BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pebrilzo 420 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas indeholder 420 mg pertuzumab i en koncentration på 30 mg/ml.
Efter fortynding indeholder 1 ml infusionsvæske ca. 3,02 mg pertuzumab for den initiale dosis og ca. 1,59 mg pertuzumab for vedligeholdelsesdosis (se pkt. 6.6).

Pertuzumab er et humaniseret IgG1-monoklonalt antistof produceret i pattedyrsceller (ovarieceller fra kinesisk hamster) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 2,8 mg polysorbat 20

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
Klar til let opaliserende, farveløs til lysebrun væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Tidlig brystkræft

Pebrilzo er i kombination med trastuzumab og kemoterapi indiceret til:
- Neoadjuverende behandling af voksne patienter med HER2-positiv, lokalt avanceret eller inflammatorisk brystkræft eller tidlig brystkræft med høj risiko for tilbagefald (se pkt. 5.1)
- Adjuverende behandling af voksne patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft med høj risiko for tilbagefald (se pkt. 5.1)

Metastatisk brystkræft

Pebrilzo er i kombination med trastuzumab og docetaxel indiceret til voksne patienter med HER2-positiv, metastatisk eller lokalt recidiverende, ikke-resecérbar brystkræft og som ikke tidligere har fået anti-HER2-behandling eller kemoterapi for deres metastatiske sygdom.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Pebrilzo bør kun initieres under supervision af en læge med erfaring i administration af kræftlægemidler. Pebrilzo skal administreres af sundhedspersoner, der er uddannet til at behandle anafylaksi, hvor genoplivningsudstyr er umiddelbart tilgængeligt.

Dosering

Patienter, der behandles med Pebrilzo, skal have HER2-positiv-tumorstatus, defineret som en score på 3+ ved immunhistokemi (IHC) og/eller en ratio på ≥2,0 ved in situ hybridisering (ISH) vurderet ved en valideret test.

For at sikre nøjagtige og reproducerbare resultater skal testen udføres i et specialiseret laboratorium, som kan sikre validering af testprocedurerne. Den fulde instruktion for udførelse af testen og tolkning af resultaterne findes i vejledningerne til de validerede HER2-test.

Den anbefalede initiale startdosis af pertuzumab er 840 mg administreret som en 60 minutters intravenøs infusion, efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 420 mg over 30 til 60 minutter hver 3. uge. Der anbefales en observationsperiode på 30 til 60 minutter efter hver infusion er afsluttet. Observationsperioden skal afsluttes inden efterfølgende infusion af trastuzumab eller kemoterapi (se pkt. 4.4).

Pebrilzo og trastuzumab skal administreres sekventielt og må ikke blandes i den samme infusionspose. Pebrilzo og trasuzumab kan gives i hvilken som helst rækkefølge. Ved administration sammen med Pebrilzo er anbefalingen for trastuzumab at følge en 3-ugers serie administreret som enten:

- en intravenøs infusion med en initial startdosis af trastuzumab på 8 mg/kg kropsvægt, efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 6 mg/kg kropsvægt hver 3. uge

eller

- en subkutan injektion af trastuzumab i fast dosis (600 mg) uafhængigt af patientens kropsvægt hver 3. uge.

Hos patienter der behandles med taxaner, skal Pebrilzo og trastuzumab administreres inden taxan.

Ved administration sammen med Pebrilzo, kan dosis af docetaxel startes på 75 mg/m^2 og efterfølgende optrappes til 100 mg/m^2 afhængig af det valgte regime og tolerabilitet af den initiale dosis. Alternativt, kan en dosis af docetaxel på 100 mg/m^2 gives i en 3-ugers serie fra start, igen afhængig af det valgte regime. Hvis et carboplatin-baseret regime anvendes, er den anbefalede dosis af docetaxel 75 mg/m^2 gennem hele forløbet (ingen optrapning af dosis). Ved administration sammen med Pebrilzo som adjuverende behandling, er den anbefalede dosis af paclitaxel 80 mg/m^2 en gang om ugen i 12 ugentlige serier.

Hos patienter i antracyklin-baseret regime, skal Pebrilzo og trastuzumab administreres efter hele antracyklin-regimet er afsluttet (se pkt. 4.4).

Metastatisk brystkræft

Pebrilzo skal administreres i kombination med trastuzumab og docetaxel. Behandling med Pebrilzo og trastuzumab kan fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, selv hvis behandling med docetaxel seponeres.

Tidlig brystkræft

Som neoadjuverende behandling skal Pebrilzo administreres i kombination med trastuzumab og kemoterapi i 3 til 6 serier, som led i et komplet behandlingsregime for tidlig brystkræft (se pkt. 5.1).

Som adjuverende behandling skal Pebrilzo administreres i kombination med trastuzumab i ét år i alt (op til 18 serier eller indtil sygdomsrecidiv eller uacceptabel toksicitet, afhængigt af hvad der opstår først), som led i et komplet behandlingsregime for tidlig brystkræft og uanset operationstidspunkt. Behandlingen skal omfatte antracyklin- og/eller taxan-baseret standard-kemoterapi. Pebrilzo og trastuzumab skal påbegyndes på dag 1 i den første taxan-holdige serie og fortsætte, selv hvis kemoterapien seponeres.

Forsinket eller manglende dosering

For anbefalinger vedrørende forsinket eller manglende dosering, se tabel 1 nedenfor.

Tabel 1 Anbefalinger vedrørende forsinkede eller manglende dosering

Tid mellem to sekventielle infusioner	Pebrilzo	trastuzumab	
		Intravenøs (i.v.)	Subkutan (s.c.)
< 6 uger	Dosis på 420 mg pertuzumab administreres så hurtigt som muligt. Vent ikke til næste planlagte dosis. Herefter genoptages det oprindeligt planlagte doseringsskema.	Dosis på 6 mg/kg trastuzumab i.v. administreres så hurtigt som muligt. Vent ikke til næste planlagte dosis. Herefter genoptages det oprindeligt planlagte doseringsskema.	Fast dosis af 600 mg trastuzumab subkutan administreres så hurtigt som muligt. Vent ikke til næste planlagte dosis.
≥ 6 uger	Startdosis på 840 mg pertuzumab gen-administreres som 60 minutters infusion, herefter administreres vedligeholdelsesdosis på 420 mg i.v. hver 3. uge.	Startdosis på 8 mg/kg trastuzumab i.v. gen-administreres over ca. 90 minutter, herefter administreres vedligeholdelsesdosis på 6 mg/kg i.v. hver 3. uge.	

Dosisjustering
Dosisreduktion af Pebrilzo og trastuzumab frarådes. Der henvises til produktresumé for trastuzumab for yderligere oplysninger om dette produkt.

Patienter kan fortsætte behandling under perioder med reversibel, kemoterapi-induceret myelosuppression, men de skal i denne periode monitoreres omhyggeligt for komplikationer i forbindelse med neutropeni. For dosisjustering af docetaxel og anden kemoterapi, se det relevante produktresumé.

Pebrilzo bør seponeres, hvis trastuzumab seponeres.

Dysfunktion af venstre ventrikel
Behandling med Pebrilzo og trastuzumab bør afbrydes i mindst 3 uger ved tegn og symptomer på kongestiv hjerteinsufficiens. Pebrilzo bør seponeres, hvis symptomatisk hjerteinsufficiens bekræftes (se pkt. 4.4 for yderligere oplysninger).

Patienter med metastatisk brystkræft

Patienter skal før behandlingen have en venstre ventrikels ejektionsfraktion (LVEF) på ≥ 50%. Behandling med Pebrilzo og trastuzumab skal afbrydes i mindst tre uger, hvis:

- LVEF falder til mindre end 40%.
- Et LVEF på 40-45% i forbindelse med et fald på ≥ 10% point i forhold til værdien inden behandling.

Behandling med Pebrilzo og trastuzumab kan genoptages, hvis LVEF stiger til > 45% eller til 40-45% i forbindelse med en forskel på < 10% point under værdierne inden behandling.

Patienter med tidlig brystkræft

Patienter skal inden behandling have en LVEF ≥ 55% (≥ 50% efter at have gennemført antracyklin-delen af kemoterapien, hvis en sådan gives). Behandling med Pebrilzo og trastuzumab skal afbrydes i mindst tre uger, hvis:

- LVEF falder til mindre end 50% i forbindelse med et fald på ≥ 10% point i forhold til værdierne

inden behandling.

Behandling med Pebrilzo og trastuzumab kan genoptages hvis LVEF forbedres til ≥ 50% eller til en forskel på <10% point i forhold til værdierne inden behandling.

Ældre patienter
Der er ikke observeret overordnede forskelle med hensyn til effekt af pertuzumab hos patienter i aldersgruppen ≥ 65 og < 65 år. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter ≥ 65 år. Der er begrænsede data tilgængelige for patienter > 75 år. Se pkt. 4.8 for vurdering af pertuzumab s sikkerhed hos ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion
Dosisjustering af pertuzumab er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Der kan ikke gives dosisanbefalinger for patienter med svært nedsat nyrefunktion på grund af begrænsede farmakokinetiske data (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion
Pertuzumab sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Der kan ikke gives specifikke dosisrekommandationer.

Pædiatrisk population
Pertuzumab sikkerhed og virkning hos børn og unge < 18 år er ikke klarlagt. Det er ikke relevant at anvende pertuzumab hos den pædiatriske population til indikationen brystkræft.

Administration

Pebrilzo administreres ved intravenøs infusion. Det må ikke administreres som intravenøs stød- eller bolusdosis. Se pkt. 6.2 og 6.6. for instruktioner om fortynding af Pebrilzo før administration.

Ved den første dosis er den anbefalede infusionsvarighed 60 minutter. Hvis den første infusion er veltolereret, kan efterfølgende infusioner administreres over en periode på 30 til 60 minutter (se pkt. 4.4).

Infusionsrelaterede reaktioner(IRR)

Infusionshastigheden kan reduceres eller infusionen afbrydes, hvis patienten udvikler en infusions relateret reaktion (se pkt. 4.8). Infusionen kan genoptages, når symptomerne aftager. Behandling med ilt, beta-agonister, antihistaminer, hurtig intravenøs væskebehandling og antipyretika kan også lindre symptomer.

Overfølsomhedsreaktioner/anafylaksi

Infusionen bør straks afbrydes permanent, hvis patienten udvikler en NCI-CTCAE grad 4-reaktion (anafylaksi), bronkospasme eller akut lungesvigt (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Dysfunktion af venstre ventrikel (inklusive kongestiv hjerteinsufficiens)

Der er rapporteret fald i LVEF med lægemidler, der blokerer HER2-aktivitet, inklusive pertuzumab. Forekomst af symptomatisk systolisk dysfunktion af venstre ventrikel (LVD [kongestiv hjerteinsufficiens]) var højere blandt patienter behandlet med pertuzumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi sammenlignet med trastuzumab og kemoterapi. Patienter, som tidligere er behandlet med antracykliner eller har fået strålebehandling af brystkassen, kan have øget risiko for LVEF-fald. De fleste tilfælde af symptomatisk hjerteinsufficiens rapporteret blandt patienter, der fik pertuzumab som adjuverende behandling, forekom hos patienter, der fik antracyklin-baseret kemoterapi (se pkt. 4.8).

Pertuzumab er ikke undersøgt hos patienter med LVEF-værdier < 50% inden behandling, kongestivt hjerteinsufficiens (CHF) i anamnesen, LVEF-fald til < 50% under tidligere adjuverende behandling med trastuzumab eller tilstande, der kan nedsætte venstre ventrikel funktionen, feks ukontrolleret hypertension, nyligt myokardieinfarkt, alvorlig behandlingskrævende hjertearytmi eller tidligere antracyklin-behandling til kumuleret dosis > 360 mg/m^2 doxorubicin eller tilsvarende behandling ækvivalent hermed.

LVEF skal vurderes, inden behandling med pertuzumab påbegyndes og i jævnlige intervaller under behandling med pertuzumab (feks én gang under neoadjuverende behandling og hver 12. uge ved adjuverende eller metastatisk behandling) for at sikre, at LVEF ligger inden for normalområdet. Hvis LVEF er faldet som beskrevet i pkt. 4.2 og ikke er forbedret eller er faldet yderligere ved efterfølgende undersøgelser, skal seponering af pertuzumab og trastuzumab kraftigt overvejes, medmindre fordelene for den enkelte patient vurderes at opveje risici.

Før samtidig anvendelse af pertuzumab og et antracyklin skal kardielle risikofaktorer nøje overvejes og afbalanceres mod den medicinske nødvendighed hos den enkelte patient. På baggrund af de farmakologiske virkningsmekanismer for HER2-lægemidler og antracykliner, må risiko for kardiel toksicitet forventes at være højere ved samtidigt brug af pertuzumab og antracykliner end ved sekventielt brug.

Sekventielt brug af pertuzumab (i kombination med trastuzumab og et taxan) blev i APHINITY- og i BERENICE-studierne evalueret efter administration af epirubicin- eller doxorubicin-komponenten i flere antracyklin-baserede regimer. Der er dog kun begrænsede sikkerhedsdata vedrørende samtidig brug af pertuzumab og antracyklin. I TRYPHAENA-studiet blev pertuzumab administreret samtidig med epirubicin, som en del af 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamid-regimet (se pkt. 4.8 og 5.1). Kun kemoterapi-naive patienter blev behandlet, og de fik lave kumulative doser af epirubicin (op til 300 mg/m^2). I dette studie svarede den kardielle sikkerhed til den observeret hos patienter i samme regime, men med pertuzumab administreret sekventielt (efter 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamid- kemoterapi).

<u>Infusionsrelaterede reaktioner (IRR)</u>

Der er observeret infusionsrelaterede reaktioner ved brug af pertuzumab, inklusive tilfælde med dødeligt udfald (se pkt. 4.8). Det anbefales derfor, at patienten observeres omhyggeligt under den første infusion med pertuzumab, og i 60 minutter efter infusionen er afsluttet, samt i 30-60 minutter efter efterfølgende infusioner er afsluttet. Hvis der opstår en signifikant infusionsrelaterede reaktion, skal infusionshastigheden nedsættes eller infusionen afbrydes og relevant behandling administreres. Patienterne bør evalueres og monitoreres omhyggeligt, indtil symptomerne er fuldstændigt forsvundet. Permanent seponering bør overvejes hos patienter med svære infusionsrelaterede reaktioner. Den kliniske vurdering bør baseres på sværhedsgraden af den forudgående reaktion og ud fra respons på behandlingen givet for bivirkningen (se pkt. 4.2).

<u>Overfølsomhedsreaktioner/anafylaksi</u>

Patienter bør observeres omhyggeligt for overfølsomhedsreaktioner. Der er observeret svære overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi og tilfælde med dødeligt udfald, med pertuzumab (se pkt. 4.8). Lægemidler til behandling af sådanne reaktioner såvel som akutudstyr skal være umiddelbart tilgængeligt. pertuzumab skal seponeres permanent i tilfælde af NCI-CTCAE

grad 4 overfølsomhedsreaktioner (anafylaksi), bronkospasmer eller akut lungesvigt (se pkt. 4.2).

Febril neutropeni

Patienter, behandlet med pertuzumab, trastuzumab og docetaxel, har højere risiko for at få febril neutropeni sammenlignet med patienter, behandlet med placebo, trastuzumab og docetaxel, især under de første 3 behandlingsserier (se pkt. 4.8). I CLEOPATRA-studiet med metastatisk brystkræft var nadir neutrofiltallene ens hos pertuzumab-behandlede patienter og placebobehandlede patienter. Den højere forekomst af febril neutropeni var hos de pertuzumab-behandlede patienter associeret med den højere forekomst af mucositis og diarré hos disse patienter. Symptomatisk behandling af mucositis og diarré bør overvejes. Der blev ikke rapporteret tilfælde af febril neutropeni efter seponering af docetaxel.

Diarré

Pertuzumab kan fremkalde svær diarré. Diarré er mest hyppig under samtidig administration med taxanbehandling. Ældre patienter (≥ 65 år) har en højere risiko for diarré sammenlignet med yngre patienter (< 65 år). Diarré skal behandles i henhold til klinisk praksis og vejledninger. Tidlig indgriben med loperamid, væsker og elektrolyt-genoprettelse skal overvejes, især hos ældre patienter og i tilfælde af svær eller forlænget diarré. Seponering af pertuzumab-behandling bør overvejes, hvis patientens tilstand ikke er forbedret. Når diarréen er under kontrol kan pertuzumabbehandling genoptages.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Pebrilzo indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Pebrilzo indeholder polysorbat 20. Hvert 14 ml hætteglas indeholder 2,8 mg polysorbat 20. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke set nogen farmakokinetiske interaktioner mellem pertuzumab og trastuzumab eller mellem pertuzumab og docetaxel i et sub-studie med 37 patienter i det randomiserede pivotale studie CLEOPATRA i metastatisk brystkræft. Derudover er der ikke set lægemiddelinteraktion mellem pertuzumab og trastuzumab eller mellem pertuzumab og docetaxel i den populationsfarmakokinetiske analyse. Fraværet af lægemiddelinteraktion blev bekræftet af farmakokinetiske data fra NEOSPHERE- og APHINITY-studierne.

Pertuzumabs effekt på farmakokinetikken af de cytotoksiske lægemidler docetaxel, paclitaxel, gemcitabin, capecitabin, carboplatin og erlotinib ved samtidig administration er undersøgt i fem kliniske studier. Der sås ingen tegn på farmakokinetisk interaktion mellem pertuzumab og disse lægemidler. Pertuzumabs farmakokinetik var i disse studier sammenlignelig med det, der var set i enkeltstof-studier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Prævention

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception, under behandling med Pebrilzo og i 6 måneder efter den sidste dosis af pertuzumab.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af pertuzumab til gravide kvinder.
Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Pebrilzo anbefales ikke under graviditet eller til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender prævention.

Amning

Da humant IgG udskilles i human mælk, og da risikoen for absorption og skadelig virkning på spædbarnet er ukendt, skal det besluttes, om amning skal ophøre eller behandlingen med Pebrilzo seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen (se pkt. 5.2).

Fertilitet

Der er ikke udført specifikke dyrestudier med pertuzumab for at vurdere påvirkningen af fertilitet hos dyr. Fra toksicitetsstudier i cynomolgus aber med gentagen dosering, kan der ikke drages nogle endelige konklusioner om bivirkninger på hanners reproduktionssystem. Der blev ikke observeret nogen bivirkninger hos seksuelt kønsmodne hun-cynomolgus aber, der havde fået pertuzumab (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Baseret på de rapporterede bivirkninger har Pebrilzo i mindre grad indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Svimmelhed kan forekomme under behandlingen med Pebrilzo (se pkt. 4.8). Patienter, som oplever infusionsrelaterede reaktioner, skal rådes til ikke at føre et motorkøretøj og betjene maskiner, før symptomerne er aftaget.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Pertuzumabs sikkerhed er vurderet hos flere end 6000 patienter i fase I-, II- og III-studier hos patienter med forskellige former for malign sygdom og hovedsageligt behandlet med pertuzumab i kombination med andre antineoplastiske midler. Disse studier inkluderede de pivotale studier CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPHAENA (n=225) og APHINITY (n=4804) [poolet i tabel 2]. Pertuzumabs sikkerhed var generelt konsistent på tværs af studier, dog varierede hyppighed og de mest almindelige bivirkninger afhængigt af, om pertuzumab blev administreret som monoterapi eller i kombination med antineoplastiske midler.

Tabel over bivirkninger

I tabel 2 opsummeres bivirkninger fra de pertuzumab-behandlede grupper i følgende pivotale kliniske studier:

- CLEOPATRA, hvor pertuzumab blev givet i kombination med docetaxel og trastuzumab til patienter med metastatisk brystkræft (n=453)
- NEOSPHERE (n=309) og TRYPHAENA (n=218), hvor neoadjuverende pertuzumab blev givet i kombination med trastuzumab og kemoterapi til patienter med lokalt avanceret eller inflammatorisk brystkræft eller tidlig brystkræft.
- APHINITY, hvor adjuverende pertuzumab blev givet i kombination med trastuzumab og antracyklin-baseret eller ikke-antracyklin-baseret, taxan-holdig kemoterapi til patienter med tidlig brystkræft(n=2.364).

I tabel 2 inkluderes desuden bivirkninger indberettet efter markedsføring. Da pertuzumab blev anvendt sammen med trastuzumab og kemoterapi i disse studier, er det svært at fastslå årsagssammenhæng mellem en bivirkning og det specifikke lægemiddel.

Bivirkninger angives nedenfor i henhold til MedDRA-systemsorganklasser og med følgende hyppighedskategorier:
Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)
Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)
Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
Meget sjælden (< 1/10.000)
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Inden for hver hyppighedskategori og systemorganklasse er bivirkningerne præsenteret efter faldende alvorlighedsgrad.

De mest almindelige bivirkninger (≥ 30%) i disse poolede data var diarré, alopeci, kvalme, træthed, neutropeni og opkastning. De mest almindelige bivirkninger af NCI-CTCAE grad 3-4 (≥ 10%) var neutropeni og febril neutropeni.

Tabel 2: Resumé af bivirkninger hos patienter behandlet med Pertuzumab i kliniske forsøg^, samt efter markedsføring†

Systemorganklasse	*Meget almindelig*	*Almindelig*	*Ikke almindelig*	*Sjælden*
Infektioner og parasitære sygdomme	Nasopharyngitis	Paronykie Øvre luftvejsinfektion		
Blod og lymfesystem	Febril neutropeni* Neutropeni Leukopeni Anæmi			
Immunsystemet	Infusionsrelateret reaktion °°, *	Overfølsomhedº, * Lægemiddeloverfølsomhedº, *	Anafylaktisk reaktionº, *	Cytokinfrigivelsessyndromºº
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit			Tumorlyse syndrom†
Psykiske forstyrrelser	Søvnløshed			
Nervesystemet	Perifer neuropati Hovedpine Smagsforstyrrelser Perifer sensorisk neuropati Svimmelhed Paræstesier			
Øjne	Øget tåresekretion			
Hjerte		Dysfunktion af venstre ventrikel **	Kongestiv hjerteinsufficiens**	
Vaskulære sygdomme	Hedeture			
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste Epistaxis Dyspnø		Interstitiel lungesygdom Pleuraeffusion	
Mave-tarm-kanalen	Diarré Opkastning Stomatitis Kvalme Obstipation Dyspepsi Abdominalsmerter			
Hud og subkutane væv	Alopeci			

Systemorganklasse	*Meget almindelig*	*Almindelig*	*Ikke almindelig*	*Sjælden*
	Udslæt Neglesygdomme Kløe Tør hud			
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi Ledsmerter Ekstremitetssmerter			
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Slimhinde-inflammation Perifert ødem Pyreksi Træthed Asteni	Kulderystelser Smerter Ødem		

^ Tabel 2 viser de samlede data fra hele behandlingsperioden i CLEOPATRA (dataskæringspunkt 11. februar 2014, det mediane antal pertuzumab-serier var 24), og fra den neoadjuverende behandlingsperiode i NEOSPHERE (det mediane antal pertuzumab-serier var 4, på tværs af alle behandlingsarmene) og TRYPHAENA (det mediane antal pertuzumab-serier var 3-6, på tværs af behandlingsarmene) og fra behandlingsperioden i APHINITY (det mediane antal pertuzumab-serier var 18).

* bivirkninger med dødelig udgang er rapporteret.

** For den samlede behandlingsperiode på tværs af de 4 studier. Forekomsten af dysfunktion af venstre ventrikel og kongestivt hjerteinsufficiens afspejler hvad der er indberettet (foretrukne MedDRA-termer) for de individuelle studier.

º Overfølsomhed/anafylaktisk reaktion består af en række bivirkninger inden for samme kategori.

ºº Infusions relateret reaktion(IRR) inkluderer en række forskellige bivirkninger inden for et bestemt tidsrum, se "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor.

† Bivirkninger indberettet efter markedsføring.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Dysfunktion af venstre ventrikel(LVD)
I det pivotale studie CLEOPATRA i metastatisk brystkræft var incidensen af LVD under studiebehandling højere i placebogruppen end i pertuzumab-gruppen (henholdsvis 8,6% og 6,6%). Incidensen af symptomatisk LVD var også lavere i pertuzumab-gruppen (1,8% i placebogruppen *vs.* 1,5% i pertuzumab-gruppen) (se pkt. 4.4).

I det neoadjuverende studie NEOSPHERE, hvor patienterne fik 4 serier pertuzumab som neoadjuverende behandling, var hyppigheden af LVD (i den samlede behandlingsperiode) højere i gruppen behandlet med pertuzumab, trastuzumab og docetaxel (7,5%) sammenlignet med gruppen behandlet med trastuzumab og docetaxel (1,9%). Der blev observeret et tilfælde af symptomatisk LVD i pertuzumab plus trastuzumab-gruppen.

I det neoadjuverende studie TRYPHAENA var hyppigheden af LVD (i den samlede behandlingsperiode) 8,3% i gruppen behandlet med pertuzumab plus trastuzumab og 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid efterfulgt af pertuzumab plus trastuzumab og docetaxel, 9,3% i gruppen behandlet med pertuzumab plus trastuzumab og docetaxel efter 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid, og 6,6% i gruppen behandlet med pertuzumab i kombination med docetaxel, carboplatin og trastuzumab. Hyppigheden af symptomatisk LVD (kongestiv hjerteinsufficiens) var 1,3% i gruppen behandlet med pertuzumab plus trastuzumab og docetaxel efter 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid (der er set bort fra en patient, som oplevede symptomatisk LVD under behandling med 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid inden pertuzumab plus trastuzumab og docetaxel blev givet) og ligeledes 1,3% i gruppen behandlet med pertuzumab i kombination med docetaxel, carboplatin og trastuzumab. Der blev ikke observeret tilfælde af symptomatisk LVD hos patienter i gruppen behandlet med pertuzumab plus trastuzumab og 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid efterfulgt af pertuzumab plus trastuzumab og docetaxel.

I den neoadjuverende behandlingsperiode af BERENICE-studiet var hyppigheden af NYHA klasse III/IV symptomatisk LVD (kongestiv hjerteinsufficiens ifølge NCI-CTCAE version 4) 1,5% i gruppen behandlet med kemoterapi (doxorubicin og cyclophosphamid) med kortere intervaller (dose-dense) efterfulgt af pertuzumab plus trastuzumab og paclitaxel. Ingen af patienterne (0%) oplevede symptomatisk LVD i gruppen behandlet med 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid efterfulgt af pertuzumab i kombination med trastuzumab og docetaxel. Hyppigheden af asymptomatisk LVD (ejektionsfraktion- fald ifølge NCI-CTCAE version 4) var 7% i gruppen behandlet med kemoterapi (doxorubicin og cyclophosphamid) med kortere intervaller (dose-dense) efterfulgt af pertuzumab plus trastuzumab og paclitaxel, og 3,5% i gruppen behandlet med 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid efterfulgt af pertuzumab plus trastuzumab og docetaxel.

I APHINITY-studiet var forekomsten af symptomatisk hjerteinsufficiens (NYHA klasse III eller IV) med et fald i LVEF på mindst 10% fra *baseline* og indtil < 50%, på < 1% (0,9% af de pertuzumab-behandlede patienter vs. 0,5% af de placebo-behandlede patienter). Af de patienter, der oplevede symptomatisk hjerteinsufficiens, var 55,6% af de pertuzumab-behandlede patienter og 71,4% af de placebo-behandlede patienter restitueret (defineret som to på hinanden følgende LVEF-målinger over 50%) ved data *cutoff*. Størstedelen af hændelserne blev indberettet hos antracyklin-behandlede patienter. Asymptomatiske eller lette symptomatiske (NYHA klasse II) fald i LVEF på mindst 10% fra *baseline* og indtil < 50% blev indberettet hos 2,9% af de pertuzumab-behandlede patienter og 3,0% af de placebo-behandlede patienter, hvoraf 82,4% af de pertuzumab-behandlede patienter og 83,3% af de placebo-behandlede patienter var restitueret ved data *cutoff*.

Infusionsrelaterede reaktioner(IRR)
I de pivotale studier defineredes en infusionsrelateret reaktion som enhver bivirkning, der forekom under infusionen eller på infusionsdagen, og som blev rapporteret som overfølsomhed, anafylaktisk reaktion, akut infusionsrelateret reaktion eller cytokinfrigivelsessyndrom. I det pivotale CLEOPATRA studie blev initialdosis af pertuzumab givet dagen før trastuzumab og docetaxel, så patienten kunne vurderes for pertuzumab-relaterede reaktioner. På den første dag, hvor der kun blev administreret pertuzumab, var den overordnede hyppighed af infusionsrelateret reaktioner 9,8% i placebo-gruppen

og 13,2% i pertuzumab-gruppen, og størstedelen af infusionsrelateret reaktionerne var lette eller moderate. De hyppigste infusionsrelateret reaktioner (≥ 1,0%) i pertuzumab- gruppen var pyreksi, kulderystelser, træthed, hovedpine, asteni, overfølsomhed og opkastning.

I serie 2, hvor alle lægemidlerne blev administreret samme dag, var de hyppigste infusionsrelaterede reaktioner (≥ 1,0%) i pertuzumab-gruppen: træthed, smagsforstyrrelser, lægemiddeloverfølsomhed, myalgi og opkastning (se pkt. 4.4).

I de neoadjuverende og adjuverende studier blev pertuzumab administreret på samme dag som andre studiebehandlinger i alle serier. Infusionsrelaterede reaktioner forekom hos 18,6-25,0% af patienterne på den første dag med pertuzumab-administration (i kombination med trastuzumab og kemoterapi). Type og sværhedsgrad af hændelserne var i overensstemmelse med dem observeret i CLEOPATRA-studiet ved serierne, hvor pertuzumab blev givet på den samme dag som trastuzumab og docetaxel. Størstedelen af reaktionerne var af let eller moderat sværhedsgrad.

Overfølsomhedsreaktioner/anafylaksi
I det pivotale studie CLEOPATRA med metastatisk brystkræft var den samlede hyppighed af overfølsomhed/anafylaksi rapporteret af investigator under hele behandlingsperioden 9,3% i placebo-gruppen og 11,3% i pertuzumab-gruppen, hvoraf henholdsvis 2,5% og 2% var af NCI-CTCAE-grad 3-4. I alt oplevede 2 patienter i placebo-gruppen og 4 patienter i pertuzumab-gruppen bivirkninger, som af investigatorerne blev beskrevet som anafylaksi (se pkt. 4.4).

Overordnet var størstedelen af overfølsomhedsreaktionerne af let eller moderat sværhedsgrad og forsvandt ved behandling. På baggrund af ændringer i behandlingen i studiet vurderedes det, at de fleste reaktioner skyldtes infusion af docetaxel.

Tilfælde af overfølsomhed/anafylaksi var sammenlignelige i de neoadjuverende og adjuverende studier og med dem observeret i CLEOPATRA. I NEOSPHERE oplevede 2 patienter i gruppen behandlet med pertuzumab og docetaxel anafylaksi. I både TRYPHAENA- og APHINITY-studierne var den samlede frekvens af overfølsomhed/anafylaksi højest i gruppen behandlet med pertuzumab og docetaxel, carboplatin og trastuzumab (henholdsvis 13,2% og 7,6%), hvoraf henholdsvis 2,6% og 1,3% af tilfældene var NCI-CTCAE grad 3-4.

Febril neutropeni
I det pivotale studie CLEOPATRA oplevede størstedelen af patienterne i begge behandlingsgrupper mindst et tilfælde af leukopeni (63,0% i pertuzumab-gruppen og 58,3% i placebogruppen), som i de fleste tilfælde var neutropeni (se pkt. 4.4). Febril neutropeni forekom hos 13,7% i pertuzumab-gruppen og hos 7,6% i placebogruppen. I begge behandlingsgrupper var andelen af patienter, der oplevede febril neutropeni, højest i den første behandlingsserie og faldt derefter. En øget forekomst af febril neutropeni blev observeret hos asiatiske patienter i begge behandlingsgrupper sammenlignet med patienter af anden race og fra andre geografiske regioner. Blandt de asiatiske patienter var forekomsten af febril neutropeni højere i pertuzumab-gruppen (25,8%) end i placebogruppen (11,3%).

I NEOSPHERE-studiet oplevede 8,4% af patienterne, som blev behandlet med neoadjuverende pertuzumab, trastuzumab og docetaxel, febril neutropeni sammenlignet med 7,5% af patienterne behandlet med trastuzumab og docetaxel. I TRYPHAENA-studiet opstod der febril neutropeni hos 17,1% af patienterne behandlet med neoadjuverende pertuzumab plus docetaxel, carboplatin og trastuzumab og hos 9,3% af patienterne behandlet med neoadjuverende pertuzumab, trastuzumab og docetaxel efter 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid. I TRYPHAENA var hyppigheden af febril neutropeni højere hos patienter, som fik 6 serier pertuzumab sammenlignet med patienter, der fik 3 serier pertuzumab uafhængig af, hvilken kemoterapi, der var givet. Som i CLEOPATRA-studiet var den observerede hyppighed af neutropeni og febril neutropeni højere blandt asiatiske patienter sammenlignet med andre patienter i begge neoadjuverende studier. I NEOSPHERE oplevede 8,3% af de asiatiske patienter behandlet med neoadjuverende pertuzumab, trastuzumab og docetaxel febril neutropeni sammenlignet med 4,0% af asiatiske patienter behandlet med neoadjuverende trastuzumab og docetaxel.

I APHINITY-studiet forekom febril neutropeni hos 12,1% af de pertuzumab-behandlede patienter og hos 11,1% af de placebobehandlede patienter. Som i CLEOPATRA-, TRYPHAENA- og NEOSPHERE- studierne blev der i APHINITY-studiet observeret en højere forekomst af febril neutropeni blandt pertuzumab-behandlede asiatiske patienter sammenlignet med patienter af anden oprindelse (15,9% af pertuzumab-behandlede patienter og 9,9% af placebo-behandlede patienter).

Diarré
I det pivotale studie CLEOPATRA i metastatisk brystkræft forekom diarré hos 68,4% i pertuzumab-gruppen og hos 48,7% i placebogruppen (se pkt. 4.4). De fleste tilfælde var lette til moderate i sværhedsgrad og forekom i de første få behandlingsserier. Hyppigheden af NCI-CTCAE grad 3-4 diarré var 9,3% i pertuzumab-gruppen vs 5,1% i placebogruppen. Den gennemsnitlige varighed af den længste episode var 18 dage i pertuzumab-gruppen og 8 dage i placebogruppen. Der var god respons på proaktiv behandling med midler mod diarré.

I NEOSPHERE-studiet forekom diarré hos 45,8% af patienterne behandlet med neoadjuverende pertuzumab, trastuzumab og docetaxel sammenlignet med 33,6% af patienterne behandlet med trastuzumab og docetaxel. I TRYPHAENA-studiet forekom diarré hos 72,3% af patienterne behandlet med neoadjuverende pertuzumab plus docetaxel, carboplatin og trastuzumab og hos 61,4% af patienterne behandlet med neoadjuverende pertuzumab, trastuzumab og docetaxel efter 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid. I begge studier var de fleste tilfælde lette til moderate i sværhedsgrad.

I APHINITY-studiet blev der indberettet en højere forekomst af diarré i pertuzumab-armen (71,2%) sammenlignet med placeboarmen (45,2%). Der blev rapporteret diarré grad ≥ 3 hos 9,8% af patienterne i pertuzumab-armen vs. 3,7% i placeboarmen. Størstedelen af de rapporterede hændelser var af sværhedsgrad 1 eller 2. Den højeste forekomst af diarré (alle grader) blev rapporteret i behandlingsperioden med forsøgsbehandling + taxan-kemoterapi (61,4% af patienterne i pertuzumab-armen vs. 33,8% af patienterne i placebo-armen). Forekomsten af diarré var meget lavere efter ophør af kemoterapi, hvilket påvirkede 18,1% af patienterne i pertuzumab-armen vs. 9,2% af patienterne i placebo-armen i forsøgsbehandlingsperioden efter kemoterapi.

Udslæt
I det pivotale studie CLEOPATRA i metastatisk brystkræft forekom udslæt hos 51,7% i pertuzumab-gruppen sammenlignet med 38,9% i placebogruppen. De fleste af tilfældene var af sværhedsgrad 1 eller 2, forekom i de første 2 serier og responderede på standardbehandling, såsom topikal eller oral behandling af akne.

I NEOSPHERE-studiet forekom udslæt hos 40,2% af patienterne behandlet med neoadjuverende pertuzumab, trastuzumab og docetaxel sammenlignet med 29,0% af patienterne behandlet med trastuzumab og docetaxel. I TRYPHAENA-studiet forekom udslæt hos 36,8% af patienterne behandlet med neoadjuverende pertuzumab plus docetaxel, carboplatin og trastuzumab og hos 20,0% af patienterne behandlet med neoadjuverende pertuzumab, trastuzumab og docetaxel efter behandling med 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid. Hyppigheden af udslæt var højere hos patienter, der fik 6 serier pertuzumab sammenlignet med patienter, der fik 3 serier pertuzumab, uafhængig af hvilken kemoterapi, der var givet.

I APHINITY-studiet oplevede 25,8% af patienterne i pertuzumab-armen bivirkninger i form af udslæt vs. 20,3% af patienterne i placeboarmen. Størstedelen af hændelserne var af grad 1 eller 2.

Laboratorieafvigelser
I det pivotale studie CLEOPATRA i metastatisk brystkræft var hyppigheden af NCI-CTCAE version 3 grad 3-4 neutropeni ensartet i de to behandlingsgrupper (86,3% i pertuzumab-gruppen og 86,6% i placebogruppen, inklusive henholdsvis 60,7% og 64,8% grad 4 neutropeni).

I NEOSPHERE studiet var hyppigheden af NCI-CTCAE version 3 grad 3-4 neutropeni 74,5% hos patienter behandlet med neoadjuverende pertuzumab, trastuzumab og docetaxel sammenlignet med 84,5% af patienter behandlet med trastuzumab og docetaxel inklusive henholdsvis 50,9% og 60,2% grad 4 neutropeni. I TRYPHAENA-studiet var hyppigheden af NCI-CTCAE version 3 grad 3-4

neutropeni 85,3% hos patienter behandlet med neoadjuverende pertuzumab plus docetaxel, carboplatin og trastuzumab og 77,0% hos patienter behandlet med neoadjuverende pertuzumab, trastuzumab og docetaxel efter behandling med 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid, inklusive henholdsvis 66,7% og 59,5% grad 4 neutropeni.

I APHINITY-studiet var hyppigheden af NCI-CTCAE version 4 grad 3-4 neutropeni 40,6% hos patienter behandlet med pertuzumab, trastuzumab og kemoterapi sammenlignet med 39,1% hos patienter behandlet med placebo, trastuzumab og kemoterapi, inklusive henholdsvis 28,3% og 26,5% grad 4 neutropeni.

Ældre patienter

Forekomsten af følgende bivirkninger (alle grader) var mindst 5% højere i patienter ≥ 65 år sammenlignet med patienter < 65 år: nedsat appetit, anæmi, vægttab, asteni, dysgeusi, perifer neuropati, hypomagnesiæmi og diarré. Der er begrænsede data tilgængelige for patienter > 75 år.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Den maksimalt tolererede dosis af pertuzumab er ikke fastlagt. Enkeltdoser over 25 mg/kg (1727 mg) er ikke afprøvet i kliniske studier.

I tilfælde af en overdosis skal patienten monitoreres tæt for tegn og symptomer på bivirkninger og relevant symptomatisk behandling påbegyndes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01FD02

Pertuzumab er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

Virkningsmekanisme

Pertuzumab er et rekombinant humaniseret monoklonalt antistof specifikt rettet mod det ekstracellulære dimeriseringsdomæne (sub-domæne II) i det humane epidermale vækstfaktorreceptor 2-protein (HER2) og blokerer derved ligand-afhængig heterodimerisering af HER2 med andre HER-familiemedlemmer, inklusive EGFR, HER3 og HER4. Som resultat heraf hæmmer pertuzumabligand-initierede intracellullære signalprocesser gennem to vigtige signalveje, mitogenaktiveret protein-kinase og fosfoinositid 3-kinase. Hæmning af disse signalveje kan henholdsvis stoppe cellevæksten og fremkalde apoptose. Derudover medierer pertuzumab antistofafhængig cellemedieret cytotoksicitet.

Mens pertuzumab alene kan hæmme proliferationen af humane tumorceller, forstærker kombinationen af pertuzumab og trastuzumab i betydelig grad antitumor-aktiviteten i xenograft-modeller af HER2-overekspression.

Klinisk virkning og sikkerhed

Pertuzumabs virkning ved HER2-positiv brystkræft understøttes af et randomiseret fase III-studie og et enkeltarmet fase II-studie med metastatisk brystkræft, to randomiserede neoadjuverende fase II-studier med tidlig brystkræft (ét kontrolleret), et ikke-randomiseret neoadjuverende fase II-studie samt et adjuverende randomiseret fase III-studie.

HER2-overekspression blev bestemt på centralt laboratorium og defineret som en score på 3+ ved IHC- eller ISH-amplifikationsratio ≥ 2,0 i nedenfor beskrevne studier.

Metastatisk brystkræft

Pertuzumab i kombination med trastuzumab og docetaxel
CLEOPATRA (WO20698) er et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, klinisk fase III-studie med 808 patienter med HER2-positiv, metastatisk eller lokalt recidiverende, ikke-resecerbar brystkræft. Patienter med klinisk signifikante kardiale risikofaktorer blev ikke inkluderet (se pkt. 4.4). Da patienter med hjernemetastaser blev udelukket fra studiet, er der ingen data for pertuzumabs aktivitet på hjernemetastaser. Der er meget begrænsede data tilgængelige hos patienter med lokalt recidiverende, ikke-resecerbar sygdom. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til placebo + trastuzumab + docetaxel eller pertuzumab + trastuzumab + docetaxel.

Pertuzumab og trastuzumab blev givet i standarddoser hver 3. uge. Patienterne blev behandlet med pertuzumab og trastuzumab indtil sygdomsprogression, tilbagetrækning af samtykke eller ukontrollerbar toksicitet. Docetaxel blev givet som intravenøs infusion med en initialdosis på 75 mg/m^2 hver 3. uge i mindst 6 serier. Dosis af docetaxel kunne efter investigators skøn titreres op til 100 mg/m^2, såfremt initialdosis var veltolereret.

Studiets primære endepunkt var progressionsfri overlevelse vurderet af en uafhængig komite og defineret som tid fra randomiseringsdato til dato for sygdomsprogression eller død (af enhver årsag), såfremt døden indtrådte inden for 18 uger efter sidste tumorvurdering. Sekundære effektendepunkter var samlet overlevelse, progressionsfri overlevelse (vurderet af investigator), objektiv responsrate, varighed af respons samt tid til symptomprogression vurderet i henhold til *FACT B* spørgeskemaet om livskvalitet.

Ca. halvdelen af patienterne i hver behandlingsgruppe havde hormonreceptorpositiv sygdom (defineret som østrogenreceptor-positiv og/eller progesteronreceptor-positiv), og ca. halvdelen af patienterne i hver behandlingsgruppe havde tidligere fået adjuverende eller neoadjuverende behandling. De fleste af disse patienter havde tidligere fået antracyklinbehandling, 11% havde tidligere fået trastuzumab. I alt 43% af patienterne i begge behandlingsgrupper havde tidligere fået strålebehandling. Patienternes mediane LVEF ved *baseline* var 65,0% (interval 50%-88%) for begge grupper.

Effektresultaterne fra CLEOPATRA-studiet er vist i tabel 3. En statistisk signifikant forbedring i den progressionsfrie overlevelse, vurderet af den uafhængige komite, blev påvist i pertuzumab-gruppen sammenlignet med placebogruppen. Resultaterne for progressionsfri overlevelse vurderet af investigator svarede til dem, der blev observeret for den uafhængigt vurderede progressionsfrie overlevelse.

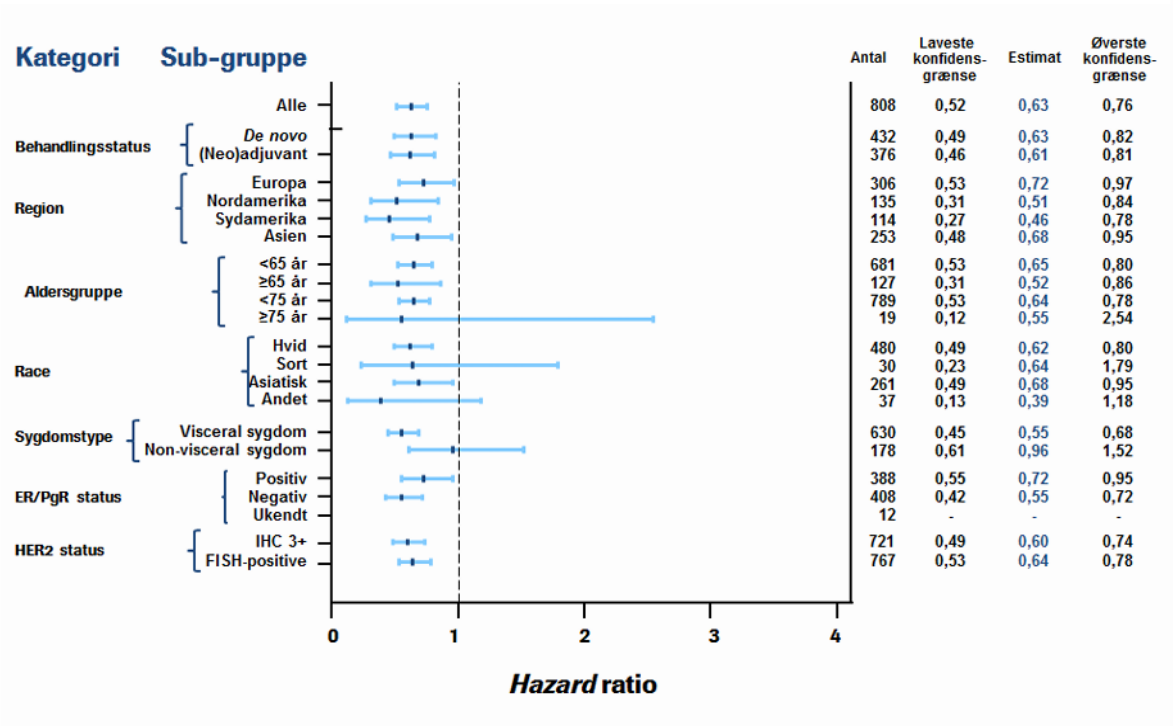
Tabel 3: Resumé af effekt i CLEOPATRA studiet

Parameter	Placebo + trastuzumab + docetaxel n=406	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel n=402	Hazard ratio (HR) (95% konfidens-interval (KI))	p-værdi
Progressionsfri overlevelse (uafhængigt vurderet) - primært endepunkt*				
Antal patienter med en hændelse	242 (59%)	191 (47,5%)	0,62	
Median antal måneder	12,4	18,5	[0,51;0,75]	<0,0001
Samlet overlevelse – sekundært endepunkt**				
Antal patienter med en hændelse	221 (54,4%)	168 (41,8%)	0,68	
Median antal måneder	40,8	56,5	[0,56;0,84]	0,0002
Objektiv responsrate^ - sekundært endepunkt				
Antal patienter med målbar sygdom	336	343	Forskel i objektiv responsrate: 10,8%	0,0011
Antal patienter, der responderer***	233 (69,3%)	275 (80,2%)		
95% KI for objektiv responsrate	[64,1; 74,2]	[75,6; 84,3]	[4,2; 17,5]	
Komplet respons	14 (4,2%)	19 (5,5%)		
Partielt respons	219 (65,2%)	256 (74,6%)		
Stabil sygdom	70 (20,8%)	50 (14,6%)		
Progressiv sygdom	28 (8,3%)	13 (3,8%)		
Varighed af respons †^				
n= Median antal uger	233	275		
95% KI for medianen	54,1 [46;64]	87,6 [71;106]		

* Primær analyse af progressionsfri overlevelse, *cut-off* den 13. maj 2011.
** Eventdrevet endelig analyse af samlet overlevelse, *cut-off* den 11. februar 2014.
*** Patienter med bedste samlede respons i form af RECIST-defineret komplet respons eller partielt respons.
† Evalueret hos patienter, hvor bedste samlede respons var komplet respons eller partielt respons
^ Objektiv responsrate og varighed af respons er baseret på den uafhængige vurdering af tumor.

Tilsvarende resultater sås på tværs af præspecificerede patient-subgrupper, inklusive de subgrupper, der var stratificeret på baggrund af geografisk region og tidligere adjuverende/neoadjuverende behandling eller de novo metastatisk brystkræft (se figur 1). En post-hoc eksplorativ analyse viste, at for patienter, der tidligere havde fået trastuzumab (n = 88), var *hazard ratio* (HR)for den uafhængigt vurderede progressionsfrie overlevelse 0,62 (95% konfidensinterval (KI) 0,35; 1,07) sammenlignet med 0,60 (95% konfidensinterval KI 0,43; 0,83) for patienter, der tidligere havde fået anden behandling end trastuzumab (n = 288).

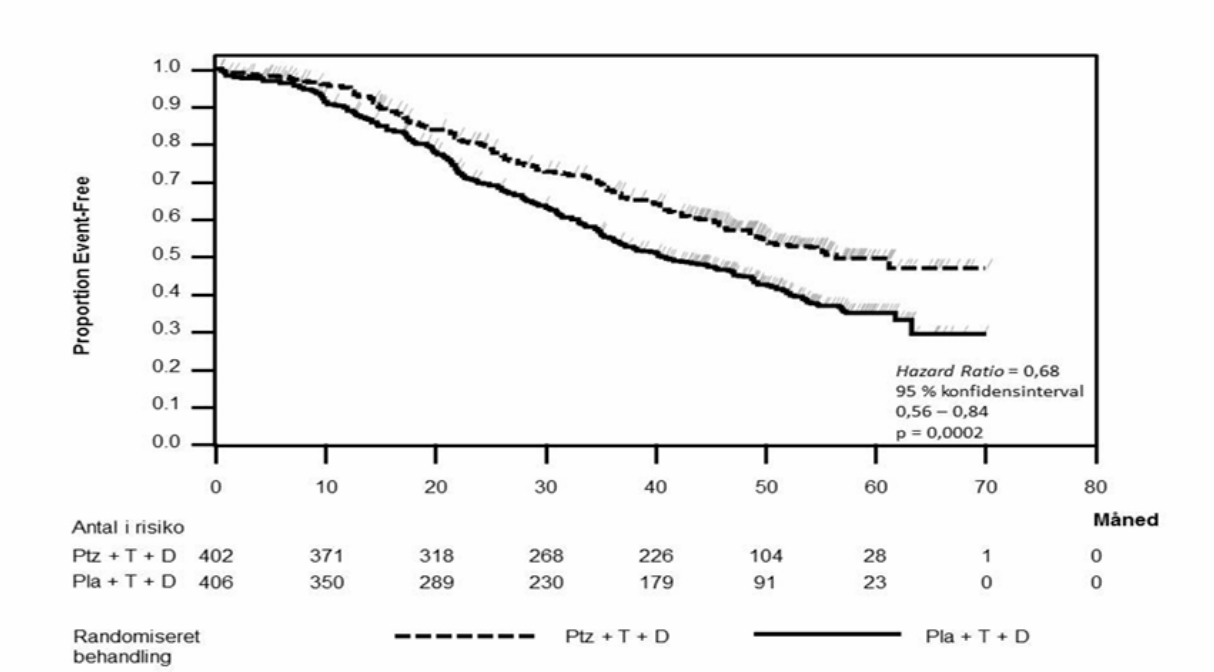
Figur 1 Uafhængigt vurderet progressionsfri overlevelse for hver patient-subgruppe



Den eventdrevne endelige analyse af samlet overlevelse blev udført, da 389 patienter var døde (221 i placebogruppen og 168 i pertuzumab-gruppen). Den statistisk signifikante samlede overlevelse til fordel for pertuzumab-gruppen, som tidligere var observeret ved en interimanalyse af samlet overlevelse (udført et år efter den primære analyse), blev fastholdt (HR 0,68, p = 0,0002 log-rank test). Mediantid til død var 40,8 måneder i placebogruppen og 56,5 måneder i pertuzumab-gruppen (se tabel 3, figur 2).

En deskriptiv analyse af samlet overlevelse, der blev udført i slutningen af studiet, da 515 patienter var døde (280 i placebogruppen og 235 i pertuzumab-gruppen), viste den statistisk signifikante samlede overlevelse til fordel for pertuzumab-gruppen var vedligeholdt over tid efter median-opfølgning på 99 måneder (HR 0.69, p < 0,0001 log-rank-test; mediantid til død var 40,8 måneder [placebo- gruppe] vs. 57,1 måneder [pertuzumab-gruppe]). Landmark-overlevelses-estimater efter 8 år var 37% i pertuzumab-gruppen og 23% i placebogruppen.

Figur 2 Kaplan-Meier-kurve over eventdrevet samlet overlevelse



Pla = placebo, Ptz = pertuzumab , T = trastuzumab (Herceptin), D = docetaxel.

Der blev ikke set statistisk signifikante forskelle imellem de to behandlingsgrupper i forhold til helbredsrelateret livskvalitet vurderet ved FACT-B TOI-PFB-score.

Yderligere understøttende oplysninger fra kliniske studier

BO17929 – enkelt-arm-studie i metastatisk brystkræft

BO17929 var et ikke-randomiseret fase II-studie med patienter med metastatisk brystkræft, hvor tumorerne var progredieret under behandling med trastuzumab. Behandling med pertuzumab og trastuzumab resulterede i en responsrate på 24,2%, hvor yderligere 25,8% af patienterne oplevede en sygdomsstabilisering af mindst 6 måneders varighed, hvilket indikerer, at pertuzumab er aktivt efter progression på trastuzumab.

Tidlig brystkræft

Neoadjuverende behandling

I rammerne for neoadjuverende behandling vurderes lokalt avanceret og inflammatorisk brystkræft at indebære høj risiko, uafhængig af hormonreceptorstatus. For brystkræft i et tidlig stadie skal tumorstørrelsen, graden, hormonreceptorstatus og metastaser i lymfeknuderne inkluderes i risikovurderingen.

Indikationen for neoadjuverende behandling af brystkræft er baseret på en påvisning af forbedring i den patologiske komplette responsrate og en tendens til forbedring af sygdomsfri overlevelse, som dog alligevel ikke etablerer eller præcist måler fordelene med hensyn til langsigtede resultater, såsom samlet overlevelse og sygdomsfri overlevelse.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE er et multinationalt, randomiseret, kontrolleret fase II-multicenterstudie med pertuzumab, der blev gennemført med 417 voksne kvinder med nyligt diagnosticeret tidlig inflammatorisk eller lokalt avanceret HER2-positiv brystkræft (T2-d4; primær tumor > 2 cm i

diameter), der ikke tidligere havde fået trastuzumab, kemoterapi eller strålebehandling. Patienter med metastaser, bilateral brystkræft, klinisk signifikante kardielle risikofaktorer (se pkt. 4.4) eller LVEF < 55% blev ikke inkluderet. Størstedelen af patienterne var under 65 år.

Patienterne blev randomiseret til at få 4 serier af ét af følgende neoadjuverende behandlingsregimer inden operation:

- Trastuzumab plus docetaxel
- Pertuzumab plus trastuzumab og docetaxel
- Pertuzumab plus trastuzumab
- Pertuzumab plus docetaxel

Randomisering var stratificeret efter typen af brystkræft (operabel, lokalt avanceret eller inflammatorisk) og østrogenreceptor-positivitet eller progesteronreceptor-positivitet.

Pertuzumab blev givet intravenøst med en initialdosis på 840 mg efterfulgt af 420 mg hver 3. uge. Trastuzumab blev givet intravenøst med en initialdosis på 8 mg/kg efterfulgt af 6 mg/kg hver 3. uge. Docetaxel blev givet intravenøst med en initialdosis på 75 mg/m^2 efterfulgt af 75 mg/m^2 eller 100 mg/m^2 (hvis tolereret) hver 3. uge. Efter operation fik alle patienterne 3 serier bestående af 5-fluoruracil (600 mg/m^2), epirubicin (90 mg/m^2) og cyclophosphamid (600 mg/m^2) intravenøst med 3 uger intervaller samt trastuzumab intravenøst hver 3. uge for at fuldføre 1 års behandling. Patienter, der kun fik pertuzumab plus trastuzumab inden operation fik efter operation både 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid og docetaxel.

Studiets primære endepunkt var patologisk komplet responsrate (pCR-rate) i brystet (ypT0/is). Sekundære effektendepunkter var klinisk respons rate, brystbevarende operationsrate (kun T2-3 tumorer), sygdomsfri overlevelse og progressionsfri overlevelse. Yderligere eksplorativ pCR-rate inkluderede lymfeknudestatus (ypT0/isN0 og ypT0N0).

Demografien var velbalanceret (median-alder 49-50 år, størstedelen var kaukasiere (71%)) og alle patienter var kvinder. Samlet set havde 7% af patienterne inflammatorisk brystkræft, 32% havde lokalt avanceret brystkræft, og 61% havde operabel brystkræft. Ca. halvdelen af patienterne i hver behandlingsgruppe havde hormonreceptor-positiv sygdom (defineret som østrogenreceptor-positiv og/eller progesteronreceptor-positiv).

Effektresultaterne er vist i tabel 4. Der blev observeret en statistisk signifikant forbedring i pCR-raten (ypT0/is) hos patienter, der fik pertuzumab plus trastuzumab og docetaxel sammenlignet med patienter, der fik trastuzumab og docetaxel (45,8% *vs.* 29,0%, p = 0,0141). Der blev observeret et konsistent mønster for resultaterne uafhængigt af pCR-definitionen. Det anses for sandsynligt, at forskellen i pCR-raten kan overføres til en klinisk betydningsfuld forskel i langsigtede resultater, hvilket understøttes af positive tendenser for progressionsfri overlevelse *(*HR 0,69; 95% KI 0,34; 1,40) og sygdomsfri overlevelse (HR 0,60; 95% KI 0,28;1,27).

Såvel pCR-raten som størrelsesordenen af fordelen ved pertuzumab (Pertuzumab plus trastuzumab og docetaxel sammenlignet med trastuzumab og docetaxel) var lavere i subgruppen af patienter med hormonreceptor-positive tumorer (forskel på 6% i pCR i brystet) end hos patienter med hormonrecetor-negative tumorer (forskel på 26,4% i pCR i brystet).

pCR-raterne var sammenlignelige mellem patienter med operabel vs lokalt avanceret sygdom. Der var for få patienter med inflammatorisk brystkræft til at drage nogen klar konklusion, men pCR-raten var højere hos patienter, der fik pertuzumab plus trastuzumab og docetaxel.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA er et randomiseret klinisk fase II multicenterstudie udført hos 225 voksne kvinder med HER2-positiv, lokalt avanceret, operabel eller inflammatorisk brystkræft (T2-4d; primær tumor > 2 cm i diameter), som ikke tidligere havde fået trastuzumab, kemoterapi eller strålebehandling. Patienter

med metastaser, bilateral brystkræft, klinisk signifikante kardielle risikofaktorer (se pkt. 4.4) eller LVEF < 55% blev ikke inkluderet. Størstedelen af patienterne var under 65 år. Patienterne blev randomiseret til at få én af tre følgende neoadjuverende behandlingsregimer inden operation:

- 3 serier bestående af 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid efterfulgt af 3 serier docetaxel, alle givet sideløbende med pertuzumab og trastuzumab
- 3 serier bestående af 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid alene efterfulgt af 3 serier docetaxel med pertuzumab og trastuzumab givet sideløbende
- 6 serier bestående af docetaxel, carboplatin og trastuzumab i kombination med pertuzumab

Randomisering var stratificeret efter typen af brystkræft (operabel, lokalt avanceret eller inflammatorisk) og østrogenreceptor-positivitet og/eller progesteronreceptor-positivitet.

Pertuzumab blev givet intravenøst med en initialdosis på 840 mg efterfulgt af 420 mg hver 3. uge. Trastuzumab blev givet intravenøst med en initialdosis på 8 mg/kg efterfulgt af 6 mg/kg hver 3. uge. 5-fluoruracil (500 mg/m^2), epirubicin (100 mg/m^2) og cyclophosphamid (600 mg/m^2) blev givet intravenøst hver 3. uge i 3 serier. Docetaxel blev givet med en initialdosis på 75 mg/m^2 som intravenøs infusion hver 3. uge med mulighed for at optrappe til 100 mg/m^2 efter investigators skøn, hvis initialdosis var veltolereret. Dog blev der i gruppen behandlet med pertuzumab i kombination med docetaxel, carboplatin og trastuzumab givet 75 mg/m^2 intravenøs docetaxel (optrapning var ikke tilladt) og intravenøs carboplatin (AUC 6) hver 3. uge. Efter operation fik alle patienter trastuzumab for at fuldføre 1 års behandling.

Studiets primære endepunkt var kardiologisk sikkerhed i studiets neoadjuverende behandlingsperiode. Sekundære effektendepunkter var pCR-rate i brystet (ypT0/is), sygdomsfri overlevelse, progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse.

Demografien var velbalanceret imellem behandlingsarmene (median-alder 49-50 år, størstedelen var kaukasiere (77%)), og alle patienter var kvinder. Samlet set havde 6% af patienterne inflammatorisk brystkræft, 25% havde lokalt avanceret brystkræft, og 69% havde operabel brystkræft. Ca. halvdelen af patienterne i hver behandlingsgruppe havde østrogenreceptor-positiv og/eller progesteronreceptor-positiv sygdom.

Der blev observeret høje pCR-rater i alle tre behandlingsarme (se tabel 4) sammenlignet med publicerede data for lignende behandlingsregimer uden pertuzumab. Der blev observeret et konsistent mønster for resultaterne uanset den anvendte pCR-definition. pCR-raten var lavere i subgruppen af patienter med hormonreceptor-positive tumorer (interval 46,2% til 50,0%) end hos patienter med hormonreceptor-negative tumorer (interval 65,0% til 83,8%). pCR-raterne var sammenlignelige hos patienter med operabel og lokalt avanceret sygdom. Der var for få patienter med inflammatorisk brystkræft til at drage nogen klar konklusion.

Tabel 4 NEOSPHERE (WO20697) og TRYPHAENA (BO22280): Oversigt over effekt (*Intention-to-Treat*-population)

	NEOSPHERE (WO20967)				TRYPHAENA (BO2228)		
Parameter	**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 i brystet (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]
Forskel i pCR-rater[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-værdi (med Simes korr. for CMH-test)[4]		0,0141 (vs. trastuzumab + docetaxel)	0,0198 (vs. trastuzumab + docetaxel)	0,0030 (vs. Pertuzumab +Trastuzumab + docetaxel)	NA	NA	NA
pCR-rate i brystet og lymfeknude (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]
pT0 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-fluoruracil, epirubicin, cyclophosphamid; TCH: docetaxel, carboplatin og trastuzumab; KI: konfidensinterval; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

1. 95% KI for binomial fordeling for en prøve (*one sample binomial)* beregnet efter Pearson- Clopper-metoden.
2. Behandling med Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel og Pertuzumab + trastuzumab er sammenlignet med trastuzumab + docetaxel, mens Pertuzumab + docetaxel er sammenlignet med Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel.

3. Tilnærmet 95% KI for forskel i de to responsrater beregnet efter Hauck-Andersons metode.
4. p-værdi fra Cochran-Mantel-Haenszel-test med Simes' multiplicitetsjustering.
5. Klinisk respons repræsenteret af patienter, hvor bedste samlede respons var komplet respons eller partielt respons i den neoadjuverende behandlingsperiode (i den primære brystlæsion).

BERENICE (WO29217)

BERENICE er et multinationalt, ikke-randomiseret, åbent, fase II-multicenterstudie udført hos 401 patienter med HER2-positiv lokalt avanceret eller inflammatorisk brystkræft eller tidlig brystkræft (med primære tumorer > 2 cm i diameter eller lymfeknude-positiv).

BERENICE-studiet inkluderede to parallelle grupper af patienter. Patienter, som ansås for at egne sig til neoadjuverende behandling med trastuzumab plus antracyklin-/taxanbaseret kemoterapi blev tildelt et af de to følgende regimer før operation:

- Kohorte A – 4 serier af to ugentlige doxorubicin og cyclophosphamid (kemoterapi med kortere intervaller (dose-dense)) efterfulgt af 4 serier af pertuzumab i kombination med trastuzumab og paclitaxel
- Kohorte B – 4 serier af 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid efterfulgt af 4 serier af pertuzumab i kombination med trastuzumab og docetaxel

Efter operation fik alle patienter pertuzumab og trastuzumab intravenøst hver 3. uge for at fuldføre 1 års behandling.

BERENICE studiets primære endepunkt er kardiologisk sikkerhed i den neoadjuverende behandlingsperiode. Det primære endepunkt for kardiologisk sikkerhed, dvs. hyppigheden af NYHA klasse III/IV LVD og LVEF-fald, var i overensstemmelse med tidligere data fra den neoadjuverende behandlingsperiode (se pkt.4.4 og 4.8).

Adjuverende behandling

I den adjuverende behandling, baseret på data fra APHINITY-studiet, er patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft med høj risiko for tilbagefald defineret som dem med lymfeknude-positiv eller hormonreceptor-negativ sygdom.

APHINITY (BO25126)

APHINITY er et randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret, fase III-multicenterstudie udført hos 4804 patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft, som havde fået fjernet primærtumor inden randomisering. Herefter blev patienterne randomiseret til at få pertuzumab eller placebo i kombination med adjuverende trastuzumab og kemoterapi. Investigatorerne valgte én af følgende antracyklin-baserede eller ikke-antracyklin-baserede kemoterapi-regimer til de individuelle patienter:

- 3 eller 4 serier med 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid eller 5-fluorouracil, doxorubicin og cyclophosphamid efterfulgt at 3 eller 4 serier med docetaxel eller 12 serier af ugentlig paclitaxel
- 4 serier med doxorubicin og cyclophosphamid eller epirubicin og cyclophosphamid efterfulgt af 3 eller 4 serier med docetaxel eller 12 serier af ugentlig paclitaxel
- 6 serier med docetaxel i kombination med carboplatin

Pertuzumab og trastuzumab blev administreret intravenøst (se pkt. 4.2) hver 3. uge med start på dag 1 i den første taxan-holdige serie, i alt 52 uger (op til 18 serier) eller indtil recidiv, tilbagetrækning af informeret samtykke eller uacceptabel toksicitet. Der blev givet standarddoser af 5-fluorouracil, epirubicin, doxorubicin, cyclophosphamid, docetaxel, paclitaxel og carboplatin. Efter gennemført kemoterapi fik patienterne strålebehandling og/eller hormonbehandling, i overensstemmelse med lokal klinisk praksis.

Studiets primære endepunkt var invasiv sygdomsfri overlevelse, defineret som tid fra randomisering til første forekomst af ipsilateral lokal eller regional invasiv brystkræft recidiv, fjernrecidiv, kontralateral invasiv brystkræft eller død af enhver årsag. Sekundære effektendepunkter var invasiv sygdomsfri overlevelse inklusive anden primær kræft (ikke bryst), samlet overlevelse, sygdomsfri overlevelse, recidiv-frit interval samt fjernrecidiv-frit interval.

Demografien var velbalanceret mellem de to behandlingsarme . Median-alder var 51 år, og mere end 99% af patienterne var kvinder. Størstedelen af patienterne havde lymfeknude-positiv (63%) og/eller hormonreceptor-positiv sygdom (64%) og var af kaukasisk afstamning (71%).

Efter en median-opfølgning på 45,4 måneder, viste data fra APHINITY-studiet et fald på 19% (HR = 0,81; 95% KI 0,66-1,00 p-værdi 0,0446) i risiko for recidiv eller død hos patienter randomiseret til at få pertuzumab sammenlignet med patienter randomiseret til at få placebo.

Efter en median-opfølgning på 101,2 måneder (8,4 år) ved den tredje interimanalyse af den samlede overlevelse, var antallet af dødsfald hos patienter randomiseret til pertuzumab-armen, 168 dødsfald [7,0 %] sammenlignet med 202 dødsfald [8,4 %] i placebo-armen; HR= 0,83, 95 % KI [0,68; 1,02].

Effektresultaterne fra APHINITY-studiet opsummeres i tabel 5 og i figur 3.

Tabel 5 Samlet effekt: ITT-population

	Pertuzumab + trastuzumab + kemoterapi N=2400	**Placebo + trastuzumab + kemoterapi N=2404**
Primært endepunkt		
Invasiv sygdomsfri overlevelse*		
Antal (%) patienter med hændelse	171 (7,1%)	210 (8,7%)
HR[95% KI]	0,81 [0,66; 1,00]	
p-værdi (Log-Rank-test, stratificeret[1])	0,0446	
3 års hændelsesfri rate[2] [95% KI]	94,1 [93,1; 95,0]	93,2 [92,2; 94,3]
Sekundære endepunkter[1]		
Invasiv sygdomsfri overlevelse inklusive anden primær kræft (ikke bryst)*		
Antal (%) patienter med hændelse	189 (7,9%)	230 (9,6%)
HR[95% KI]	0,82 [0,68; 0,99]	
p-værdi (Log-Rank-test, stratificeret[1])	0,0430	
3 års hændelsesfri rate[2] [95% KI]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
Sygdomsfri overlevelse*		
Antal (%) patienter med hændelse	192 (8,0%)	236 (9,8%)
HR[95% KI]	0,81 [0,67; 0,98]	
p-værdi (Log-Rank-test, stratificeret[1])	0,0327	
3 års hændelsesfri rate[2] [95% konfidensinterval]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
Samlet overlevelse**		
Antal (%) patienter med hændelse	205 (8,5%)	247 (10,3%)
HR [95% KI]	0,83 [0,69; 1,00]	
p-værdi (Log-Rank-test, stratificeret[1])	0,0441	
10 års hændelsesfri rate[2] [95% KI]	91,55 [90,38; 92,71]	89,79 [88,53; 91,06]

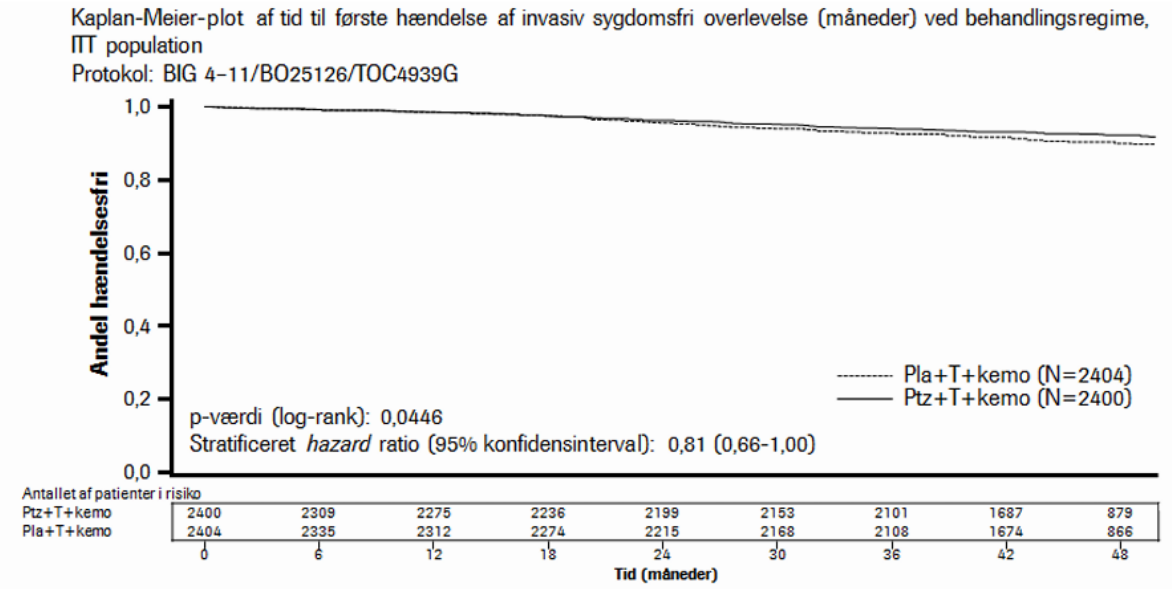
Forkortelser (tabel 5): HR = hazard ratio; KI = konfidensinterval.

* Analyse af primær invasiv sygdomsfri overlevelse, cut off-dato d. 19. december 2016.

**Data fra endeliganalyse for samlet overlevelse, cut off-dato d. 28 november 2024, p-værdigrænse 0,0496.

1. Alle analyser er stratificeret efter lymfeknudestatus, protokol version, central hormonreceptor-status samt adjuverende kemoterapi-regime.
2. 3-års hændelsesfri rate og 10 års hændelsesfri rate afledt af Kaplan-Meier-estimater.

Figur 3 Kaplan-Meier-kurve over invasiv sygdomsfri overlevelse



Pla= placebo; Ptz= pertuzumab ; T= trastuzumab.

Estimatet af invasiv sygdomsfri overlevelse efter 4 år var 92,3% i den pertuzumab-behandlede gruppe vs. 90,6% i den placebobehandlede gruppe. På tidspunktet for estimatet, var median- opfølgning 45,4 måneder.

Resultater fra subgruppe-analyser

På tidspunktet for den primære analyse, var fordelene ved pertuzumab tydeligere i subgrupper af patienter med høj risiko for tilbagefald: patienter med lymfeknude-positiv eller hormonreceptor- negativ sygdom (se tabel 6).

Tabel 6 Effektresultater i subgrupper ved lymfeknude-status og hormonreceptor-status[1]

Population	**Antallet af invasiv sygdomsfri overlevelses-tilfælde/Samlet antal (%)**		**Ustratificeret HR (95% KI)**
	Pertuzumab + trastuzumab + kemoterapi	**Placebo + trastuzumab + kemoterapi**	
Lymfeknude-status			
Positiv	139/1503 (9,2%)	181/1502 (12,1%)	0,77 (0,62-0,96)
Negativ	32/897 (3,6%)	29/902 (3,2%)	1,13 (0,68-1,86)
Hormonereceptor-status			
Negativ	71/864 (8,2%)	91/858 (10,6%)	0,76 (0,56-1,04)
Positiv	100/1536 (6,5%)	119/1546 (7,7%)	0,86 (0,66-1,13)

[1] Præ-specificerede subgruppe-analyser uden justering for flere sammenligninger, hvorfor resultaterne anses for deskriptive

Den estimerede invasiv sygdomsfri overlevelses-rate i subgruppen med lymfeknude-positiv sygdom var 92,0% vs. 90,2% efter 3 år og 89,9% vs. 86,7% efter 4 år hos henholdsvis pertuzumab-behandlede patienter og placebobehandlede patienter. I subgruppen med lymfeknude-negativ sygdom, var den

estimerede invasiv sygdomsfri overlevelses-rate 97,5% vs. 98,4% efter 3 år og 96,2% vs. 96,7% efter 4 år hos henholdsvis pertuzumab-behandlede patienter og placebobehandlede patienter. I subgruppen med hormonreceptor-negativ sygdom, var den estimerede invasiv sygdomsfri overlevelses-rate 92,8% vs. 91,2% efter 3 år og 91,0% vs. 88,7% efter 4 år hos henholdsvis pertuzumab-behandlede patienter og placebo-behandlede patienter. I subgruppen med hormonreceptor-positiv sygdom, var invasiv sygdomsfri overlevelses-raten 94,8% vs. 94,4% efter 3 år og 93,0% vs. 91,6% efter 4 år hos henholdsvis pertuzumab-behandlede patienter og placebobehandlede patienter.

Patient-rapporterede resultater

Sekundære endepunkter inkluderede vurdering af patientrapporteret, overordnet helbredsstatus, dagligt fysisk funktionsniveau og behandlingssymptomer ved hjælp af EORTC QLQ-C30- og EORTC QLQ-BR23-spørgeskemaer. I analyserne af de patient-rapporterede resultater ansås en 10-points forskel som klinisk betydningsfuld.

Patientens fysiske funktionsniveau, overordnede helbredsstatus og diarré-score viste en klinisk betydningsfuld ændring under kemoterapien i begge behandlingsarme. På det tidspunkt var det gennemsnitlige fald fra *baseline* i fysisk funktionsniveau -10,7 (95% KI -11,4; -10,0) i pertuzumab-armen og -10,6 (95% KI -11,4; -9,9) i placeboarmen. Overordnet helbredsstatus var -11,2 (95% KI -12,2; -10,2) i pertuzumab-armen og -10,2 (95% KI -11,1; -9,2) i placeboarmen. Ændring i diarrésymptomer øgedes til +22,3 (95% KI - 21,0; 23,6) i pertuzumab-armen vs. +9,2 (95% KI - 8,2; 10,2) i placeboarmen.

Herefter vendte scoren i begge behandlingsarme for både fysisk funktionsniveau og overordnet helbredsstatus tilbage til *baseline* niveau under forsøgsbehandlingen. I pertuzumab-armen svandt diarrésymptomerne til *baseline* niveau efter HER2-behandling. Tillæg af pertuzumab til trastuzumab plus kemoterapi påvirkede ikke patienternes overordnede funktionsniveau i løbet af studiet.

Immunogenicitet

Anti-pertuzumab-antistoffer kan udvikles under behandling med pertuzumab. Der er ikke observeret nogen tydelig korrelation mellem antistofudvikling og klinisk respons eller bivirkninger.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med pertuzumab i alle undergrupper af den pædiatriske population med brystkræft i henhold til afgørelsen i den pædiatriske undersøgelsesplan (PIP) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

En populationsfarmakokinetisk analyse blev udført med data fra 481 patienter med forskellige typer af avanceret malignitet på tværs af forskellige kliniske studier (fase I, II og III). Patienterne havde alle fået pertuzumab enten alene eller i kombination, med dosis af pertuzumab fra 2-25 mg/kg administreret hver 3. uge som en intravenøs infusion over 30-60 minutter.

Absorption

Pertuzumab administreres som en intravenøs infusion.

Fordeling

Fordelingsvoluminet af det centrale (Vc) og det perifere (Vp) kompartment i en typisk patient er henholdsvis 3,11 liter og 2,46 liter på tværs af alle kliniske studier.

Biotransformation

Metabolismen af pertuzumab er ikke umiddelbart undersøgt. Antistoffer nedbrydes primært ved katabolisme.

Elimination

Den gennemsnitlige clearance af pertuzumab var 0,235 liter/dag, og den gennemsnitlige halveringstid var 18 dage.

Linearitet/non-linearitet

Pertuzumab udviste lineær farmakokinetik inden for det anbefalede dosisinterval.

Ældre patienter

Baseret på den populationsfarmakokinetiske analyse blev der ikke observeret nogen signifikant forskel i pertuzumabs farmakokinetik hos patienter < 65 år (n = 306) og patienter ≥ 65 år (n = 175).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført nogen specifikke studier med pertuzumab hos patienter med nedsat nyrefunktion. Baseret på den populationsfarmakokinetiske analyse var eksponeringen af pertuzumab hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 60-90 ml/min, N = 200) og hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance 30-60 ml/min, N = 71) sammenlignelig med eksponeringen hos patienter med normal nyrefunktion (kreatininclearance større end 90 ml/min, N = 200). Der blev ikke observeret nogen sammenhæng mellem eksponeringen af pertuzumab og kreatininclearance i intervallet 27 til 244 ml/min.

Andre specielle populationer

Den populationsfarmakokinetiske analyse tydede ikke på forskelle i farmakokinetikken på baggrund af alder, køn eller etnicitet (japanske patienter *vs.* ikke-japanske). Albumin og kropsvægt ved *baseline* var de mest signifikante kovariater, der påvirkede clearance. Clearance faldt hos patienter med høje albumin-koncentrationer ved *baseline* og steg hos patienter med høj kropsvægt. Sensitivitetsanalyser udført med den anbefalede dosis og behandlingsskema for pertuzumab har dog vist, at der ved ekstreme værdier af disse to kovariater ikke er signifikant påvirkning af evnen til at opnå målet for *steady-state* koncentrationer i prækliniske tumorxenograft-modeller. Det er derfor ikke nødvendigt at justere dosis af pertuzumab på basis af disse kovariater.

Pertuzumabs farmakokinetiske resultater fra NEOSPHERE- og APHINITY-studierne var i overensstemmelse med det forventede ud fra den tidligere populationsfarmakokinetiske model. Der blev ikke observeret forskelle i pertuzumabs farmakokinetik hos patienter med tidlig brystkræft sammenlignet med patienter med metastatisk brystkræft.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ikke gennemført specifikke dyrestudier med for at vurdere virkningen af pertuzumab.. Der kan ikke drages en endelig konklusion om påvirkningen af hanners reproduktionssystem ud fra toksicitetsstudie med gentagen dosering hos cynomolgus-aber.

Der er gennemført reproduktions-toksikologiske studier med drægtige cynomolgus-aber (fra gestationsdag 19 til og med gestationsdag 50) med initialdoser på 30 til 150 mg/kg efterfulgt af doser på 10 til 100 mg/kg to gange om ugen. Disse dosisniveauer resulterede i klinisk relevante eksponeringer 2,5 til 20 gange større end ved de anbefalede humane doser, baseret på C_{max}. Intravenøs administration af pertuzumab fra gestationsdag 19 til og med gestationsdag 50 (perioden for organogenese) var embryotoksisk med en dosisafhængig stigning i embryoføtale dødsfald mellem gestationsdag 25 og 70. Forekomsten af embryoføtalt tab var 33, 50 og 85% for drægtige hun-aber behandlet med doser på henholdsvis 10, 30 og 100 mg/kg pertuzumab to gange om ugen (2,5 til 20

gange større end de anbefalede humane doser baseret på C_{max}). Ved kejsersnit på gestationsdag 100 blev der identificeret oligohydramnios, nedsat relativ lunge- og nyrevægt og mikroskopiverificeret bevis på renal hypoplasi konsistent med forsinket renal udvikling hos alle grupper behandlet med pertuzumab. I overensstemmelse med reduktion i føtal vækst blev der yderligere, sekundært til oligohydramnios, noteret lungehypoplasi (1 ud af 6 i 30 mg/kg og 1 ud af 2 i 100 mg/kg gruppen), ventrikel-septum-defekt (1 ud af 6 i 30 mg/kg gruppen), tynd ventrikelvæg (1 ud af 2 i 100 mg/kg gruppen) og mindre skeletale misdannelser (eksterne – 3 af 6 i 30 mg/kg gruppen). Pertuzumabeksponering blev rapporteret hos afkommet fra alle behandlede grupper i niveauer fra 29% til 40% af den maternale serumkoncentration på gestationsdag 100.

Ugentlig intravenøs administration af pertuzumab i doser på op til 150 mg/kg var generelt veltolereret hos cynomolgus-aber. Ved doser på 15 mg/kg og derover bemærkedes intermitterende, let, behandlingsrelateret diarré. I en subgruppe af aber medførte kronisk dosering (7-26 ugentlige doser) episoder med svær sekretorisk diarré. Diarréen blev behandlet (med undtagelse af aflivning i et tilfælde, 50 mg/kg/dosis) med støttende behandling inklusive intravenøs væskesubstitution.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

histidin
Iseddikesyre
Saccharose
Polysorbat 20 (E432)
Vand til injektionsvæsker
Eddikesyre (til pH-justering)
Natriumhydroxid (til pH-justering)

6.2 Uforligeligheder

Glucose (5%) infusionsvæske bør ikke anvendes til at fortynde Pebrilzo, da pertuzumab er kemisk og fysisk ustabilt i sådanne opløsninger.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas
3 år

Fortyndet infusionsvæske
Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist i 7 dage ved 30 °C eller op til 90 dage ved 2 °C til 8 °C beskyttet mod lys.

Af mikrobiologiske hensyn bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold inden brug på brugerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2°C til 8°C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C til 8°C).
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.4 Emballagetype og pakningsstørrelser

14 ml opløsning i et hætteglas (Type I glas) med prop (chlorbutylgummi).

Pakke med 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Pebrilzo indeholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler. Det er derfor vigtigt at sikre sterilitet af den tilberedte infusionsvæske, og infusionsvæsken bør fremstilles af sundhedspersoner under kontrollerede og validerede aseptiske forhold (se pkt. 6.3).

Pebrilzo er kun beregnet til engangsbrug.

Hætteglasset må ikke rystes. 14 ml af Pebrilzo-koncentratet skal udtages fra hætteglasset ved hjælp af en steril kanyle og sprøjte og fortyndes i en 250 ml PVC- eller PVC-fri polyolefin-infusionspose med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvæske. Efter fortynding skal 1 ml infusionsvæske indeholde ca. 3,02 mg pertuzumab (840 mg/278 ml) for initialdosis, hvor to hætteglas er påkrævet og ca. 1,59 mg (420 mg/264 ml) for vedligeholdelsesdosis, hvor et hætteglas er påkrævet.

For at undgå skumdannelse skal posen vendes forsigtigt, når infusionsvæsken blandes.

Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Hvis der observeres partikler eller misfarvning, må infusionsvæsken ikke anvendes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Pebrilzo er forligelig med polyvinylchlorid (PVC) poser eller polyolefinposer uden PVC inklusive polyethylen.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Biocon Biologics Ireland Limited
Commercial House
Millbank Business Park
Lucan, Dublin
K78 X5W6
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2069/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

BILAG II

A. <FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG> FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. <FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG> FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof
Biocon Biologics Limited.
Block No. Bl, B2, B3, B5 Q13 of Q1 and W20 & Unit S 18, 1st Floor, Block B4
Special Economic Zone, Plot No.2. 3, 4 & 5, Phase IV,
Bommasandra-Jigani Link Road, Bommasandra Post,
Bengaluru-560 099
India

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse
Biocon Biologics Ireland Limited
Block B, The Crescent Building
Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR´er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:
- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pebrilzo 420 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
pertuzumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 420 mg pertuzumab i en koncentration på 30 mg/ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også:histidin, iseddikesyre saccharose,polysorbat 20(E432), vand til injektionsvæsker, eddikesyre (til pH-justering), natriumhydroxid (til pH-justering)
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
420 mg/14 ml
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter fortynding
Må ikke rystes
Læs indlægssedlen inden brug

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

<Udelukkende til autolog anvendelse.>

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab
Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Biocon Biologics Ireland Limited
Commercial House
Millbank Business Park
Lucan, Dublin
K78 X5W6
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2069/001

13. BATCHNUMMER <, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS-ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Pebrilzo 420 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
pertuzumab
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Til intravenøs anvendelse efter fortynding

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

420 mg/14 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Pebrilzo 420 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Pertuzumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Pebrilzo
3. Sådan får du Pebrilzo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Pebrilzo indeholder det aktive stof pertuzumab og anvendes til at behandle voksne patienter med brystkræft, når:
- Brystkræften er bestemt til at være af typen "HER2-positiv" – lægen vil teste dig for dette.
- Kræften har spredt sig til andre dele af kroppen, såsom lungerne eller leveren (har dannet metastaser) og ikke tidligere er behandlet med kræftmedicin (kemoterapi) eller andre lægemidler designet til at binde sig til HER2, eller hvis kræften er kommet tilbage i brystet efter tidligere behandling.
- Kræften ikke har spredt sig til andre dele af kroppen, og behandlingen vil blive givet før operation (behandling før operation kaldes neoadjuverende behandling)
- Kræften ikke har spredt sig til andre dele af kroppen, og behandlingen vil blive givet efter operation (behandling efter operation kaldes adjuverende behandling)

Udover Pebrilzo vil du også få trastuzumab og kemoterapi. Du kan finde information om disse lægemidler i de tilhørende indlægssedler. Du kan også spørge lægen eller sygeplejersken, hvis du har spørgsmål vedrørende disse andre lægemidler.

Sådan virker Pebrilzo?
Pebrilzo tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes monoklonale antistoffer, der binder sig til specifikke steder i kroppen og på kræftcellerne.

Pebrilzo genkender og binder sig et sted på cellerne, der hedder human epidermal vækstfaktor-receptor 2 (HER2). HER2 findes i stort antal mængder på overfladen af nogle kræftceller og fremmer deres vækst. Når Pebrilzo binder sig til HER2, kan det bremse eller stoppe kræftcellernes vækst eller måske slå dem ihjel.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Pebrilzo

Du må ikke få Pebrilzo:
- Hvis du er allergisk over for pertuzumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Pebrilzo (angivet i punkt 6).

Hvis du er i tvivl, skal du snakke med lægen eller sygeplejersken, inden du får Pebrilzo.

Advarsler og forsigtighedsregler

Behandlingen med Pebrilzo kan påvirke hjertet. Kontakt lægen eller sygeplejersken , før du får Pebrilzo:
- Hvis du nogensinde har haft hjerteproblemer (såsom hjertesvigt, behandlingskrævende uregelmæssig hjerterytme, ukontrolleret forhøjet blodtryk, nyligt hjertetilfælde), vil din hjertefunktion blive kontrolleret før og under behandlingen med Pebrilzo, og din læge vil lave undersøgelser for at kontrollere, om dit hjerte virker, som det skal.
- Hvis du har haft hjerteproblemer ved tidligere behandling med trastuzumab.
- Hvis du nogensinde har fået kemoterapi, der tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes antracykliner, f.esk doxorubicin eller epirubicin –disse lægemidler kan skade hjertemusklen og øge risikoen for hjerteproblemer ved behandling med Pebrilzo.

Hvis ét eller flere af ovenstående punkter passer for dig (eller du er usikker), skal du tale med lægen eller sygeplejersken, inden du får Pebrilzo. Se punkt 4 ”Alvorlige bivirkninger” for yderligere information om hvilket tegn på hjerteproblemer, du skal holde øje med.

Infusionsrelaterede reaktioner (IRR)

Der kan opstå infusionsrelaterede allergiske eller anafylaktiske (mere alvorlige allergiske) reaktioner. Lægen eller sygeplejersken vil holde øje med, om du får bivirkninger under infusionen og i 30 til 60 minutter efter, infusionen er afsluttet. Hvis du får en alvorlig bivirkning, kan lægen vælge at stoppe behandling med Pebrilzo. I meget sjældne tilfælde er patienter afgået ved døden pga. anafylaktiske reaktioner opstået under Pebrilzo infusion. Se punkt 4 “Alvorlige bivirkninger” for mere information om tegn på infusionsrelaterede reaktioner der skal holdes øje med under og efter infusionen.

Febril neutropeni (lavt antal hvide blodlegemer med feber)

Når Pebrilzo gives sammen med andre lægemidler mod kræft (trastuzumab og kemoterapi), kan antallet af hvide blodlegemer falde, og du kan få feber. Hvis du har inflammation (en betændelseslignende tilstand) i fordøjelseskanalen (f.eks ømhed i munden eller diarré), vil du måske have større risiko for at udvikle denne bivirkning.

Diarré

Behandling med Pebrilzo kan forårsage alvorlig diarré. Patienter over 65 år har en højere risiko for at få diarré sammenlignet med patienter, der er yngre end 65 år. Diarré er en tilstand, hvor kroppen producerer mere vandig afføring end normalt. Hvis du oplever alvorlig diarré, mens du får din kræftbehandling, kan lægen give dig behandling mod diarré og lægen kan stoppe behandlingen med Pebrilzo indtil diarréen er under kontrol.

Børn og unge
Pebrilzo bør ikke gives til patienter under 18 år, da det ikke er undersøgt, hvordan det virker på denne aldersgruppe.

Ældre
Patienter over 65 år, som er i behandling med Pebrilzo, oplever sammenlignet med patienter yngre end 65 år oftere bivirkninger som nedsat appetit, nedsat antal røde blodlegemer, vægttab, diarré , træthed, manglende eller ændret smagssans, svaghedsfølelse, følelsesløshed, prikken og stikken primært i ben og fødder.

Brug af and re lægemidler sammen med Pebrilzo
Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Graviditet og amning
Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller sygeplejersken til råds, før du begynder behandlingen med Pebrilzo. De vil rådgive dig med hensyn til fordele og risici for dig og dit barn vedat få Pebrilzo under graviditeten.

- Du skal straks kontakte lægen, hvis du bliver gravid under behandlingen med Pebrilzo eller inden for 6 måneder efter, behandlingen er afsluttet.
- Spørg lægen, om du kan amme under eller efter behandlingen med Pebrilzo.

Pebrilzo kan skade det ufødte barn. Du skal bruge sikker prævention, mens du er i behandling med Pebrilzo og i 6 måneder efter, behandlingen er stoppet. Tal med lægen om, hvilken form for prævention der er bedst for dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Pebrilzo kan have en mindre påvirkning af evnen til at køre bil eller betjene maskiner.
Hvis du oplever svimmelhed, infusionsrelaterede reaktioner, allergiske eller anafylaktiske reaktioner skal du vente med at køre bil og betjene maskiner, indtil disse er forsvundet.

Pebrilzo indeholder natrium
Pebrilzo indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per dosis. Den er i det væsentlige natriumfri.

Pebrilzo indeholder polysorbat
Pebrilzo indeholder polysorbat 20. Hver 14 ml hætteglas indeholder 2,8 mg polysorbat 20.
Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt lægen, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan får du Pebrilzo

Når du får lægemidlet
Du vil få Pebrilzo af en læge eller sygeplejerske på hospitalet.
- Lægemidlet gives i et drop i en vene (intravenøs infusion) hver tredje uge.
- Første gang vil mængden af lægemiddel og længden af infusionen være en anden end de efterfølgende gange.
- Antallet af infusioner afhænger af hvordan du reagerer på behandlingen, og om du får behandling før eller efter operation (neoadjuverende eller adjuverende behandling) eller behandling for sygdom, som har spredt sig.
- Pebrilzo gives sammen med andre kræft lægemidler (trastuzumab og kemoterapi).

Ved den første infusion
- Du vil få 840 mg Pebrilzo i løbet af 60 minutter. Lægen eller sygeplejersken vil holde øje med, om du får bivirkninger under infusionen og i 60 minutter efter, infusionen er afsluttet
- Du vil også få trastuzumab og kemoterapi

Ved de efterfølgende infusioner, hvis første infusion var veltolereret:
- Du vil få 420 mg Pebrilzo i løbet af 30 til 60 minutter. Lægen eller sygeplejersken vil holde øje med, om du får bivirkninger under infusionen og i 30 til 60 minutter efter, infusionen er afsluttet
- Du vil også få trastuzumab og kemoterapi

Hvis du vil vide mere om doseringen af trastuzumab og kemoterapi (som også kan give bivirkninger), kan du læse indlægssedlerne for disse præparater. Hvis du har spørgsmål til disse lægemidler, kan du spørge lægen eller sygeplejersken.

Hvis du har glemt at få Pebrilzo
Hvis du glemmer eller er forhindret i at møde op til din aftalte behandling med Pebrilzo, skal du lave en ny aftale så hurtigt som muligt. Hvis der er gået mere end 6 uger siden din sidste behandling, vil du få en højere dosis Pebrilzo på 840 mg.

Hvis du holder op med at få Pebrilzo
Stop ikke med behandlingen uden at tale med lægen først. Det er vigtigt, at du får alle de infusioner, som anbefales.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Kontakt straks lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever en eller flere af nedenstående bivirkninger:
- Meget svær eller vedvarende diarré (7 eller flere afføringer om dagen).
- Fald i antallet eller lavt antal af hvide blodlegemer (ses i blodprøver) med eller uden feber, som kan øge risikoen for en infektion.
- Infusionsrelaterede reaktioner med symptomer, som kan være milde eller svære og kan inkludere kvalme, feber, kulderystelser, træthed, hovedpine, appetitløshed, led- og muskelsmerter og hedeture.
- Allergiske og anafylaktiske (mere alvorlige allergiske) reaktioner med symptomer, som kan inkludere hævelser i ansigtet og svælget, der kan gøre det svært at trække vejret. I meget sjældne tilfælde er patienter afgået ved døden pga. anafylaktiske reaktioner under Pebrilzo infusion.
- Hjerteproblemer (hjertesvigt) med symptomer, som kan inkludere hoste, åndenød og hævede ben og arme (væske i kroppen).
- Tumorlyse syndrom (en tilstand der kan ses i blodprøver, som kan forekomme, når kræftceller dør hurtigt, og dermed forårsager ændringer i blodniveauer af mineraler og metabolitter). Symptomer kan omfatte nyreproblemer (svaghed, åndenød, træthed og forvirring), hjerteproblemer (hjerteflimren som et hurtigere eller langsommere hjerteslag), anfald, opkastning eller diarré og snurren i mund, hænder eller fødder.

Kontakt straks lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever en eller flere af ovenstående bivirkninger.

Andre bivirkninger omfatter

Meget almindelige (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer):
- Diarré
- Hårtab
- Kvalme eller opkastning
- Træthed
- Udslæt
- Betændelse i fordøjelseskanalen (f eks. ømhed i munden)
- Nedsat antal røde blodlegemer – ses i blodprøver
- Led- og muskelsmerter, muskelsvaghed
- Forstoppelse
- Nedsat appetit
- Manglende eller ændret smagssans
- Feber
- Hævede ankler eller andre kropsdele på grund af øget væske i kroppen

- Søvnløshed
- Hedeture
- Svaghedsfølelse, følelsesløshed, prikken og stikken, primært i ben og fødder
- Næseblod
- Hoste
- Halsbrand
- Tør, kløende eller uren hud
- Negleproblemer
- Ondt i halsen, rød, øm eller løbende næse, influenza lignende symptomer og feber
- Tåreflåd
- Feber forbundet med faretruende lave niveauer af en type hvide blodlegemer (neutrofiler)
- Smerter i kroppen, armene, benene og maven
- Åndenød
- Svimmelhed

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):
- Følelsesløshed, prikken eller stikken i fødder eller hænder; skarp stikkende, dunkende, frysende eller brændende smerte; følelse af smerte fra noget, der ikke bør være smertefuldt, såsom let berøring; dårligere evne til at mærke ændringer i varme eller kulde; tab af balance eller koordination
- Betændelse i neglevolden, der hvor negl og hud mødes
- Infektion i øre, næse eller hals
- Tilstand, hvor det venstre hjertekammers funktion er nedsat, med eller uden symptomer

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):
- Symptomer fra brystet, såsom tør hoste eller åndenød (muligt tegn på interstitiel lungesygdom, der er en sygdom, hvor vævet omkring luftsækkene i lungerne er beskadiget)
- Væske omkring lungerne, der gør det svært at trække vejret.

Hvis du oplever en eller flere af ovennævnte bivirkninger, efter behandlingen med Pebrilzo er stoppet, skal du straks kontakte lægen og fortælle, at du tidligere har været i behandling med Pebrilzo.

Nogle bivirkninger kan skyldes brystkræften. Hvis du får Pebrilzo sammen med trastuzumab og kemoterapi, kan nogle af bivirkningerne også skyldes disse andre lægemidler.

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejerske. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Pebrilzo opbevares af sundhedspersonalet på hospitalet. Opbevaringsbetingelserne er:
- Opbevar eller lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke eller lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab ved 2°C-8°C.
- Må ikke nedfryses.
- Opbevar hætteglasset i æsken for at beskytte mod lys.
- Brug ikke eller lægemidlet, hvis du bemærker partikler i infusionsvæsken, eller infusionsvæsken ikke har den rigtige farve (se punkt 6).
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må

du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Pebrilzo indeholder:
- Aktivt stof: pertuzumab. Hvert hætteglas indeholder i alt 420 mg pertuzumab i en koncentration på 30 mg/ml.
- Øvrige indholdsstoffer: histidin, iseddikesyre,saccharose,polysorbat 20, vand til injektionsvæsker, eddikesyre (til pH-justering), natriumhydroxid (til pH-justering) (se punkt 2 "Pebrilzo indeholder polysorbat og natrium").

Udseende og pakningsstørrelser
Pebrilzo er et koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Det er en klar til let opaliserende, farveløs til lysebrun væske. Det fås i hætteglas indeholdende 14 ml koncentrat.
Hver pakke indeholder 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Biocon Biologics Ireland Limited
Commercial House
Millbank Business Park
Lucan, Dublin
K78 X5W6
Irland

Fremstiller

Biocon Biologics Ireland Limited
Block B, The Crescent Building
Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

България
Biocon Biologics Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark
Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland

Lietuva
Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg
Biocon Biologics Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország
Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta
Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti
Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα
Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ I.K.E
Τηλ.: 0080008250910

España
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France
Biocon Biologics France S.A.S
Tél: 0080008250910

Hrvatska
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland
Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland
Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia
Biocon Biologics Spain S.L**.**
Tel: 0080008250910

Κύπρος
Biocon Biologics Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija
Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge
Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska
Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România
Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija
Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland
Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige
Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu

---

Følgende information er kun beregnet til sundhedsprofessionelle:

Sporbarhed:
For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler bør navnet og batchnummeret på det administrerede produkt tydeligt registreres

Instruktioner til fortynding:

1. Tag 14 mL Pebrilzo-koncentrat ud af hætteglasset med en steril nål og sprøjte og fortynd det i en 250 ml PVC- eller ikke-PVC polyolefin-infusionspose med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%), opløsning til infusion.
2. To hætteglas (28 ml) bruges til startdosis, og ét hætteglas bruges til vedligeholdelsesdosis.
3. Posen skal forsigtigt vendes på hovedet for at blande opløsningen og undgå skum.
4. Inspicer visuelt den fortyndede opløsning før infusion. Brug ikke, hvis der observeres synligt uigennemsigtige partikler, misfarvning eller fremmede partikler.
5. Hver flaske er kun til engangsbrug, og ubrugt medicinsk produkt skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

Opbevaring
Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist i 7 dage ved 30 °C eller op til 90 dage ved 2 °C til 8 °C beskyttet mod lys.

Af mikrobiologiske hensyn bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold inden brug på brugerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2°C til 8°C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.