8 °C).
- Skal ikke fryses.
- Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager partikler i væsken eller væsken har feil farge (se pkt. 6).
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

Sammensetning av Perjeta

- Virkestoff er pertuzumab. Hvert hetteglass inneholder ialt 420 mg pertuzumab i en konsentrasjon på 30 mg/ml.
- Andre innholdsstoffer er konsentrert eddiksyre, L-histidin, sukrose og polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Perjeta ser ut og innholdet i pakningen

Perjeta er et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Det er en klar til svakt ugjennomsiktig, fargeløs til svakt gul væske. Det leveres som hetteglass inneholdende 14 ml konsentrat. Hver pakning inneholder ett hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

Tilvirker

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Magyarország

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

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.