

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Phesgo 600 mg/600 mg stungulyf, lausn  
Phesgo 1200 mg/600 mg stungulyf, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Phesgo 600 mg/600 mg stungulyf, lausn

Hvert hettuglas með 10 ml af lausn inniheldur 600 mg af pertuzumabi og 600 mg af trastuzumabi. Hver ml af lausn inniheldur 60 mg af pertuzumabi og 60 mg af trastuzumabi.

Phesgo 1200 mg/600 mg stungulyf, lausn

Hvert hettuglas með 15 ml af lausn inniheldur 1200 mg af pertuzumabi og 600 mg af trastuzumabi. Hver ml af lausn inniheldur 80 mg af pertuzumabi og 40 mg af trastuzumabi.

Pertuzumab og trastuzumab eru mannaaðlöguð einstofna mótefni af tegund ónæmisglóbúlína ((Ig)G1), framleidd með raðbrigðærfdætni í spendýrafrumum (úr eggjastökkum kínerskra hamstra).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær eða lítillaga ópallýsandi lausn, litlaus eða ljósbrúnleit, pH 5,2-5,8, osmólþéttni 270-370 mOsmol/kg fyrir 1200 mg/600 mg lausn og 275-375 mOsmol/kg fyrir 600 mg/600 mg lausn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Brjóstakrabbamein á fyrri stigum

Phesgo er ætlað til notkunar ásamt krabbameinslyfjum sem:

- undirbúningsmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með HER2-jákvætt, langt gengið en staðbundið brjóstakrabbamein og bólgu, eða brjóstakrabbamein á fyrri stigum sem líklegt er að taki sig upp aftur (sjá kafla 5.1)
- viðbótarmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein á fyrri stigum, sem eru í mikill hættu á að sjúkdómurinn taki sig upp á ný (sjá kafla 5.1).

Brjóstakrabbamein með meinvörpum

Phesgo er ætlað til notkunar ásamt docetaxeli hjá fullorðnum sjúklingum með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum eða staðbundið, endurkomið og óskurðtækt, sem ekki hafa áður fengið and-HER2 meðferð eða meðferð með krabbameinslyfjum gegn brjóstakrabbameini með meinvörpum.

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Aðeins læknir með reynslu í gjöf krabbameinslyfja skal hefja meðferð með Phesgo. Heilbrigðisstarfsmaður sem þjálfaður er í meðhöndlun bráðaofnæmis á að gefa Phesgo við aðstæður þar sem allur búnaður til endurlífgunar er tiltækur (sjá kafla 4.4).

Til að koma í veg fyrir mistök við lyfjagjöf er mikilvægt að aðgæta merkimiða á hettuglösnum til að ganga úr skugga um að lyfið sem er blandað og gefið sé Phesgo.

Sjúklingar sem fá meðferð með pertuzumabi og trastuzumabi í bláæð geta skipt yfir í meðferð með Phesgo.

Skiptingar úr meðferð með pertuzumabi og trastuzumabi í bláæð yfir í meðferð með Phesgo (eða öfugt) voru rannsakaðar í MO40628-rannsókninni (sjá kafla 4.8 og 5.1).

### Skammtar

Sjúklingar sem fá Phesgo verða að vera með æxli sem er jákvætt fyrir tjáningu HER2-sameindarinnar, sem er skilgreint sem skor sem er 3+ samkvæmt mótefnavefjalitun (immunohistochemistry, IHC) og/eða hlutfall sem er  $\geq 2,0$  samkvæmt kjarnsýrupörun í vef (*in situ* hybridisation, ISH), hvort tveggja með gilduðum prófum.

Til að tryggja áreiðanlegar og endurtakanlegar niðurstöður verður að framkvæma prófin á sérhæfðum rannsóknarstofum sem geta ábyrgst gildun prófaðferðanna. Ítarlegar leiðbeiningar um framkvæmd og túlkun prófanna er að finna í fylgiseðlum gildaðra prófunarsetta fyrir HER2.

Ráðleggingar um skömmtun Phesgo við brjóstakrabbameini á fyrri stigum og brjóstakrabbameini með meinvörpum eru í töflu 1.

**Tafla 1: Ráðlögð skömmtun og gjöf Phesgo**

	Skammtur (óháð líkamsþyngd)	Tími sem tekur að dæla lyfinu undir húð (u.þ.b.)	Tími sem fylgst er með sjúklingi <sup>ab</sup>
Hleðsluskammtur	1200 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab	8 mínútur	30 mínútur
Viðhaldsskammtur (á 3 vikna fresti)	600 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab	5 mínútur	15 mínútur

<sup>a</sup>Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til innrennslistengdra viðbragða og ofnæmisviðbragða

<sup>b</sup>Byrja á að fylgjast með sjúklingnum strax eftir gjöf Phesgo og tilgreindur tími á að líða áður en önnur krabbameinslyf eru gefin

Ef sjúklingur fær einnig taxanlyf á að gefa Phesgo á undan því.

Þegar docetaxel er gefið samhliða Phesgo er ráðlagður upphafsskammtur þess 75 mg/m<sup>2</sup>, en síðar má auka hann í 100 mg/m<sup>2</sup>, háð því hvaða meðferðaráætlun er valin og því hvernig upphafsskammtur þolist. Einnig er hægt að gefa docetaxel í skömmtum sem nema 100 mg/m<sup>2</sup> á 3 vikna fresti frá upphafi og er það einnig háð því hvaða meðferðaráætlun er valin. Ef notuð er meðferðaráætlun sem inniheldur karbóplatín er ráðlagður skammtur af docetaxeli 75 mg/m<sup>2</sup> allan tímann (engin skammtaaukning). Ef paclitaxel er gefið ásamt Phesgo sem viðbótarmeðferð er ráðlagður skammtur af paclitaxeli 80 mg/m<sup>2</sup> einu sinni í viku í 12 vikulangar meðferðarlotur.

Hjá sjúklingum sem fá lyfjameðferð sem inniheldur antrasýklín á að gefa Phesgo eftir að gjöf allra skammta af antrasýklíni er lokið (sjá kafla 4.4).

### Brjóstakrabbamein með meinvörpum

Gefa á sjúklingum Phesgo ásamt docetaxeli. Halda má meðferð með Phesgo áfram þar til sjúkdómur versnar eða óásætlanleg eituráhrif koma fram þó meðferð með docetaxeli sé hætt (sjá kafla 4.4).

### Brjóstakrabbamein á fyrri stigum

Þegar Phesgo er gefið sem undirbúningsmeðferð á að gefa það í 3 til 6 lotum ásamt krabbameinslyfjum, sem hluta heildarmeðferðaráætlunar við brjóstakrabbameini á fyrri stigum (sjá kafla 5.1).

Þegar Phesgo er gefið sem viðbótarmeðferð á að gefa það í alls eitt ár (allt að 18 meðferðarlotur eða þar til sjúkdómur tekur sig upp á ný eða óviðráðanleg eituráhrif koma fram, hvað af þessu sem gerist fyrst) sem hluta heildarmeðferðaráætlunar við brjóstakrabbameini á fyrri stigum og óháð tímasetningu skurðaðgerðar. Meðal meðferðar á að vera hefðbundin krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur antrasyklín og/eða taxanlyf. Hefja á gjöf Phesgo á degi 1 í fyrstu meðferðarlotu sem inniheldur taxanlyf og halda henni áfram jafnvel þó meðferð með krabbameinslyfjum sé hætt.

### Ef skammtar gleymast eða eru ekki gefnir

Ef tími milli tveggja inndælinga er:

- styttri en 6 vikur – á að gefa viðhaldsskammt af Phesgo 600 mg/600 mg eins fljótt og kostur er. Eftir það á að fylgja áætlun um gjöf á 3 vikna fresti.
- 6 vikur eða lengri - á að gefa nýjan hleðsluskammt af Phesgo 1200 mg/600 mg og síðan viðhaldsskammt af Phesgo 600 mg/600 mg á 3 vikna fresti.

### Skammtabreytingar

Ekki er ráðlagt að minnka skammta af Phesgo. Nauðsynlegt getur verið að hætta meðferð með Phesgo fyrir fullt og allt, að ákvörðun læknisins.

Sjúklingar geta haldið áfram meðferð á tímasteiði þegar afturkræf mergbæling af völdum krabbameinslyfja kemur fram, en fylgjast skal vandlega með fylgikvillum daufkyrningafæðar meðan þannig er ástatt.

Upplýsingar um breytingar á skömmtum af docetaxeli og öðrum krabbameinslyfjum er að finna í Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir viðkomandi lyf.

### Skipt úr meðferð með pertuzumabi og trastuzumabi í bláæð yfir í meðferð með Phesgo

- Ef minna en 6 vikur hafa liðið frá síðasta skammti hjá sjúklingum sem fá pertuzumab og trastuzumab í bláæð á að gefa viðhaldsskammt af Phesgo, 600 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab, og síðan á 3 vikna fresti.
- Ef 6 vikur eða meira hafa liðið frá síðasta skammti hjá sjúklingum sem fá pertuzumab og trastuzumab í bláæð á að gefa hleðsluskammt af Phesgo, 1200 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab, og síðan viðhaldsskammt, 600 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab, á 3 vikna fresti.

### Vanstarfsemi vinstri slegils

Gera á hlé á gjöf Phesgo í a.m.k. 3 vikur ef fram koma teikn eða einkenni sem benda til hjartabilunar (congestive heart failure). Hætta á gjöf Phesgo ef hjartabilun með einkennum er staðfest (sjá frekar í kafla 4.4).

### Sjúklingar með brjóstakrabbamein með meinvörpum

Útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) hjá sjúklingum þarf að vera  $\geq 50\%$  fyrir meðferð. Gera á a.m.k. 3 vikna hlé á meðferð með Phesgo við:

- fall í LVEF í minna en 40%
- LVEF sem nemur 40%-45% ásamt falli um  $\geq 10$  prósentustig undir gildi fyrir upphaf meðferðar.

Hefja má gjöf Phesgo á ný ef LVEF hefur aftur náð >45%, eða hefur náð 40-45% ásamt því að vera <10 prósentustigum undir gildum fyrir upphaf meðferðar.

#### *Sjúklingar með brjóstakrabbamein á fyrri stigum*

Útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) hjá sjúklingum þarf að vera  $\geq 55\%$  fyrir meðferð ( $\geq 50\%$  eftir lok antrasýklín-hluta krabbameinslyfjameðferðar, ef slík lyf eru gefin).

Gera á a.m.k. 3 vikna hlé á meðferð með Phesgo við fall í LVEF í minna en 50% ásamt falli um  $\geq 10$  prósentustig undir gildum fyrir upphaf meðferðar.

Hefja má gjöf Phesgo á ný ef LVEF hefur aftur náð  $\geq 50\%$ , eða hefur náð því að vera <10 prósentustigum undir gildum fyrir upphaf meðferðar.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir*

Enginn heildarmunur sást á verkun Phesgo hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára og <65 ára. Ekki þarf að breyta skömmtum af Phesgo hjá öldruðum sjúklingum  $\geq 65$  ára. Takmörkuð gögn liggja fyrir um sjúklinga >75 ára.

Upplýsingar um mat á öryggi hjá öldruðum sjúklingum eru í kafla 4.8.

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki þarf að breyta skömmtum af Phesgo hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi. Þar sem takmarkaðar upplýsingar um lyfjahvörf liggja fyrir (sjá kafla 5.2) er ekki hægt að ráðleggja ákveðna skammta fyrir sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi.

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á öryggi og verkun Phesgo hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Ólíklegt er að breyta þurfi skömmtum af Phesgo hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Engar sérstakar skammtabreytingar eru ráðlagðar (sjá kafla 5.2).

##### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Phesgo hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Notkun Phesgo á ekki við hjá börnum við ábendingunni brjóstakrabbamein.

#### Lyfjagjöf

Eingöngu á að gefa Phesgo með inndælingu undir húð. Phesgo er ekki ætlað til gjafar í bláæð.

Stungustaðir eiga að vera á vinstra og hægri læri á víxl. Gefa á hverja inndælingu undir heilbrigða húð, a.m.k. 2,5 cm frá þeim stað þar sem síðasta inndæling var gefin, og aldrei þar sem húðin er rauð, marín, aum eða hörð. Ekki á að skipta hverjum skammti í tvær sprautur eða á tvo stungustaði. Ef önnur lyf eru gefin undir húð meðan á meðferð með Phesgo stendur skal helst gefa þau á öðrum stungustöðum.

Gefa á hleðsluskammt á 8 mínútum en viðhaldsskammt á 5 mínútum.

Ráðlagt er að fylgjast með sjúklingum í 30 mínútur eftir gjöf hleðsluskammts af Phesgo og í 15 mínútur eftir gjöf viðhaldsskammts, með tilliti til viðbragða sem tengjast inndælingu lyfsins (sjá kafla 4.4 og 4.8).

### Viðbrögð við inndælingu lyfsins

Ef einkenni sem tengjast inndælingu lyfsins koma fram hjá sjúklingnum má draga úr hraða inndælingarinnar eða gera hlé á henni (sjá kafla 4.4 og 4.8). Meðferð með súrefni, beta-örvum, andhistamínum, hraðri vökvagjöf í æð og hitastillandi lyfjum getur einnig dregið úr altækum einkennum.

### Ofnæmisviðbrögð/bráðaofnæmi

Hætta á inndælingu tafarlaust og fyrir fullt og allt ef fram koma 4. stigs viðbrögð samkvæmt NCI-CTCAE (bráðaofnæmi), berkjukrampi eða brátt andnaðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome) (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um notkun og meðhöndlun lyfsins fyrir gjöf.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

### Vanstarfsemi vinstri slegils (þar með talin hjartabilun (congestive heart failure))

Tilkynnt hefur verið um lækun á útfallsbroti vinstri slegils (left ventricular ejection fraction, LVEF) við notkun lyfja sem hamla virkni HER2, þ.m.t. pertuzumab og trastuzumab. Tíðni slagbilsvanstarfsemi vinstri slegils (left ventricular systolic dysfunction, LVD [hjartabilun]) með einkennum var hærrí hjá sjúklingum sem fengu meðferð með pertuzumabi ásamt trastuzumabi og krabbameinslyfjum en hjá sjúklingum sem fengu trastuzumab og krabbameinslyf. Meirihluti tilvika hjartabilunar með einkennum sem tilkynnt var um við viðbótarmeðferð kom fram hjá sjúklingum sem fengu krabbameinsmeðferð sem innihélt antrasýklín (sjá kafla 4.8). Samkvæmt rannsóknum á gjöf pertuzumabs í bláæð ásamt trastuzumabi og krabbameinslyfjum gætu sjúklingar sem áður hafa fengið antrasýklín eða geislameðferð á brjóstakassa verið í aukinni hættu á lækun LVEF.

Sjúklingar með sögu um alvarlegan hjartasjúkdóm eða kvilla, sögu um sleglasláttartruflanir eða áhættuþætti fyrir sleglasláttartruflanir voru útilokaðir frá FEDERICA-lykilrannsókninni á undirbúnings-/viðbótarmeðferð með Phesgo hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein á fyrri stigum.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á notkun Phesgo hjá sjúklingum sem fyrir meðferð voru með LVEF-gildi <55% (brjóstakrabbamein á fyrri stigum) eða <50% (brjóstakrabbamein með meinvörpum), sögu um hjartabilun (congestive heart failure, CHF), kvilla sem gætu haft neikvæð áhrif á starfsemi vinstri slegils, svo sem ómeðhöndlaðan háþrýsting, nýlegt hjartadrep, alvarlegar hjartsláttartruflanir sem þarfnast meðferðar eða uppsafnaða fyrri útsetningu fyrir antrasýklínnum sem nam >360 mg/m<sup>2</sup> af doxorubicíni eða jafngildi þess. Ekki hafa heldur verið gerðar rannsóknir á notkun pertuzumabs ásamt trastuzumabi og krabbameinslyfjum hjá sjúklingum með lækun LVEF í <50% meðan á fyrri viðbótarmeðferð með trastuzumabi stóð.

Mæla á LVEF áður en meðferð með Phesgo hefst og reglulega meðan á henni stendur (t.d. einu sinni meðan á undirbúningsmeðferð stendur og á 12 vikna fresti meðan á viðbótarmeðferð eða meðferð við brjóstakrabbameini með meinvörpum stendur), til að tryggja að LVEF sé innan eðlilegra marka. Ef LVEF hefur versnað eins og lýst er í kafla 4.2 og hefur ekki batnað eða versnað frekar við síðari mælingu ber að íhuga alvarlega að hætta gjöf Phesgo fyrir fullt og allt, nema ávinningur fyrir

sjúklinginn sé talinn vega þyngra en áhættan.

Vandlega á að vega áhættu fyrir hjarta og meta gegn læknisfræðilegri þörf sjúklingsins áður en Phesgo er notað með antrasýklínum. Samkvæmt lyfjafræðilegri verkun lyfja sem beinast að HER2 og antrasýklína má hugsanlega búast við meiri hættu á eiturverkunum á hjarta við samhliðanotkun Phesgo og antrasýklína en ef lyfin eru notuð hvort á eftir öðru.

Í FEDERICA rannsókninni var lagt mat á notkun Phesgo (ásamt taxani) á eftir doxórubicín hluta tveggja meðferðaráætlana sem innihalda antrasýklín, en í APHINITY og BERENICE rannsóknunum var lagt mat á notkun pertuzumabs í bláæð (ásamt trastuzumabi og taxani) á eftir epirubicín eða doxórubicín hluta margra meðferðaráætlana sem innihalda antrasýklín. Eingöngu eru tiltæk takmörkuð gögn um öryggi við notkun pertuzumabs í bláæð ásamt trastuzumabi og antrasýklíni. Í TRYPHAENA rannsókninni var pertuzumab ásamt trastuzumabi gefið í bláæð samhliða epirubicíni sem hluti FEC-meðferðaráætlunarinnar (5-flúorúrasíl, epirubicín, cýklófosfamíð) (sjá kafla 4.8 og 5.1). Eingöngu voru meðhöndlaðir sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð og fengu þeir litla uppsafnaða skammta af epirubicíni (allt að 300 mg/m<sup>2</sup>). Í þessari rannsókn var öryggi varðandi hjarta svipað og sást hjá sjúklingum sem fengu sömu meðferðaráætlun en fengu pertuzumab á eftir hinum lyfjunum (á eftir FEC-meðferðaráætluninni).

#### Viðbrögð sem tengjast innrennsli/inndælingu lyfsins

Phesgo hefur tengst viðbrögðum sem tengjast inndælingu lyfsins (sjá kafla 4.8). Viðbrögð sem tengjast inndælingu lyfsins voru skilgreind sem sérhver altæk viðbrögð með einkennum svo sem hita, kuldaþrolli eða höfuðverk, sem líklega stöfuðu af losun cýtókína innan 24 klukkustunda frá gjöf Phesgo. Ráðlagt er að fylgjast náið með sjúklingum meðan á gjöf hleðsluskammts af Phesgo stendur og í 30 mínútur eftir að henni lýkur og meðan á gjöf viðhaldsskammts stendur og í 15 mínútur eftir að henni lýkur. Ef marktæk viðbrögð sem tengjast inndælingu lyfsins koma fram á að draga úr hraða inndælingarinnar eða gera hlé á henni og veita viðeigandi læknisaðstoð. Meta á sjúklinga og fylgjast vandlega með þeim þar til öll teikn og einkenni eru horfin. Íhuga á að hætta gjöf lyfsins fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem fá alvarleg viðbrögð sem tengjast inndælingu lyfsins. Klínískt mat á að byggja á alvarleika fyrri viðbragða og svörun við meðferð sem veitt hefur verið við aukaverkuninni (sjá kafla 4.2). Þó viðbrögð sem tengjast inndælingu Phesgo hafi ekki leitt til dauða á að gæta varúðar, þar sem banvæn innrennslistengd viðbrögð hafa tengst gjöf pertuzumabs í bláæð ásamt gjöf trastuzumabs í bláæð og krabbameinslyfja.

#### Ofnæmisviðbrögð/bráðaofnæmi

Fylgjast á vandlega með sjúklingum með tilliti til ofnæmisviðbragða. Alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi og tilvik sem leiddu til dauða, hafa sést við gjöf pertuzumabs ásamt gjöf trastuzumabs og krabbameinslyfja (sjá kafla 4.8). Meirihluti bráðaofnæmisviðbragða kom fram í fyrstu 6-8 meðferðarlotunum þegar pertuzumab og trastuzumab voru gefin ásamt krabbameinslyfjum. Hafa á lyf til meðferðar við slíkum viðbrögðum tiltæk til tafarlausrar notkunar, ásamt öðrum neyðarbúnaði. Hætta verður gjöf Phesgo fyrir fullt og allt ef fram koma ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi), berkjukrampi eða brátt andnauðarheilkenni af stigi 4 samkvæmt NCI-CTCAE (sjá kafla 4.2). Ekki má nota Phesgo handa sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir pertuzumabi, trastuzumabi eða einhverju hjálparefnaða (sjá kafla 4.3).

#### Daufkyrningafæð með hita

Sjúklingar sem fá meðferð með Phesgo ásamt taxani eru í aukinni hættu á að fá daufkyrningafæð með hita.

Sjúklingar sem fá meðferð með pertuzumabi í bláæð ásamt trastuzumabi og docetaxeli eru í aukinni hættu á að fá daufkyrningafæð með hita, borið saman við sjúklinga sem fengu lyfleysu, trastuzumab og docetaxel, einkum við 3 fyrstu meðferðarlotunarnar (sjá kafla 4.8). Í CLEOPATRA rannsókninni, sem gerð var hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum voru lággildi daufkyrningafjölda svipuð hjá sjúklingum sem fengu pertuzumab og sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Meiri tíðni daufkyrningafæðar með hita hjá sjúklingum sem fengu pertuzumab var tengd hærri tíðni slímhúðarbólgu og niðurgangs hjá þessum sjúklingum. Íhuga skal að meðhöndla slímhúðarbólgu og niðurgang samkvæmt einkennum. Engin tilvik daufkyrningafæðar með hita voru tilkynnt eftir að meðferð með docetaxel var hætt.

### Niðurgangur

Phesgo getur komið af stað alvarlegum niðurgangi. Niðurgangur er algengastur meðan á samhliða gjöf taxan-lyfja stendur. Aldraðir sjúklingar ( $\geq 65$  ára) eru í meiri hættu á að fá niðurgang en yngri sjúklingar ( $< 65$  ára). Veita á hefðbundna meðferð við niðurgangi samkvæmt meðferðarleiðbeiningum. Íhuga á skjóta meðferð með lóperamíði, vökvum og uppþótarsöltum, einkum hjá öldruðum sjúklingum og ef niðurgangur er langvarandi eða alvarlegur. Íhuga á að gera hlé á meðferð með Phesgo ef ástand sjúklingsins batnar ekki. Hefja má meðferð með Phesgo á ný þegar náðst hefur stjórn á niðurganginum.

### Lungnakvillar

Tilkynnt hefur verið um verulega lungnakvilla við notkun trastuzumabs eftir markaðssetningu lyfsins. Þessir kvillar hafa stundum verið banvænir. Auk þess hefur verið tilkynnt um millivefslungnasjúkdóm, þ.m.t. íferð í lungu, brátt andnaðarheilkenni, lungnabólgu vegna sýkingar (pneumonia), bólgu í lungum (pneumonitis), fleiðruútflæði, andnauð, bráðan lungnabjúg og ófullnægjandi öndunarstarfsemi. Meðal áhættuþátta sem tengjast millivefslungnasjúkdómi eru fyrri eða samhliða meðferð með öðrum æxlishefjandi lyfjum sem vitað er að tengist slíkum sjúkdómi, svo sem taxanlyfjum, gemcitabíni, vinorelbíni og geislameðferð. Þessi tilvik geta komið fram sem hluti innrennslistengdra viðbragða eða seinkuð. Sjúklingar sem finna fyrir mæði í hvíld vegna fylgikvilla langt genginna illkynja sjúkdóma og undirliggjandi sjúkdóma geta verið í aukinni hættu á að fá lungnakvilla. Því skal ekki meðhöndla þessa sjúklinga með Phesgo. Gæta skal varúðar gagnvart bólgu í lungum, einkum hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með taxanlyfjum.

### Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar formlegar rannsóknir á milliverkunum við önnur lyf.

### Pertuzumab

Í hlutarannsókn slembiröðuðu lykilrannsóknarinnar CLEOPATRA, sem gerð var hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum og 37 sjúklingar tóku þátt í, sáu engar milliverkanir á lyfjahvörf milli pertuzumabs og trastuzumab eða pertuzumabs og docetaxels. Enn fremur sáu engar vísbendingar um milliverkanir milli pertuzumabs og trastuzumab eða pertuzumabs og docetaxels í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Gögn um lyfjahvörf úr NEOSPHERE- og APHINITY-rannsóknunum staðfestu að engar milliverkanir væru til staðar.

Áhrif pertuzumabs á lyfjahvörf frumudrepani lyfjanna docetaxels, paclitaxels, gemcitabíns, capecitabíns, karbóplatíns og erlotiníbs, sem gefin voru samhliða, hafa verið metin í fimm rannsóknum. Engar vísbendingar sáu um milliverkanir á lyfjahvörf milli pertuzumab og einhverra þessara lyfja. Lyfjahvörf pertuzumabs í þessum rannsóknum voru sambærileg við það sem sást í rannsóknum á lyfinu einu sér.



## Trastuzumab

Ekki hafa verið gerðar formlegar rannsóknir á milliverkunum við önnur lyf. Ekki hafa sést neinar klínískt mikilvægar milliverkanir milli trastuzumabs og lyfja sem notuð voru samhliða í klínískum rannsóknum.

### Áhrif trastuzumabs á lyfjahvörf annarra æxlishejmjandi lyfja

Gögn um lyfjahvörf úr rannsóknunum BO15935 og M77004, sem gerðar voru á konum með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum, bentu til þess að útsetning fyrir paclitaxeli og doxorubicíni (og helstu umbrotsefnum þeirra: 6- $\alpha$  hýdroxýl-paclitaxel, POH og doxórúbicínóli, DOL) væri óbreytt í návist trastuzumabs (8 mg/kg hleðsluskammtur í bláæð og síðan 6 mg/kg í bláæð á þriggja vikna fresti eða 4 mg/kg hleðsluskammtur í bláæð og síðan 2 mg/kg í bláæð einu sinni í viku). Trastuzumab gæti þó aukið heildarútsetningu fyrir einu umbrotsefni doxórúbicíns, (7-deoxý-13 díhýdró- doxórúbicínóns, D7D). Líffræðileg virkni D7D og klínísk áhrif aukningar á þessu umbrotsefni var óþekkt.

Gögn úr JP16003-rannsókninni, sem gerð var á japönskum konum með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum, sem allar fengu sömu skammta af trastuzumabi (4 mg/kg hleðsluskammt í bláæð og 2 mg/kg í bláæð í hverri viku) og docetaxeli (60 mg/m<sup>2</sup> í bláæð), bentu til þess að samtímis gjöf trastuzumabs hefði engin áhrif á lyfjahvörf stakra skammta af docetaxeli. JP19959-rannsóknin var undirrannsókn BO18255-rannsóknarinnar (ToGA), sem gerð var á karlkyns og kvenkyns japönskum sjúklingum með langt gengið krabbamein í maga, til að rannsaka lyfjahvörf capecitabins og cisplatíns við notkun með eða án trastuzumabs. Niðurstöður þessarar hlutrannsóknar bentu til þess að útsetning fyrir líffræðilega virkum umbrotsefnum capecitabins (t.d. 5-FU) breyttist ekki við samtímis notkun cisplatíns eða samhliða notkun cisplatíns og trastuzumabs. Þéttni capecitabins var þó meiri og helmingunartími þess lengri þegar lyfið var gefið samtímis trastuzumabi. Niðurstöðurnar benda einnig til þess að lyfjahvörf cisplatíns breytist ekki við samhliða notkun capecitabins eða samhliða notkun capecitabins og trastuzumabs.

Gögn um lyfjahvörf úr H4613g/GO01305 rannsókninni hjá sjúklingum með HER2-jákvætt krabbamein sem var með meinvörpum eða staðbundið, langt gengið og óskurðtækt gáfu til kynna að trastuzumab hefði engin áhrif á lyfjahvörf carboplatíns.

### Áhrif annarra æxlishejmjandi lyfja á lyfjahvörf trastuzumabs

Við samanburð á hermílíkani fyrir þéttni trastuzumabs í sermi eftir meðferð með trastuzumabi einu sér (4 mg/kg hleðsluskammtur/2 mg/kg á viku fresti í bláæð) og mældri þéttni í sermi hjá japönskum konum með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum (JP16003-rannsóknin) sáust engar vísbendingar um áhrif samtímis gjafar docetaxels á lyfjahvörf trastuzumabs. Samanburður á niðurstöðum varðandi lyfjahvörf úr tveimur II. stigs rannsóknum (BO15935 og M77004) og einni III. stigs rannsókn (H0648g), þar sem sjúklingar fengu samtímis trastuzumab og paclitaxel, og tveimur II. stigs rannsóknum þar sem trastuzumab var gefið eitt sér (W016229 og MO16982) hjá konum með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum, bendir til þess að einstök gildi og meðalgildi fyrir lágmarkspéttni trastuzumabs í sermi væru breytileg bæði innan rannsókna og milli rannsókna, en engin skýr áhrif sáust af samtímis gjöf paclitaxels á lyfjahvörf trastuzumabs.

Samanburður á gögnum um lyfjahvörf trastuzumabs úr M77004 rannsókninni, þar sem konur með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum fengu samtímis meðferð með trastuzumabi, paclitaxeli og doxorubicíni og gögnum um lyfjahvörf trastuzumabs í rannsóknum þar sem trastuzumab var gefið eitt sér (H0649g) eða ásamt antracyklíni og cyklófosfamíði eða paclitaxeli (H0648g), benti til þess að doxórúbicín og paclitaxel hefðu engin áhrif á lyfjahvörf trastuzumabs.

Gögn um lyfjahvörf úr H4613g/GO01305 rannsókninni gáfu til kynna að carboplatín hefði engin áhrif á lyfjahvörf trastuzumabs.

Samtímis gjöf anastrózóls virtist ekki hafa áhrif á lyfjahvörf trastuzumabs.

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

### Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir

Konur á barneignaraldri skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Phesgo stendur og í 7 mánuði eftir að síðasti skammtur er gefinn.

### Meðganga

Dýrarannsóknir hafa sýnt að pertuzumab hefur eitúráhrif á æxlun. Takmörkuð gögn liggja fyrir um notkun pertuzumabs á meðgöngu.

Dýrarannsóknir hafa ekki leitt í ljós hvort trastuzumab getur haft áhrif á æxlunargetu (sjá kafla 5.3). Eftir markaðssetningu lyfsins hefur hins vegar verið greint frá tilvikum um skertan vöxt og/eða skerta virkni nýrna hjá fósturum í tengslum við legvatnsbrest, sum í tengslum við lífshættulega vanþroskun lungna hjá fósturinu, hjá þunguðum konum sem fá trastuzumab.

Samkvæmt fyrrnefndum dýrarannsóknnum og gögnum sem aflað hefur verið eftir markaðssetningu lyfsins á að forðast notkun Phesgo á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur fyrir móðurina vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fósturið. Upplýsa á konur sem verða þungaðar um hugsanleg skaðleg áhrif á fósturið. Ef þunguð kona fær Phesgo eða ef sjúklingur verður þungaður meðan hann fær Phesgo eða innan 7 mánaða eftir síðasta skammt af Phesgo er æskilegt að þverfaglegt teymi fylgist náið með honum.

### Brjóstagjöf

Þar sem manna IgG skilst út í brjóstamjólki og hugsanlegt frásog þess og skaði fyrir ungbarnið eru óþekkt, eiga konur ekki að gefa brjóst meðan á meðferð með Phesgo stendur og í a.m.k. 7 mánuði eftir að síðasti skammtur er gefinn.

### Frjósemi

#### Pertuzumab

Ekki hafa verið gerðar sérstakar rannsóknir á áhrifum pertuzumabs á frjósemi hjá dýrum. Engar aukaverkanir á æxlunarfæri karl- eða kvendýra sáust í rannsóknnum á eitúráhrifum endurtekinnna skammta af pertuzumabi í allt að sex mánuði hjá cynomolgus öpum (sjá kafla 5.3).

#### Trastuzumab

Rannsóknir á æxlun hjá cynomolgus öpum sem fengu trastuzumab sýndu engar vísbendingar um skerta frjósemi hjá kvenkyns cynomolgus öpum (sjá kafla 5.3).

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Phesgo hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8). Sjúklingum sem finna fyrir viðbrögðum sem tengjast inndælingu lyfsins eða sundli (sjá kafla 4.4) er ráðlagt að hvorki aka né nota vélar fyrir en einkennin eru horfin.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanirnar ( $\geq 30\%$ ) sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Phesgo eða pertuzumabi ásamt trastuzumabi og krabbameinslyfjum í bláæð voru hárlós, niðurgangur, ógleði, blóðleysi, þróttleysi og liðverkir.

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar ( $\geq 1\%$ ) sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Phesgo eða pertuzumabi ásamt trastuzumabi í bláæð voru daufkyrningafæð með hita, hjartabilun, hiti, daufkyrningafæð, blóðsýking með daufkyrningafæð, fækkun daufkyrninga og lungnabólga.

Í heild var öryggisnið Phesgo sambærilegt þekktu öryggisniði við gjöf pertuzumabs ásamt trastuzumabi í bláæð, en auk þess komu fram viðbrögð á stungustað (14,9% borið saman við 0,4%).

#### Tafla yfir aukaverkanir

Öryggi við notkun pertuzumabs ásamt trastuzumabi hefur verið metið hjá 3.834 sjúklingum með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein í lykilrannsóknunum CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY og FEDERICA. Það var almennt sambærilegt í öllum rannsóknunum, þó tíðni aukaverkana og hvaða aukaverkun var algengust hafi verið mismunandi eftir því hvort pertuzumab ásamt trastuzumabi var gefið með eða án samhliða gjafar æxlishefjandi lyfja.

Í töflu 2 eru aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í tengslum við gjöf pertuzumabs ásamt trastuzumabi, auk krabbameinslyfja, í neðangreindum klínískum lykilrannsóknum (n= 3.834) og eftir markaðssetningu lyfsins.

- CLEOPATRA, þar sem sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum (n=453) var gefið pertuzumab ásamt trastuzumabi og docetaxeli
- NEOSPHERE (n=309) og TRYPHAENA (n=218), þar sem sjúklingum með langt gengið en staðbundið brjóstakrabbamein og bólgu, eða brjóstakrabbamein á fyrri stigum var gefin undirbúningsmeðferð með pertuzumabi ásamt trastuzumabi og krabbameinslyfjum
- APHINITY, þar sem sjúklingum með brjóstakrabbamein á fyrri stigum (n=2.364) var gefin viðbótarmeðferð með pertuzumabi ásamt trastuzumabi og krabbameinslyfjameðferð sem innihélt taxanlyf og var ýmist byggð á antrasýklínnum eða ekki
- FEDERICA, þar sem sjúklingum með brjóstakrabbamein á fyrri stigum var gefið Phesgo (n=243) eða pertuzumab ásamt trastuzumabi í bláæð (n=247), ásamt krabbameinslyfjum

Þar sem pertuzumab er notað ásamt trastuzumabi og krabbameinslyfjum er erfitt að greina orsakasamhengi milli tiltekins lyfs og tiltekinnar aukaverkunar.

Hér fyrir neðan eru aukaverkanir taldar upp eftir MedDRA líffæraflokkum og tíðniflokkum:

- Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )
- Algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )
- Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ )
- Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ )
- Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ )
- Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Innan hvers tíðniflokks og líffæraflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 2 Samantekt aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu pertuzumab ásamt trastuzumabi í klínískum lykilrannsóknum<sup>^</sup> og eftir markaðssetningu lyfsins<sup>†</sup>**

<b>Líffæraflokkur</b>	<b>Mjög algengar</b>	<b>Algengar</b>	<b>Sjaldgæfar</b>	<b>Mjög sjaldgæfar</b>
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Nefkoksbólga	Naglgerðisbólga (paronychia) Sýking í efri hluta öndunarvegjar		
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð með hita* Daufkyrningafæð Hvítfrumnafæð Blóðleysi			
Ónæmiskerfi	Innrennslisviðbrögð <sup>°°</sup> ,*	Ofnæmi <sup>°</sup> ,* Lyfjaofnæmi <sup>°</sup> ,*	Bráðaofnæmisviðbrögð <sup>°</sup> ,*	Cýtókínlosunarheilkenni <sup>°°</sup>
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst			Æxlislýsuheilkenni <sup>†</sup>
Geðræn vandamál	Svefnleysi			
Taugakerfi	Útlægur taugakvilli Höfuðverkur Bragðtruflanir Útlægur skyntaugakvilli Sundl Náladofi			
Augu	Aukin táramyndun			
Hjarta		Vanstarfsemi vinstri slegils <sup>**</sup>	Hjartabilun <sup>**</sup>	
Æðar	Hitabot			
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti Blóðnasir Mæði		Millivefslungna-sjúkdómur Fleiðruvökvi (pleural effusion)	
Meltingarfæri	Niðurgangur Uppköst Munnbólga Ógleði Hægðatregða Meltingartruflanir Kviðverkur			
Húð og undirhúð	Hárlos Útbrot Naglakvilli Kláði Húðþurrkur			
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir Liðverkir Verkir í útlimum			
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Slímhúðarbólga Útlímabjúgur Híti Þreyta Þróttleysi Viðbrögð á stungustað <sup>°°°</sup>	Kuldahrollur Verkur Bjúgur		

<sup>^</sup> Tafla 2 sýnir uppsöfnuð gögn eftir allan meðferðartímamann í CLEOPATRA (gagnasnið þann 11. febrúar 2014; miðgildi fjölda meðferðarlotna með pertuzumabi var 24); úr undirbúningsmeðferðartímabili NEOSPHERE (miðgildi fjölda meðferðarlotna með pertuzumabi var 4, yfir alla meðferðarhópa) og TRYPHAENA (miðgildi fjölda meðferðarlotna með pertuzumabi var 3 – 6, yfir alla meðferðarhópa), úr meðferðartímabili APHINITY (miðgildi fjölda meðferðarlotna með pertuzumabi var 18) og úr meðferðartímabili FEDERICA (miðgildi fjölda meðferðarlotna með Phesgo var 7).

\* Tilkynnt hefur verið um aukaverkanir sem leiddu til dauðsfalls.

- \*\* Fyrir allan meðferðartímann í rannsóknunum fimm (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY, FEDERICA). Tíðni vanstarfsemi vinstri slegils og hjartabilunar endurspeglar þau MedDRA kjörhugtök sem tilkynnt var um í einstökum rannsóknum.
- ° Ofnæmi/bráðaofnæmisviðbrögð á við hóp hugtaka.
- °° Innrennslisviðbrögð á við hóp mismunandi hugtaka innan sama tímaglugga, skilgreind sem sérhvert tilvik altækra aukaverkana sem tilkynnt var sem ofnæmi, bráðaofnæmisviðbrögð, bráð innrennslisviðbrögð eða cýtókínlosunarheilkenni og komu fyrir meðan á innrennslis stóð eða innan 24 klukkustunda eftir að því lauk.
- °°° Hefur eingöngu sést við notkun Phesgo (tengdist gjöf lyfsins undir húð).
- † Aukaverkanir tilkynntar eftir markaðssetningu lyfsins.

## Lýsing valinna aukaverkana

### Vanstarfsemi vinstri slegils

#### *Phesgo ásamt krabbameinslyfjum*

Í lykilrannsókninni FEDERICA var tíðni hjartabilunar með einkennum (NYHA flokkur III eða IV), þar sem LVEF lækkaði um a.m.k. 10 prósentustig frá upphafsgildi og í <50%, 1,2% hjá sjúklingum sem fengu Phesgo, borið saman við 0,8% sjúklinga sem fengu pertuzumab ásamt trastuzumabi í bláæð. Af þeim sjúklingum sem fengu hjartabilun með einkennum hafði engum þeirra sem fengu meðferð með Phesgo batnað þegar gagnasöfnun lauk, en einn sjúklingur hafi hætt meðferð með Phesgo vegna hjartabilunar með einkennum. Tilkynnt var um lækkun LVEF um a.m.k. 10 prósentustig frá upphafsgildi og í <50% án einkenna eða með vægum einkennum (NYHA flokkur II) hjá 0,8% sjúklinga sem fengu Phesgo og 4% sjúklinga sem fengu pertuzumab ásamt trastuzumabi í bláæð (staðfest með annarri mælingu á LVEF) og hafði einum þeirra sjúklinga sem fengu Phesgo batnað þegar gagnasöfnun lauk og tveir sjúklingar hættu meðferð með Phesgo (sjá kafla 4.2 og 4.4).

#### *Pertuzumab í bláæð ásamt trastuzumabi og krabbameinslyfjum*

Í lykilrannsókninni CLEOPATRA var tíðni vanstarfsemi vinstri slegils meðan á rannsóknarmeðferð stóð hærrí í hópnum sem fékk lyfleysu en í hópnum sem fékk pertuzumab (8,6% borið saman við 6,6%). Tíðni vanstarfsemi vinstri slegils með einkennum var einnig lægri í hópnum sem fékk pertuzumab (1,8% í hópnum sem fékk lyfleysu, borið saman við 1,5% í hópnum sem fékk pertuzumab) (sjá kafla 4.4).

Í NEOSPHERE rannsókninni á undirbúningsmeðferð, þar sem sjúklingar fengu 4 lotur af undirbúningsmeðferð með pertuzumabi, var tíðni vanstarfsemi vinstri slegils (á heildarmeðferðartímabilinu) hærrí í hópnum sem fékk pertuzumab ásamt trastuzumabi og docetaxeli (7,5%) en í hópnum sem fékk trastuzumab og docetaxel (1,9%). Eitt tilvik vanstarfsemi vinstri slegils með einkennum kom fram í hópnum sem fékk pertuzumab ásamt trastuzumabi.

Í TRYPHAENA rannsókninni á undirbúningsmeðferð var tíðni vanstarfsemi vinstri slegils (á heildarmeðferðartímabilinu) 8,3% í hópnum sem fékk pertuzumab ásamt trastuzumabi og FEC (5-flúorúrásíl, epirúbicín, cýklófosfamíð) sem fylgt var eftir með pertuzumabi ásamt trastuzumabi og docetaxeli; 9,3% í hópnum sem fékk pertuzumab ásamt trastuzumabi og docetaxeli á eftir FEC og 6,6% í hópnum sem fékk pertuzumab ásamt TCH (docetaxel, karbóplatín og trastuzumab). Tíðni vanstarfsemi vinstri slegils með einkennum (hjartabilun) var 1,3% í hópnum sem fékk pertuzumab ásamt trastuzumabi og docetaxeli á eftir FEC (undanskilinn er einn sjúklingur sem fékk vanstarfsemi vinstri slegils með einkennum meðan á FEC-meðferð stóð en áður en hann fékk pertuzumab ásamt trastuzumabi og docetaxeli) og einnig 1,3% í hópnum sem fékk pertuzumab ásamt TCH. Enginn sjúklingur í hópnum sem fékk pertuzumab ásamt trastuzumab og FEC, sem fylgt var eftir með pertuzumabi ásamt trastuzumabi og docetaxeli fékk vanstarfsemi vinstri slegils með einkennum.

Í undirbúningsmeðferðarluta BERENICE-rannsóknarinnar var tíðni vanstarfsemi vinstri slegils með einkennum í NYHA-flokki III/IV (hjartabilun samkvæmt NCI-CTCAE v.4) 1,5% í hópnum sem fékk doxorubicín og cýklófosfamíð (AC) meðferð með styttri tíma á milli gjafa en í hefðbundinni krabbameinslyfjameðferð sem fylgt var eftir með pertuzumabi ásamt trastuzumabi og paclitaxeli, en enginn (0%) sjúklingur fékk vanstarfsemi vinstri slegils með einkennum í hópnum sem fékk FEC sem

fylgt var eftir með pertuzumabi ásamt trastuzumabi og docetaxeli. Tíðni vanstarfsemi vinstri slegils án einkenna (minnkað útfallsbrot samkvæmt NCI-CTCAE v.4) var 7% í hópnum sem fékk AC-meðferð með styttri tíma á milli gjafa en í hefðbundinni krabbameinslyfjameðferð sem fylgt var eftir með pertuzumabi ásamt trastuzumabi og paclitaxeli, en 3,5% í hópnum sem fékk FEC sem fylgt var eftir með pertuzumabi ásamt trastuzumabi og docetaxeli.

Í APHINITY-rannsókninni var tíðni hjartabilunar með einkennum (NYHA flokkur III eða IV), þar sem LVEF lækkaði um a.m.k. 10 prósentustig frá upphafsgildi og í <50%, <1% (0,6% sjúklinga sem fengu pertuzumab borið saman við 0,3% sjúklinga sem fengu lyfleysu). Af þeim sjúklingum sem fengu hjartabilun með einkennum hafði 46,7% sjúklinga sem fengu meðferð með pertuzumabi og 57,1% sjúklinga sem fengu lyfleysu batnað þegar gagnasöfnun lauk (skilgreint sem LVEF-mæling yfir 50% í tvö skipti í röð). Meirihluti tilvikanna kom fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með antrasyklíni. Tilkynt var um lækun LVEF um a.m.k. 10 prósentustig frá upphafsgildi og í <50% án einkenna eða með vægum einkennum (NYHA flokkur II) hjá 2,7% sjúklinga sem fengu pertuzumab og 2,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu, og af þeim hafði 79,7% sjúklinga sem fengu meðferð með pertuzumabi og 80,6% sjúklinga sem fengu lyfleysu batnað þegar gagnasöfnun lauk.

#### Viðbrögð sem tengjast inndælingu/innrennsli

##### *Phesgo ásamt krabbameinslyfjum*

Í lykilrannsókninni FEDERICA voru viðbrögð sem tengdust inndælingu/innrennsli skilgreind sem sérhver altæk viðbrögð sem tilkynt var um innan 24 klukkustunda eftir að gjöf Phesgo eða pertuzumabs í bláæð ásamt trastuzumabi lauk (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Tilkynt var um viðbrögð sem tengdust inndælingu hjá 0,8% sjúklinga sem fengu meðferð með Phesgo og innrennslistengd viðbrögð hjá 10,7% sjúklinga sem fengu meðferð með pertuzumabi ásamt trastuzumabi í bláæð. Flest altæk viðbrögð sem tengdust inndælingu/innrennsli sem sáust við gjöf Phesgo eða pertuzumabs ásamt trastuzumabi í bláæð voru kuldaþrollur, hiti eða uppköst.

Tilkynt var um viðbrögð sem tengdust inndælingu, skilgreind sem sérhver staðbundin viðbrögð sem tilkynt var um innan 24 klukkustunda eftir að gjöf Phesgo lauk, hjá 14,9% sjúklinga sem fengu meðferð með Phesgo og voru þau öll af alvarleikastigi 1 eða 2. Flest staðbundin viðbrögð á stungustað sem sáust við gjöf Phesgo voru verkur eða roði á stungustað.

##### *Pertuzumab í bláæð ásamt trastuzumabi og krabbameinslyfjum*

Í lykilrannsóknunum voru viðbrögð tengd lyfjagjöf skilgreind sem sérhvert tilvik sem tilkynt var sem ofnæmi, bráðaofnæmisviðbrögð, bráð innrennslisviðbrögð eða cýtókínlosunarheilkenni og komu fyrir meðan á innrennsli stóð eða sama dag og innrennsli var gefið. Í lykilrannsókninni CLEOPATRA var upphafsskammtur af pertuzumabi gefinn degi fyrir en trastuzumab og docetaxel til að hægt væri að fylgjast með viðbrögðum sem tengdust pertuzumabi. Heildartíðni innrennslisviðbragða á fyrsta degi, þegar aðeins pertuzumab var gefið, var 9,8% hjá hópnum sem fékk lyfleysu og 13,2% hjá hópnum sem fékk pertuzumab og voru flest innrennslisviðbrögð væg eða miðlungi alvarleg. Algengustu innrennslisviðbrögð ( $\geq 1,0\%$ ) hjá hópnum sem fékk pertuzumab voru hiti, kuldaþrollur, þreyta, höfuðverkur, þróttleysi, ofnæmi og uppköst.

Í annarri meðferðarlotu, þegar öll lyfin voru gefin á sama degi, voru algengustu innrennslisviðbrögð hjá hópnum sem fékk pertuzumab ( $\geq 1,0\%$ ) þreyta, lyfjaofnæmi, bragðtruflanir, ofnæmi, vöðvaverkir og uppköst (sjá kafla 4.4).

Í rannsóknum á undirbúningsmeðferð og viðbótarmeðferð var pertuzumab gefið á sama degi og önnur rannsóknarlyf. Innrennslisviðbrögð komu fram hjá 18,6%-25,0% sjúklinga á fyrsta degi sem pertuzumab var gefið (ásamt trastuzumabi og krabbameinslyfjum). Eðli og alvarleiki tilvika voru svipuð og sáust í CLEOPATRA rannsókninni og var meirihluti viðbragðanna vægur eða miðlungi alvarlegur.

## Ofnæmisviðbrögð/bráðaofnæmi

### *Phesgo ásamt krabbameinslyfjum*

Í lykilrannsókninni FEDERICA var heildartíðni tilkynnta tilvika ofnæmis/bráðaofnæmis, sem tengdust meðferð sem beindist að HER2, 1,6% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Phesgo en 1,2% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með pertuzumabi ásamt trastuzumabi í bláæð og voru engin þessara tilvika af alvarleikastigi 3 eða 4 samkvæmt NCI-CTCAE v.4 (sjá kafla 4.4). Einn sjúklingur fékk ofnæmis-/bráðaofnæmisviðbrögð meðan á gjöf Phesgo stóð eða strax á eftir, í fyrstu meðferðarloftunni og leiddi það til þess að hann hætti meðferðinni (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### *Pertuzumab í bláæð ásamt trastuzumabi og krabbameinslyfjum*

Í lykilrannsókninni CLEOPATRA á brjóstakrabbameini með meinvörpum, var heildartíðni ofnæmis/bráðaofnæmis sem rannsakendur tilkynntu um yfir allt meðferðartímabilið 9,3% hjá hópnum sem fékk lyfleysu og 11,3% hjá hópnum sem fékk pertuzumab, en af þeim voru 2,5% hjá hópnum sem fékk lyfleysu og 2,0% hjá hópnum sem fékk pertuzumab á stigi 3-4 samkvæmt NCI-CTCAE. Alls fengu 2 sjúklingar í hópnum sem fékk lyfleysu og 4 sjúklingar í hópnum sem fékk pertuzumab aukaverkanir sem rannsakendur lýstu sem bráðaofnæmi (sjá kafla 4.4).

Í heildina var meirihluti ofnæmisviðbragða vægur eða miðlungi alvarlegur og batnaði við meðferð. Á grundvelli breytinga sem gerðar voru á rannsóknarmeðferðinni var talið að flestar aukaverkanir stöfuðu af innrennsli docetaxels.

Í rannsóknunum á undirbúningsmeðferð og viðbótarmeðferð voru tilvik ofnæmis/bráðaofnæmis svipuð og sáust í CLEOPATRA rannsókninni. Í NEOSPHERE rannsókninni fengu tveir sjúklingar í hópnum sem fékk pertuzumab ásamt docetaxeli bráðaofnæmi. Í bæði TRYPHAENA og APHINITY rannsóknunum var heildartíðni ofnæmis/bráðaofnæmis hæst í hópnum sem fékk pertuzumab ásamt TCH (13,2% og 7,6%, í þeirri röð) og voru 2,6% og 1,3% tilvika, í þeirri röð, af stigi 3-4 samkvæmt NCI-CTCAE.

## Daufkyrningafæð með hita

### *Phesgo ásamt krabbameinslyfjum*

Í lykilrannsókninni FEDERICA kom daufkyrningafæð með hita fram hjá 6,5% sjúklinga sem fengu meðferð með Phesgo og 5,6% sjúklinga sem fengu meðferð með pertuzumabi ásamt trastuzumabi í bláæð.

Eins og í lykilrannsóknunum á gjöf pertuzumabs ásamt trastuzumabi í bláæð sást hærri tíðni daufkyrningafæðar með hita hjá asískum sjúklingum sem fengu pertuzumab ásamt trastuzumabi í bláæð (13,0%), eins var tíðni daufkyrningafæðar með hita hærri hjá asískum sjúklingum sem fengu meðferð með Phesgo (13,7%).

### *Pertuzumab í bláæð ásamt trastuzumabi og krabbameinslyfjum*

Í lykilrannsókninni CLEOPATRA kom hvítfrumnafæð a.m.k. einu sinni fram hjá meirihluta sjúklinga í báðum meðferðarhópum (63,0% sjúklinga í hópnum sem fékk pertuzumab og 58,3% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu), og var um daufkyrningafæð að ræða í meirihluta tilfella (sjá kafla 4.4). Daufkyrningafæð með hita kom fram hjá 13,7% sjúklinga sem fengu pertuzumab og 7,6% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Í báðum meðferðarhópum var hlutfall sjúklinga sem fékk daufkyrningafæð með hita hæst við fyrstu meðferðarloftu og lækkaði síðan jafnt og þétt. Hærri tíðni daufkyrningafæðar með hita sást hjá asískum sjúklingum í báðum meðferðarhópum, borið saman við sjúklinga af öðrum kynþáttum og frá öðrum heimshlutum. Meðal asískra sjúklinga var tíðni daufkyrningafæðar með hita hærri hjá hópnum sem fékk pertuzumab (25,8%) en hjá hópnum sem fékk lyfleysu (11,3%).

Í NEOSPHERE rannsókninni fengu 8,4% sjúklinga í undirbúningsmeðferð með pertuzumabi,

trastuzumabi og docetaxeli daufkyrningafæð með hita í samburði við 7,5% sjúklinga sem fengu trastuzumab og docetaxel. Í TRYPHAENA rannsókninni kom daufkyrningafæð með hita fram hjá 17,1% sjúklinga sem fengu undirbúningsmeðferð með pertuzumabi og TCH og hjá 9,3% sjúklinga sem fengu undirbúningsmeðferð með pertuzumabi, trastuzumabi og docetaxeli eftir FEC meðferð. Í TRYPHAENA var tíðni daufkyrningafæðar með hita hærri hjá sjúklingum sem fengu sex meðferðarlotur af pertuzumabi í samanburði við sjúklinga sem fengu þrjár meðferðarlotur af pertuzumabi, óháð því hvaða krabbameinslyfjameðferð var gefin. Líkt og í CLEOPATRA rannsókninni kom fram hærri tíðni daufkyrningafæðar og daufkyrningafæðar með hita hjá sjúklingum af asískum uppruna í samanburði við aðra sjúklinga í báðum rannsóknunum á undirbúningsmeðferð. Í NEOSPHERE fengu 8,3% asískra sjúklinga sem fengu pertuzumab, trastuzumab og docetaxel sem undirbúningsmeðferð, daufkyrningafæð með hita, borið saman við 4% asískra sjúklinga sem fengu trastuzumab og docetaxel sem undirbúningsmeðferð.

Í APHINITY-rannsókninni kom daufkyrningafæð með hita fram hjá 12,1% sjúklinga sem fengu meðferð með pertuzumabi og 11,1% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Eins og í CLEOPATRA, TRYPHAENA og NEOSPHERE rannsóknunum sást hærri tíðni daufkyrningafæðar með hita hjá sjúklingum af asískum uppruna sem fengu meðferð með pertuzumabi, borið saman við sjúklinga af öðrum kynþáttum í APHINITY rannsókninni (15,9% sjúklinga sem fengu meðferð með pertuzumabi og 9,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu).

### Niðurgangur

#### *Phesgo ásamt krabbameinslyfjum*

Í lykilrannsókninni FEDERICA kom niðurgangur fram hjá 61,7% sjúklinga sem fengu meðferð með Phesgo og 59,1% sjúklinga sem fengu meðferð með pertuzumabi ásamt trastuzumabi í bláæð. Tilkynt var um  $\geq 3$ . stigs niðurgang hjá 7,3% sjúklinga sem fengu Phesgo, borið saman við 5,2% sjúklinga sem fengu pertuzumab ásamt trastuzumabi í bláæð. Meirihluti tilkynnta tilvika var af alvarleikastigi 1 eða 2. Hæsta tíðni niðurgangs (af öllum alvarleikastigum) var tilkynt á tímabilinu þegar sjúklingar fengu marksækna (targeted) meðferð ásamt krabbameinslyfjameðferð sem innihélt taxanlyf (57,7% sjúklinga sem fengu Phesgo, borið saman við 53,6% sjúklinga sem fengu pertuzumab ásamt trastuzumabi í bláæð) (sjá kafla 4.4).

#### *Pertuzumab í bláæð ásamt trastuzumabi og krabbameinslyfjum*

Í lykilrannsókninni CLEOPATRA á brjóstakrabbameini með meinvörpum kom niðurgangur fram hjá 68,4% sjúklinga sem fengu pertuzumab og 48,7% sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4). Flest tilvik voru væg til miðlungi alvarleg og komu fram við nokkrar fyrstu meðferðarloturnar. Tíðni niðurgangs á stigi 3-4 samkvæmt NCI-CTCAE var 9,3% hjá sjúklingum sem fengu pertuzumab, borið saman við 5,1% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Miðgildi lengdar lengstu sjúkdómslotu var 18 dagar hjá sjúklingum sem fengu pertuzumab og 8 dagar hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Niðurgangur svaraði vel fyrirbyggjandi meðferð með stemmandi lyfjum.

Í NEOSPHERE rannsókninni kom niðurgangur fram hjá 45,8% sjúklinga sem fengu undirbúningsmeðferð með pertuzumabi, trastuzumabi og docetaxeli samanborið við 33,6% sjúklinga sem fengu trastuzumab og docetaxel. Í TRYPHAENA rannsókninni kom niðurgangur fram hjá 72,3% sjúklinga sem fengu undirbúningsmeðferð með pertuzumabi og TCH og hjá 61,4% sjúklinga sem fengu pertuzumab, trastuzumab og docetaxel sem undirbúningsmeðferð eftir meðferð með FEC. Í báðum rannsóknum voru flestar aukaverkanirnar vægar eða miðlungi alvarlegar.

Í APHINITY-rannsókninni var tilkynt um niðurgang með hærri tíðni hjá sjúklingum sem fengu meðferð með pertuzumabi (71,2%) en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (45,2%). Tilkynt var um  $\geq 3$ . stigs niðurgang hjá 9,8% sjúklinga sem fengu pertuzumab, borið saman við 3,7% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Meirihluti tilkynnta tilvika var af alvarleikastigi 1 eða 2. Hæsta tíðni niðurgangs (af öllum alvarleikastigum) var tilkynt á tímabilinu þegar sjúklingar fengu marksækna (targeted) meðferð ásamt krabbameinslyfjameðferð sem innihélt taxanlyf (61,4% sjúklinga sem fengu pertuzumab, borið saman við 33,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu). Tíðni niðurgangs var miklu minni



eftir að meðferð með krabbameinslyfjum lauk og kom hann fram hjá 18,1% sjúklinga sem fengu pertuzumab, borið saman við 9,2% sjúklinga sem fengu lyfleysu, á tímabilinu með marksækinni (targeted) meðferð eftir að krabbameinslyfjameðferð lauk.

### Útbrot

#### *Phesgo ásamt krabbameinslyfjum*

Í lykilrannsókninni FEDERICA komu útbrot fram hjá 18,1% sjúklinga sem fengu meðferð með Phesgo og 21,8% sjúklinga sem fengu meðferð með pertuzumabi ásamt trastuzumabi í bláæð. Meirihluti tilvika útbrot var af alvarleikastigi 1 eða 2.

#### *Pertuzumab í bláæð ásamt trastuzumabi og krabbameinslyfjum*

Í lykilrannsókninni CLEOPATRA á brjóstakrabbameini með meinvörpum komu útbrot fram hjá 51,7% sjúklinga sem fengu pertuzumab, borið saman við 38,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Flest tilvik voru á alvarleikastigi 1 eða 2, komu fram við tvær fyrstu meðferðarloturnar og svöruðu hefðbundinni meðferð, svo sem útvortis meðferð eða meðferð til inntöku við þrymlabólum.

Í NEOSPHERE rannsókninni komu útbrot fram hjá 40,2% sjúklinga sem fengu undirbúningsmeðferð með pertuzumabi, trastuzumabi og docetaxeli samanborið við 29,0% sjúklinga sem fengu trastuzumab og docetaxel. Í TRYPHAENA rannsókninni komu útbrot fram hjá 36,8% sjúklinga sem fengu undirbúningsmeðferð með pertuzumabi og TCH og hjá 20,0% sjúklinga sem fengu undirbúningsmeðferð með pertuzumabi, trastuzumabi og docetaxeli eftir meðferð með FEC. Tíðni útbrot var hærrí hjá sjúklingum sem fengu sex meðferðarlotur af pertuzumabi í samanburði við sjúklinga sem fengu þrjár meðferðarlotur af pertuzumabi, óháð því hvaða lyfjameðferð var gefin.

Í APHINITY rannsókninni komu útbrot fram hjá 25,8% sjúklinga sem fengu pertuzumab, borið saman við 20,3% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Meirihluti tilvika útbrot var af alvarleikastigi 1 eða 2.

### Frávik í rannsóknaniðurstöðum

#### *Phesgo ásamt krabbameinslyfjum*

Í lykilrannsókninni FEDERICA var tíðni daufkyrningafæðar af alvarleikastigi 3-4 samkvæmt NCI-CTCAE v.4 svipuð í báðum meðferðarhópnum (14,5% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Phesgo og 13,9% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með pertuzumabi og trastuzumabi í bláæð).

#### *Pertuzumab í bláæð ásamt trastuzumabi og krabbameinslyfjum*

Í lykilrannsókninni CLEOPATRA á brjóstakrabbameini með meinvörpum var tíðni daufkyrningafæðar á stigi 3-4 samkvæmt NCI-CTCAE v.3 sú sama í báðum meðferðarhópnum (86,3% hjá hópnum sem fékk pertuzumab og 86,6% hjá hópnum sem fékk lyfleysu, þar af voru 60,7% hjá hópnum sem fékk pertuzumab og 64,8% hjá hópnum sem fékk lyfleysu með daufkyrningafæð á stigi 4).

Í NEOSPHERE rannsókninni var tíðni daufkyrningafæðar NCI-CTCAE v.3 af gráðu 3-4 74,5% hjá sjúklingum sem fengu undirbúningsmeðferð með pertuzumabi, trastuzumabi og docetaxeli samanborið við 84,5% hjá sjúklingum sem fengu trastuzumab og docetaxel, þar með talið 50,9% og 60,2% daufkyrningafæð af gráðu 4 fyrir hvora meðferð um sig. Í TRYPHAENA rannsókninni var tíðni daufkyrningafæðar NCI-CTCAE v.3 af gráðu 3-4 85,3% hjá sjúklingum sem fengu undirbúningsmeðferð með pertuzumabi og TCH og 77,0% hjá sjúklingum sem fengu undirbúningsmeðferð með pertuzumabi, trastuzumabi og docetaxeli eftir meðferð með FEC, þar með talið 66,7% og 59,5% daufkyrningafæð af gráðu 4 fyrir hvora meðferð um sig.

Í APHINITY rannsókninni var tíðni daufkyrningafæðar af alvarleikastigi 3-4 samkvæmt viðmiðum NCI-CTCAE v.4 40,6% hjá sjúklingum sem fengu pertuzumab, trastuzumab og krabbameinslyfjameðferð, borið saman við 39,1% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu, trastuzumab og krabbameinslyfjameðferð, þ.m.t. 28,3% og 26,5% sem fengu 4. stigs daufkyrningafæð, í þeirri röð.

#### Mótefnamyndun

Eins og við á um öll prótein sem notuð eru í lækningaskyni er hugsanlegt að ónæmissvörun verði gegn pertuzumabi og trastuzumabi hjá sjúklingum sem fá meðferð með Phesgo.

Í FEDERICA-rannsókninni var tíðni mótefna gegn pertuzumabi sem komu fram við meðferðina 6,1% (15/245), en tíðni mótefna gegn trastuzumabi sem komu fram við meðferðina var 0,4% (1/245), hjá sjúklingum sem fengu pertuzumab ásamt trastuzumabi í bláæð. Meðal sjúklinga sem greindust með mótefni gegn pertuzumabi greindust hlutleysandi mótefni gegn pertuzumabi hjá tveimur sjúklingum.

Tíðni mótefna gegn pertuzumabi á einhverjum tíma (þ.m.t. við upphaf meðferðarinnar) var 10,3% (26/252) og tíðni mótefna gegn trastuzumabi á einhverjum tíma (þ.m.t. við upphaf meðferðarinnar) var 1,2% (3/252), hjá sjúklingum sem fengu pertuzumab ásamt trastuzumabi í bláæð. Meðal þessara sjúklinga greindust hlutleysandi mótefni gegn pertuzumabi hjá þremur sjúklingum.

Tíðni mótefna sem komu fram við meðferðina var 8,3% (20/241) gegn pertuzumabi, 1,7% (4/241) gegn trastuzumabi og 3,8% (9/238) gegn vorhýalúronidasa alfa, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Phesgo. Meðal þessara sjúklinga greindust hlutleysandi mótefni gegn pertuzumabi hjá tveimur sjúklingum og hlutleysandi mótefni gegn trastuzumabi hjá einum sjúklingi.

Tíðni mótefna gegn pertuzumabi, trastuzumabi og vorhýalúronidasa alfa á einhverjum tíma (þ.m.t. við upphaf meðferðarinnar) var 12,1% (30/248), 3,2% (8/248) og 9% (22/245), í þeirri röð, hjá sjúklingum sem fengu Phesgo. Meðal þessara sjúklinga greindust hlutleysandi mótefni gegn pertuzumabi hjá þremur sjúklingum, hlutleysandi mótefni gegn trastuzumabi hjá einum sjúklingi og hlutleysandi mótefni gegn vorhýalúronidasa alfa hjá einum sjúklingi.

Klínísk þýðing myndunar mótefna gegn pertuzumabi, trastuzumabi eða vorhýalúronidasa alfa eftir meðferð með Phesgo er ekki þekkt.

#### Skipt úr meðferð með pertuzumabi og trastuzumabi í bláæð yfir í meðferð með Phesgo (eða öfugt)

Í MO40628-rannsókninni var rannsakað öryggi við skiptingu úr meðferð með pertuzumabi og trastuzumabi í bláæð yfir í meðferð með Phesgo undir húð (hópur A), eða öfugt (hópur B), með það að aðalmarkmiði að meta hvort sjúklingar kysu frekar að fá Phesgo (sjá lýsingu á uppsetningu rannsóknarinnar í kafla 5.1).

Meðal sjúklinga í hóp A var tíðni aukaverkana í lotum 1-3 (meðferð í bláæð) 77,5% (62/80 sjúklingum) en í lotum 4-6 (meðferð undir húð) var hún 72,5% (58/80 sjúklingum). Meðal sjúklinga í hóp B var tíðni aukaverkana í lotum 1-3 (meðferð undir húð) 77,5% (62/80 sjúklingum) en í lotum 4-6 (meðferð í bláæð) var hún 63,8% (51/80 sjúklingum), einkum vegna meiri tíðni staðbundinna viðbragða á stungustað (allar 1. eða 2. stigs) meðan á gjöf Phesgo stóð. Áður en skipt var um meðferð (lotur 1-3) var tíðni alvarlegra aukaverkana, 3. stigs aukaverkana og stöðvunar meðferðar vegna aukaverkana lág (<6%) og svipuð tíðninni eftir að skipt var um meðferð (lotur 4-6).

Ekki var tilkynnt um neinar 4. eða 5. stigs aukaverkanir.

#### Aldraðir sjúklingar

Enginn heildarmunur sást á öryggi Phesgo í FEDERICA-rannsókninni milli sjúklinga  $\geq 65$  ára og sjúklinga  $< 65$  ára.

Í lykilrannsóknum á pertuzumabi, þar sem pertuzumab var gefið ásamt trastuzumabi í bláæð, var tíðni minnkaðrar matarlystar, blóðleysis, þyngdarminnkunar, þróttleysis, bragðtruflana, útlægs taugakvilla, blóðmagnesiumlækkunar og niðurgangs hins vegar  $\geq 5\%$  meiri hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára ( $n = 418$ ) en hjá sjúklingum  $< 65$  ára ( $n = 2.926$ ).

Takmörkuð gögn liggja fyrir úr klínískum rannsóknum á sjúklingum  $> 75$  ára sem fengu Phesgo eða pertuzumab ásamt trastuzumabi í bláæð. Gögn sem aflað hefur verið eftir markaðssetningu lyfsins sýna engan mun á öryggi pertuzumabs sem gefið er ásamt trastuzumab milli sjúklinga  $\geq 65$  ára og sjúklinga  $< 65$  ára.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Stærstu skammtar af Phesgo sem hafa verið prófaðir eru 1200 mg af pertuzumabi/600 mg af trastuzumabi. Ef til ofskömmunar kemur verður að fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna aukaverkana og veita viðeigandi meðferð samkvæmt einkennum.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, einstofna mótefni, ATC-flokkur: L01XY02.

#### Verkunarháttur

Phesgo inniheldur pertuzumab og trastuzumab, sem veita lækningalega verkun lyfsins, ásamt vorhýalúrónidasa alfa, sem er ensím sem notað er til að auka dreifingu og frásog lyfja sem þáð inniheldur við gjöf undir húð.

Pertuzumab og trastuzumab eru mannaaðlöguð einstofna mótefni af tegund IgG1, framleidd með raðbrigðærfdátækni, sem binst viðtaka 2 fyrir þekjufrumuvaxtarþátt hjá mönnum (human epidermal growth factor receptor 2, HER2). Bæði efnin bindast mismunandi undirsvæðum HER2 án samkeppni við hvort annað og hamla boðum frá HER2 á mismunandi hátt:

- Pertuzumab binst sértækt við utanfrumu samtengingarsvæði (dimerization domain) (undirsvæði II) af HER2 og blokkar þannig markefnisháða (ligand-dependent) samtengingu HER2 við aðrar sameindir úr HER-fjölskyldunni, þ.m.t. viðtaka fyrir þekjufrumuvaxtarþátt (epidermal growth factor receptor, EGFR), HER3 og HER4. Afleiðing af þessu er að pertuzumab hamlar markefnisvirkjuðum (ligand-initiated) boðskiptum sem miðlað er af tveimur megin boðskiptakerfum innan frumunar, mítógen-virkjuðum prótein kínasa (MAP-kínasa), sem getur leitt til stöðvunar á frumuvexti, og fosfóinosítíð 3-kínasa (PI3-kínasa), sem getur leitt til stýrðs frumudauða.
- Trastuzumab binst við undirsvæði IV á utanfrumusvæði HER2 próteinsins og hindrar markefnisóháða (ligand independent) HER2-miðlaða frumufjölgun og lifunarboð (survival signals) í krabbameinsfrumum í mönnum sem yfirtjá HER2.

Auk þess miðla bæði efnin mótefnaháðu frumumiðluðu frumudrápi (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). ADCC sem miðlað er af bæði pertuzumabi og trastuzumabi beinist einkum að krabbameinsfrumum sem yfirtjá HER2, en í minna mæli að krabbameinsfrumum sem ekki yfirtjá HER2 *in vitro*.

## Verkun og öryggi

Í þessum kafla er lýst klínískri reynslu af Phesgo, sem er samsett lyf sem inniheldur fasta skammta af pertuzumabi og trastuzumabi, og af gjöf pertuzumabs ásamt trastuzumabi í bláæð hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein á fyrri stigum eða með meinvörpum, með yfirtjáningu HER2.

### Klínísk reynsla af Phesgo hjá sjúklingum með HER2 jákvætt brjóstakrabbamein á fyrri stigum

Klínísk reynsla af Phesgo byggist á gögnum úr III. stigs klínískri rannsókn (FEDERICA WO40324) og II. stigs klínískri rannsókn (PHRANCESCA MO40628) hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein á fyrri stigum með yfirtjáningu HER2. Yfirtjáning HER2 var ákvörðuð á miðlægri rannsóknarstofu og skilgreind sem stig 3+ við mótefnavefjalitun (IHC) eða kjarnsýrupörunar (ISH) mögnunarhlutfall  $\geq 2,0$  í rannsókninni sem lýst er hér fyrir neðan.

### **FEDERICA (WO40324)**

FEDERICA er opin, fjölsetra, slembiröðuð rannsókn sem gerð er hjá 500 sjúklingum með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein á fyrri stigum sem var skurðtækt eða staðbundið og langt gengið (þ.m.t. æxli með bólgu) þar sem æxlið var  $>2$  cm að stærð eða með sjúkdóm í eitlum, og fengu þeir meðferðina sem undirbúningsmeðferð (neoadjuvant) eða viðbótarmeðferð (adjuvant). Sjúklingum var slembiraðað til að fá 8 lotur af undirbúningsmeðferð þar sem þeir fengu 4 lotur af annað hvort Phesgo eða pertuzumabi ásamt trastuzumabi í bláæð samhliða lotum 5-8. Rannsakendur völdu aðra hvora eftirtalinnna undirbúningsmeðferða fyrir hvern sjúkling:

- 4 lotur af doxorúbicíni ( $60 \text{ mg/m}^2$ ) og cýklófosfamíði ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) á 2 vikna fresti og síðan paclitaxel ( $80 \text{ mg/m}^2$ ) vikulega í 12 vikur
- 4 lotur af doxorúbicíni ( $60 \text{ mg/m}^2$ ) og cýklófosfamíði ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) á 3 vikna fresti og síðan 4 lotur af docetaxeli ( $75 \text{ mg/m}^2$  í fyrstu lotu og síðan  $100 \text{ mg/m}^2$  í síðari lotum, að ákvörðun rannsakandans) á 3 vikna fresti

Eftir skurðaðgerð héldu sjúklingar áfram meðferð með Phesgo eða pertuzumabi ásamt trastuzumabi í bláæð eins og þeir höfðu fengið fyrir skurðaðgerðina, í 14 lotur til viðbótar, til að ljúka alls 18 lotum af meðferð sem beindist gegn HER2. Sjúklingar fengu einnig viðbótargeislameðferð og hormónameðferð samkvæmt venjum á hverjum stað. Meðan á viðbótarmeðferðinni stóð var leyfilegt að skipta á gjöf trastuzumabs í bláæð og gjöf trastuzumabs undir húð, að ákvörðun rannsakandans. Meðferð sem beindist gegn HER2 var gefin á 3 vikna fresti samkvæmt töflu 3, sem hér segir:

**Tafla 3: Skömmtun og gjöf Phesgo, pertuzumabs í bláæð, trastuzumabs í bláæð og trastuzumabs undir húð**

Lyf	Lyfjagjöf	Skammtur	
		Hleðsluskammtur	Viðhaldsskammtur
Phesgo	Inndæling undir húð	1200 mg/600 mg	600 mg/600 mg
Pertuzumab	Innrennsli í bláæð	840 mg	420 mg
Trastuzumab	Innrennsli í bláæð	8 mg/kg	6 mg/kg
Trastuzumab	Inndæling undir húð	600 mg	

FEDERICA-rannsóknin var hönnuð til að sýna fram á að lággildi ( $C_{\text{trough}}$ ) pertuzumabs í sermi í meðferðarlotu 7 (þ.e. fyrir skammt í meðferðarlotu 8) væri ekki lægra við meðferð með Phesgo en við meðferð með pertuzumabi í bláæð (aðalendapunktur). Viðbótar aukaendapunktur voru að lággildi trastuzumabs í sermi í meðferðarlotu 7 væri ekki lægra við meðferð með Phesgo en við meðferð með trastuzumabi í bláæð, verkun (alger meinafræðileg svörun (total pathological Complete Response, tpCR) að mati rannsakanda) og niðurstöður varðandi öryggi. Lýðfræðilegar breytur voru sambærilegar í báðum meðferðarhópunum og var miðgildi aldurs sjúklunga sem fengu meðferð í rannsókninni 51 ár. Meirihluti sjúklunga var með hormónaviðtakajákvæðan sjúkdóm (61,2%), sjúkdóm í eitlum (57,6%) og af hvítum kynstofni (65,8%).

Varðandi það hvort Phesgo sé ekki lakari kostur með tilliti til þeirrar útsetningar fyrir pertuzumabi og trastuzumabi sem það veitir er vísað í kafla 5.2. Sjá kafla 4.8 varðandi samanburð á öryggisniði.

Greining á aukaendapunkti fyrir verkun, algæri meinafræðilegri svörun (að mati rannsakanda), sem skilgreind er sem enginn ífarandi sjúkdómur í brjósti eða holhönd (ypT0/is, ypN0) er sýnd í töflu 4.

**Tafla 4: Samantekt á algæri meinafræðilegri svörun (total pathological Complete Response, tpCR)**

	Phesgo (n = 248)	Pertuzumab + trastuzumab í bláæð (n=252)
tpCR (ypT0/is, ypN0)	148 (59,7 %)	150 (59,5 %)
Nákvæm 95% öryggismörk fyrir tíðni tpCR <sup>1</sup>	(53,28; 65,84)	(53,18; 65,64)
Munur á tíðni tpCR (hópur sem fékk lyf undir húð mínus hópur sem fékk lyf í æð)	0,15	
95% öryggismörk fyrir mun á tíðni tpCR <sup>2</sup>	-8,67 til 8,97	

<sup>1</sup> Öryggismörk fyrir eins sýnis tvíliðugreiningu (one sample binomial) með aðferð Pearson-Clopper

<sup>2</sup> Samfelluleiðrétting (continuity correction) Anderson og Hauck var notuð við þessa útreikninga

#### PHRANCESCA (MO40628)

Í MO40628-rannsókninni var rannsakað öryggi við skiptingu úr meðferð með pertuzumabi og trastuzumabi í bláæð yfir í meðferð með Phesgo undir húð eða öfugt (sjá kafla 4.8) með það að aðalmarkmiði að meta hvort sjúklingar kysu frekar að fá lyf í bláæð eða undir húð: 85% sjúklinga kysu frekar að fá lyf undir húð en 13,8% kysu frekar að fá lyf í bláæð og 1,2% gerðu ekki upp á milli aðferða við gjöf lyfsins. Alls voru 160 sjúklingar teknir inn í rannsóknina, sem var með 2 hópum þar sem meðferðum var víxlað: 80 sjúklingum var slembiraðað í hóp A (3 meðferðarlotur af pertuzumabi og trastuzumabi í bláæð og síðan 3 meðferðarlotur af Phesgo) og 80 sjúklingum var slembiraðað í hóp B (3 meðferðarlotur af Phesgo og síðan 3 meðferðarlotur af pertuzumabi og trastuzumabi í bláæð). Við frumgreiningu var miðgildi lengdar útsetningar fyrir pertuzumabi og trastuzumabi sem viðbótarmeðferð (bæði í bláæð og undir húð) 11 meðferðarlotur (á bilinu 6 til 15).

#### Klínísk reynsla af gjöf pertuzumabs ásamt trastuzumabi í bláæð hjá sjúklingum með HER2-íákvætt brjóstakrabbamein

Klínísk reynsla af gjöf pertuzumabs ásamt trastuzumabi í bláæð byggist á gögnum úr tveimur slembiröðuðum II. stigs rannsóknum á slíkri meðferð sem undirbúningsmeðferð við brjóstakrabbameini á fyrri stigum (önnur þeirra var samanburðarrannsókn), II. stigs rannsókn án slembiröðunar á slíkri meðferð sem undirbúningsmeðferð, slembiraðaðri III. stigs rannsókn á slíkri meðferð sem viðbótarmeðferð og slembiraðaðri III. stigs rannsókn og II. stigs rannsókn þar sem allir fengu sömu meðferð við brjóstakrabbamein með meinvörpum. Yfirtjáning HER2 var ákvörðuð á miðlægri rannsóknarstofu og skilgreind sem stig 3+ við mótefnavefjalitun (IHC) eða kjarnsýrupörunar (ISH) mögnunarhlutfall  $\geq 2,0$  í rannsóknunum sem lýst er hér fyrir neðan.

#### *Brjóstakrabbamein á fyrri stigum*

#### Undirbúningsmeðferð

Þegar undirbúningsmeðferð (neoadjuvant) er veitt eru langt gengið og staðbundið brjóstakrabbamein og brjóstakrabbamein með bólgu talin fela í sér mikla áhættu, óháð hormónaviðtakastöðu. Við áhættumat á brjóstakrabbameini á fyrri stigum á að taka stærð og stig æxlis, hormónaviðtakastöðu og meinvörp í eitlum með í reikninginn við áhættumat.

Ábendingin undirbúningsmeðferð við brjóstakrabbameini byggist á því að sýnt hefur verið fram á bætta tíðni algerrar meinafræðilegrar svörunar (pathological complete response rate) og tilhneigingu til bættrar lifunar án sjúkdóms, þó ávinningur varðandi langtímaárangur, svo sem heildarlifun eða lifun án sjúkdóms, hafi hvorki verið staðfestur né mældur nákvæmlega.

### NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE var fjölsetra, fjölþjóðleg, slembiröðuð II. stigs samanburðarrannsókn á pertuzumabi, sem gerð var á 417 sjúklingum með nýgreint, snemmkomið brjóstakrabbamein með bólgu eða langt gengið staðbundið HER2-jákvætt brjóstakrabbamein með bólgu (T2-4d; frumæxli >2 cm í þvermál) og sem ekki höfðu áður fengið meðferð með trastuzumabi, krabbameinslyfjum eða geislameðferð. Sjúklingar með meinvörp, krabbamein í báðum brjóstum, klínískt mikilvæga áhættuþætti fyrir hjarta (sjá kafla 4.4) eða útfallsbrot vinstra slegils <55% tóku ekki þátt. Meirihluti sjúklinga var yngri en 65 ára.

Sjúklingum var slembiraðað til að fá 4 lotur af einhverri eftirtalinna undirbúningsmeðferða fyrir skurðaðgerð:

- Trastuzumab ásamt docetaxeli
- Pertuzumab ásamt trastuzumab og docetaxeli
- Pertuzumab ásamt trastuzumabi
- Pertuzumab ásamt docetaxeli.

Slembiröðun var lagskipt eftir tegund brjóstakrabbameins (skurðtækt, langt gengið, staðbundið eða með bólgu) og eftir því hvort meinið var jákvætt fyrir estrógenviðtaka (ER) eða prógesterónviðtaka (PgR).

Pertuzumab var gefið í æð og var upphafsskammturinn 840 mg, sem síðan var fylgt eftir með 420 mg á þriggja vikna fresti. Trastuzumab var gefið í æð og var upphafsskammturinn 8 mg/kg, sem síðan var fylgt eftir með 6 mg/kg á þriggja vikna fresti. Docetaxel var gefið í æð og var upphafsskammturinn 75 mg/m<sup>2</sup>, sem síðan var fylgt eftir með 75 mg/m<sup>2</sup> eða 100 mg/m<sup>2</sup> (ef það þoldist) á þriggja vikna fresti. Eftir skurðaðgerð fengu allir sjúklingar 3 lotur af 5-flúorúrácíli (600 mg/m<sup>2</sup>), epirubicíni (90 mg/m<sup>2</sup>) og cýklófosfamíði (600 mg/m<sup>2</sup>) (FEC) í æð á þriggja vikna fresti, auk trastuzumabs sem gefið var í æð á þriggja vikna fresti þar til meðferð hafði staðið í eitt ár. Sjúklingar sem eingöngu fengu pertuzumab ásamt trastuzumabi fyrir skurðaðgerð fengu bæði FEC og docetaxel eftir skurðaðgerð.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var hlutfall algerrar meinafræðilegrar svörunar (pathological complete response, pCR) í brjóstinu (ypT0/is). Aukaendapunktur fyrir virkni voru klínískt svörunarhlutfall, hlutfall skurðaðgerða sem varðveittu brjóstavef (eingöngu T2-3 æxli), lifun án sjúkdóms (DFS) og lifun án versunar sjúkdóms (PFS). Meðal viðbótarkönnunargreininga á pCR-hlutfalli var greining á ástandi eitla (ypT0/isN0 og ypT0N0).

Meðferðarhóparnir voru svipaðir að samsetningu (miðgildi aldurs var 49-50 ára, meirihluti var af hvítum kynstofni (71%)) og allir sjúklingar voru kvenkyns. Alls voru 7% sjúklinga með brjóstakrabbamein með bólgu, 32% voru með staðbundið langt gengið brjóstakrabbamein og 61% voru með skurðtækt brjóstakrabbamein. Um það bil helmingur sjúklinga í hverjum meðferðarhóp var með sjúkdóm sem var jákvæður fyrir hormónaviðtökum (skilgreindur sem ER-jákvæður og/eða PgR-jákvæður).

Niðurstöður varðandi virkni eru sýndar í töflu 5. Tölfræðilega marktæk hækkun á pCR-hlutfalli (ypT0/is), sem hafði klíníska þýðingu, kom fram hjá sjúklingum sem fengu pertuzumab ásamt trastuzumabi og docetaxeli, borið saman við sjúklinga sem fengu trastuzumab ásamt docetaxeli (45,8% borið saman við 29,0%, p-gildi = 0,0141). Niðurstöður fylgdu svipuðu mynstri, óháð skilgreiningu á pCR. Muninn á pCR hlutfallinu má líklega túlka sem klínískt mikilvægan mun á langtíma niðurstöðum sem er studdur með jákvæðri þróun á lifun án versunar sjúkdóms

(áhættuhlutfall = 0,69; 95% öryggismörk 0,34; 1,40) og lifun án sjúkdóms (áhættuhlutfall = 0,60; 95% öryggismörk 0,28; 1,27).

Bæði pCR-hlutföll og mæligildi fyrir ávinning af pertuzumabi (pertuzumab ásamt trastuzumabi og docetaxeli í samburði við sjúklinga sem fengu trastuzumab og docetaxel) voru lægri hjá þeim undirhópi sjúklinga sem var með æxli sem voru jákvæð fyrir hormónaviðtökum (6% munur á pCR í brjósti) en hjá sjúklingum með æxli sem voru neikvæð fyrir hormónaviðtökum (mismunur á pCR í brjósti var 26,4%). pCR hlutföll voru svipuð hjá sjúklingum með skurðtækan sjúkdóm í samburði við staðbundinn langt genginn sjúkdóm. Það voru of fáir sjúklingar með brjóstakrabbamein ásamt bólgu til að hægt væri að draga ákveðnar ályktanir en pCR hlutfallið var herra hjá sjúklingum sem fengu pertuzumab ásamt trastuzumabi og docetaxel.

### **TRYPHAENA (BO22280)**

TRYPHAENA var fjölsetra, slembiröðuð II. stigs klínísk rannsókn, sem gerð var hjá 225 fullorðnum kvenkyns sjúklingum með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein sem var staðbundið, langt gengið, skurðtækt eða með bólgu (T2-4d; frumæxli >2 cm í þvermál) sem ekki höfðu áður fengið trastuzumab, lyfjameðferð eða geislameðferð. Sjúklingar með meinvörp, krabbamein í báðum brjóstum, klínískt mikilvæga áhættuþætti fyrir hjarta (sjá kafla 4.4) eða útfallsbrot vinstri slegils <55% voru ekki hafðir með. Meirihluti sjúklinga var yngri en 65 ára. Sjúklingum var slembiraðað til að fá einhverra eftirtalinnna undirbúningsmeðferða fyrir skurðaðgerð:

- 3 lotur af FEC, sem fylgt var eftir með 3 lotum af docetaxeli, allt gefið samtímis pertuzumabi og trastuzumabi
- 3 lotur af FEC einu sér, sem fylgt var eftir með 3 lotum af docetaxeli sem gefið var samtímis trastuzumabi og pertuzumabi
- 6 lotur af TCH ásamt pertuzumabi.

Slembiröðun var lagskipt eftir tegund brjóstakrabbameins (skurðtækt, langt gengið, staðbundið eða með bólgu) og eftir því hvort meinið var jákvætt fyrir ER og/eða PgR.

Pertuzumab var gefið í æð og var upphafsskammturinn 840 mg, sem síðan var fylgt eftir með 420 mg á þriggja vikna fresti. Trastuzumab var gefið í æð og var upphafsskammturinn 8 mg/kg, sem síðan var fylgt eftir með 6 mg/kg á þriggja vikna fresti. FEC (5-flúórúracíl [500 mg/m<sup>2</sup>], epirúbicín [100 mg/m<sup>2</sup>] og cýklófosfamíði [600 mg/m<sup>2</sup>]) var gefið í æð á þriggja vikna fresti í 3 lotur. Docetaxel var gefið í upphafsskammtinum 75 mg/m<sup>2</sup>, sem gefinn var með innrennsli í æð á þriggja vikna fresti, en síðan gat rannsakandi ákveðið að auka skammtinn í 100 mg/m<sup>2</sup> ef upphafsskammturinn þoldist vel. Í hópnum sem fékk pertuzumab ásamt TCH var docetaxel þó gefið í æð í skammtinum 75 mg/m<sup>2</sup> (engin skammtaaukning leyfð), auk þess sem karbóplatín (AUC 6) var gefið í æð á þriggja vikna fresti. Eftir skurðaðgerð fengu allir sjúklingar trastuzumab þar til meðferð hafði staðið í eitt ár.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var tíðni aukaverkana á hjarta í undirbúningsmeðferðarluta rannsóknarinnar. Aukaendapunktur verkunar voru pCR-hlutfall í brjósti (ypT0/is), lifun án sjúkdóms (DFS), lifun án versunar sjúkdóms (PFS) og heildarlifun (OS).

Meðferðarhóparnir voru svipaðir að samsetningu (miðgildi aldurs var 49-50 ára, meirihluti var af hvítum kynstofni [77%]) og allir sjúklingar voru kvenkyns. Alls voru 6% sjúklinga með brjóstakrabbamein með bólgu, 25% voru með staðbundið langt gengið brjóstakrabbamein og 69% voru með skurðtækt brjóstakrabbamein. Um það bil helmingur sjúklinga í hverjum meðferðarhóp var með sjúkdóm sem var ER-jákvæður og/eða PgR-jákvæður.

Í samburði við birt gögn fyrir svipaða meðferð án pertuzumabs kom fram hátt pCR-hlutfall í öllum 3 meðferðarhópnum (sjá töflu 5). Niðurstöður fylgdu svipuðu mynstri, óháð skilgreiningu á pCR. pCR-hlutföll voru lægri hjá þeim undirhópi sjúklinga sem var með æxli sem voru jákvæð fyrir hormónaviðtökum (á bilinu 46,2% til 50,0%) en hjá sjúklingum með æxli sem voru neikvæð fyrir hormónaviðtökum (á bilinu 65,0% til 83,8%).

pCR hlutföll voru svipuð hjá sjúklingum með skurðtækt krabbamein og staðbundið langt gengið krabbamein. Of fáir sjúklingar voru með brjóstakrabbamein ásamt bólgu til að hægt væri að draga einhlítar ályktanir.



**Tafla 5 NEOSPHERE (WO20697) og TRYPHAENA (BO22280): Samantekt varðandi virkni (þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT))**

Endapunktur	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	Trastuzumab + docetaxel N=107	Pertuzumab+ trastuzumab+ docetaxel N=107	Pertuzumab+ trastuzumab N=107	Pertuzumab +docetaxel N=96	Pertuzumab+ trastuzumab+ FEC→ N=73	FEC→ Pertuzumab+ trastuzumab+ docetaxel N=75	Pertuzumab +TCH N=77
pCR-hlutfall í brjósti (ypT0/is) n (%) [95% öryggismörk] <sup>1</sup>	31 (29,0%) [20,6; 38,5]	49 (45,8%) [36,1; 55,7]	18 (16,8%) [10,3; 25,3]	23 (24,0%) [15,8; 33,7]	45 (61,6%) [49,5; 72,8]	43 (57,3%) [45,4; 68,7]	51 (66,2%) [54,6; 76,6]
Munur á pCR-hlutföllum <sup>2</sup> [95% öryggismörk] <sup>3</sup>		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8 % [-35,1; -8,5]	Á ekki við	Á ekki við	Á ekki við
p-gildi (með Simes leiðréttingu á CMH prófi) <sup>4</sup>		0,0141 (borið saman við trastuzumab+d ocetaxel)	0,0198 (borið saman við trastuzumab+d ocetaxel)	0,0030 (borið saman við pertuzumab+ trastuzumab+d ocetaxel)	Á ekki við	Á ekki við	Á ekki við
pCR-hlutfall í brjósti og eitlum (ypT0/is N0) n (%) [95% öryggismörk]	23 (21,5%) [14,1; 30,5]	42 (39,3%) [30,3; 49,2]	12 (11,2%) [5,9; 18,8]	17 (17,7%) [10,7; 26,8]	41 (56,2%) [44,1; 67,8]	41 (54,7%) [42,7; 66,2]	49 (63,6%) [51,9; 74,3]
ypT0 N0 n (%) [95% öryggismörk]	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]
Klínísk svörun <sup>5</sup>	79 (79,8%)	89 (88,1%)	69 (67,6%)	65 (71,4%)	67 (91,8%)	71 (94,7%)	69 (89,6%)

FEC: 5-flúoróúracíl, epirúbicín, cýklófosfamíð; TCH: docetaxel, karbóplatín og trastuzumab, CMH: Cochran–Mantel–Haenszel

1. 95% öryggismörk fyrir tveggja kosta dreifingu (binomial) fyrir eitt sýni, með aðferð Pearson-Clopper.
2. Meðferð með pertuzumab+trastuzumab+docetaxel og pertuzumab+trastuzumab er borin saman við trastuzumab+docetaxel, en meðferð með pertuzumab+docetaxel er borin saman við pertuzumab+trastuzumab+docetaxel.
3. U.þ.b. 95% öryggismörk fyrir mun á tveimur svörunarhlutföllum, með aðferð Hauck-Anderson.
4. p-gildi samkvæmt Cochran-Mantel-Haenszel prófi, með Simes margfeldisleiðréttingu.
5. Klínísk svörun á við sjúklinga þar sem heildarsvörun náði CR eða PR á undirbúningsmeðferðartímabilinu (í upphaflega æxlinu í brjósti).

## **BERENICE (WO29217)**

BERENICE var óslembiröðuð, opin, fjölsetra, fjölþjóðleg II. stigs rannsókn, sem gerð var hjá 401 sjúklingi með brjóstakrabbamein sem var HER2-jákvætt, staðbundið og langt gengið með bólgu eða brjóstakrabbamein á fyrri stigum (með frumkomnum æxlum >2 cm í þvermál eða með sjúkdóm í eitlum).

Í BERENICE-rannsókninni var sjúklingum skipt í tvo samhlíða meðferðarhópa. Sjúklingum þar sem undirbúningsmeðferð með trastuzumabi ásamt krabbameinslyfjameðferð sem byggði á antracyklíni/taxani var talin henta var úthlutað annarri hvorri eftirtalinna meðferðaráætlana fyrir skurðaðgerð:

- Hópur A – 4 meðferðarlotur af háskammta doxorubicíni og cyklófosfamíði á tveggja vikna fresti, fylgt eftir með 4 meðferðarlotum af pertuzumabi ásamt trastuzumabi og paclitaxeli
- Hópur B - 4 meðferðarlotur af FEC, fylgt eftir með 4 meðferðarlotum af pertuzumabi ásamt trastuzumabi og docetaxeli.

Eftir skurðaðgerð fengu allir sjúklingar pertuzumab og trastuzumab í bláæð á 3 vikna fresti þar til 1 árs meðferð var lokið.

Aðalendapunktur BERENICE rannsóknarinnar er aukaverkanir á hjarta í undirbúningsmeðferðarluta rannsóknarinnar. Aðalendapunktur aukaverkana á hjarta, þ.e. vanstarfsemi vinstri slegils með einkennum í NYHA-flokki III/IV og lækkun í útfallsbroti vinstri slegils, var svipað fyrir gögnum um undirbúningsmeðferð (sjá kafla 4.4 og 4.8).

### Viðbótar meðferð

Þegar um viðbótar meðferð var að ræða voru HER2-jákvæðir sjúklingar með brjóstakrabbamein á fyrri stigum, sem voru í mikilli hættu á að sjúkdómurinn tæki sig upp á ný, skilgreindir sem sjúklingar með sjúkdóm í eitlum eða hormónaviðtakaneikvæðan sjúkdóm, á grundvelli gagna úr APHINITY-rannsókninni.

## **APHINITY (BO25126)**

APHINITY var fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind III.stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu, sem gerð var hjá 4.804 sjúklingum með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein á fyrri stigum, þar sem frumæxlið hafði verið fjarlægt með skurðaðgerð fyrir slembiröðun. Sjúklingum var síðan slembiraðað til að fá pertuzumab eða lyfleysu ásamt viðbótar meðferð með trastuzumab og krabbameinslyfjum. Rannsakendur völdu einhverja eftirtalinna krabbameinslyfja meðferðaráætlana, sem ýmist byggðust á antracyklíni eða ekki, fyrir hvern sjúkling:

- 3 eða 4 meðferðarlotur af FEC eða 5-flúoróúrasíli, doxórúbisíni og sýklófosfamíði (FAC), sem fylgt var eftir með 3 eða 4 meðferðarlotum af docetaxeli eða 12 meðferðarlotum af paclitaxeli einu sinni í viku
- 4 meðferðarlotur af AC eða epírúbisíni og sýklófosfamíði (EC), sem fylgt var eftir með 3 eða 4 meðferðarlotum af docetaxeli eða 12 meðferðarlotum af paclitaxeli einu sinni í viku
- 6 meðferðarlotur af docetaxeli ásamt karbóplatíni

Pertuzumab og trastuzumab voru gefin í æð (sjá kafla 4.2) á 3 vikna fresti, fyrst á degi 1 í fyrstu meðferðarlotu sem innihélt taxanlyf, alls í 52 vikur (í allt að 18 meðferðarlotum) eða þar til sjúkdómurinn tók sig upp á ný, samþykki var dregið til baka eða eituráhrif urðu óásættanleg. Gefnir voru hefðbundnir skammtar af 5-flúoróúrasíli, epírúbisíni, doxórúbisíni, sýklófosfamíði, docetaxeli, paclitaxeli og karbóplatíni. Að lokinni krabbameinslyfjameðferð fengu sjúklingar geislameðferð og/eða hormónameðferð samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum á hverjum stað.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var lifun án ífarandi sjúkdóms (invasive disease-free survival), skilgreind sem tími frá slembiröðun fram að fyrsta tilviki endurkomins ífarandi brjóstakrabbameins

staðbundið eða svæðisbundið í sama brjósti (ipsilateral), endurkomins sjúkdóms á nýjum stað, ífarandi brjóstakrabbameins í hinu brjóstinu (contralateral) eða dauðsfalli af hvaða ástæðu sem er. Viðbótarendapunktur fyrir verkun voru lifun án ífarandi sjúkdóms að meðtöldum nýjum frumkomnum krabbameinum annars staðar en í brjósti, heildarlifun, lifun án sjúkdóms, tími án endurkomu sjúkdóms og tími án endurkomu sjúkdóms á nýjum stað.

Lýðfræðileg einkenni voru svipuð í báðum meðferðarhópunum. Miðgildi aldurs var 51 ár og meira en 99% sjúklinganna voru kvenkyns. Meirihluti sjúklinga var með krabbamein í eitlum (63%) og/eða hormónaviðtaka-jákvætt krabbamein (64%) og var af hvítum kynstofni (71%).

Að lokinni eftirfylgni, sem var að miðgildi 45,4 mánuðir, sýndi APHINITY rannsóknin fram á 19% minnkun áhættu á endurkomu sjúkdóms eða dauðsfalli hjá sjúklingum sem var slembraðað til að fá pertuzumab, borið saman við sjúklinga sem var slembraðað til að fá lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,81; 95% öryggismörk 0,66; 1,00; p-gildi 0,0446).

Niðurstöður varðandi verkun í APHINITY rannsókninni eru teknar saman í töflu 6 og mynd 1.

**Tafla 6 Heildarverkun: Þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT)**

	<b>Pertuzumab + trastuzumab + krabbameinslyf N=2400</b>	<b>Lyfleysa + trastuzumab + krabbameinslyf N=2404</b>
<b><i>Aðalendapunktur</i></b>		
<b>Lifun án ífarandi sjúkdóms</b>		
Fjöldi sjúklinga með tilvik (%)	171 (7,1%)	210 (8,7%)
Áhættuhlutfall [95% öryggismörk]	0,81 [0,66; 1,00]	
p-gildi (Log-Rank test, lagskipt <sup>1</sup> )	0,0446	
Tíðni 3 ára án tilviks <sup>2</sup> [95% öryggismörk]	94,1 [93,1; 95,0]	93,2 [92,2; 94,3]
<b><i>Aukaendapunktur<sup>1</sup></i></b>		
<b>Lifun án ífarandi sjúkdóms að meðtöldum nýjum frumkomnum krabbameinum annars staðar en í brjósti</b>		
Fjöldi sjúklinga með tilvik (%)	189 (7,9%)	230 (9,6%)
Áhættuhlutfall [95% öryggismörk]	0,82 [0,68; 0,99]	
p-gildi (Log-Rank test, lagskipt <sup>1</sup> )	0,0430	
Tíðni 3 ára án tilviks <sup>2</sup> [95% öryggismörk]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
<b>Lifun án sjúkdóms</b>		
Fjöldi sjúklinga með tilvik (%)	192 (8,0%)	236 (9,8%)
Áhættuhlutfall [95% öryggismörk]	0,81 [0,67; 0,98]	
p-gildi (Log-Rank test, lagskipt <sup>1</sup> )	0,0327	
Tíðni 3 ára án tilviks <sup>2</sup> [95% öryggismörk]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
<b>Heildarlifun<sup>3</sup></b>		
Fjöldi sjúklinga með tilvik (%)	80 (3,3%)	89 (3,7%)
Áhættuhlutfall [95% öryggismörk]	0,89 [0,66; 1,21]	
p-gildi (Log-Rank test, lagskipt <sup>1</sup> )	0,4673	
Tíðni 3 ára án tilviks <sup>2</sup> [95% öryggismörk]	97,7 [97,0; 98,3]	97,7 [97,1; 98,3]

<sup>1</sup> Allar greiningar voru lagskiptar eftir því hvort sjúkdómur var í eitlum, útgáfu rannsóknaráætlunar, miðlægrri greiningu á hormónaviðtökum og viðbótarmeðferðaráætlun með krabbameinslyfjum.

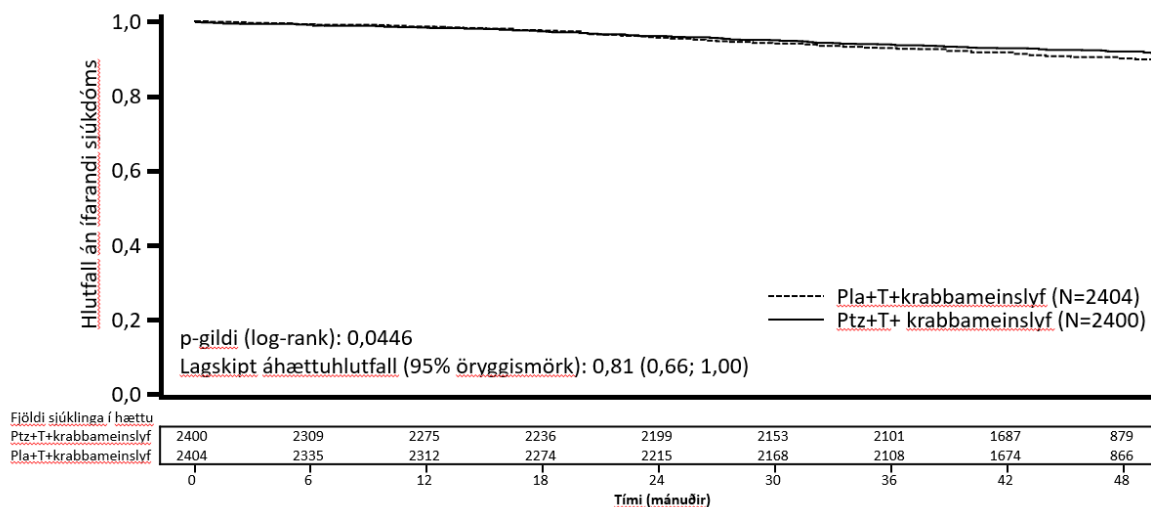
<sup>2</sup> Tíðni 3 ára án tilviks fengin með Kaplan-Meier mati.

<sup>3</sup> Gögn úr fyrstu áfangagreiningu.

## Mynd 1 Kaplan-Meier graf yfir lifun án ífarandi sjúkdóms

Kaplan-Meier graf yfir tíma fram að fyrstu merkjum um ífarandi sjúkdóm (mánuðir) eftir meðferðarhópum, þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT)

Rannsókn: BIG 4–11/BO25126/TOC4939G



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

Áætluð lifun án ífarandi sjúkdóms eftir 4 ár var 92,3% í hópnum sem fékk pertuzumab en 90,6% í hópnum sem fékk lyfleysu. Þegar matið var framkvæmt var miðgildi lengdar eftirfylgni 45,4 mánuðir.

### Niðurstöður greininga á undirhópum

Þegar frumgreiningin var framkvæmd var ávinningur af pertuzumabi greinilegr hjá undirhópum sjúklinga sem voru í mikilli hættu á endurkomu sjúkdóms: sjúklingum með sjúkdóm í eitlum eða hormónaviðtaka-neikvæðan sjúkdóm (sjá töflu 7).

**Tafla 7 Niðurstöður varðandi virkni í undirhópum eftir sjúkdómsstöðu í eitlum og hormónaviðtakastöðu<sup>1</sup>**

Þýði	Fjöldi tilvika ífarandi sjúkdóms/Heildarfjöldi (%)		Ólagskipt áhættuhlutfall (95% öryggismörk)
	Perjeta + trastuzumab + krabbameinslyf	Lyfleysa + trastuzumab + krabbameinslyf	
<b>Sjúkdómsstaða í eitlum</b>			
Jákvæð	139/1503 (9,2%)	181/1502 (12,1%)	0,77 (0,62; 0,96)
Neikvæð	32/897 (3,6%)	29/902 (3,2%)	1,13 (0,68; 1,86)
<b>Hormónaviðtakastaða</b>			
Neikvæð	71/864 (8,2%)	91/858 (10,6%)	0,76 (0,56; 1,04)
Jákvæð	100/1536 (6,5%)	119/1546 (7,7%)	0,86 (0,66; 1,13)

<sup>1</sup> Fyrirfram skilgreind greining á undirhópum án leiðréttingar vegna margvíslegs samanburðar, því er lítið á niðurstöðurnar sem lýsandi.

Áætluð tíðni lifunar án ífarandi sjúkdóms meðal sjúklinga með sjúkdóm í eitlum var 92,0% hjá sjúklingum sem fengu pertuzumab en 90,2% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eftir 3 ár og 89,9% og 86,7% eftir 4 ár, í sömu röð. Meðal sjúklinga án sjúkdóms í eitlum var áætluð tíðni lifunar án ífarandi sjúkdóms 97,5% hjá sjúklingum sem fengu pertuzumab en 98,4% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eftir 3 ár og 96,2% og 96,7% eftir 4 ár, í sömu röð. Meðal sjúklinga með hormónaviðtaka-neikvæðan sjúkdóm var áætluð tíðni lifunar án ífarandi sjúkdóms 92,8% hjá sjúklingum sem fengu pertuzumab en

91,2% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eftir 3 ár og 91,0% og 88,7% eftir 4 ár, í sömu röð. Meðal sjúklinga með hormónaviðtaka-jákvæðan sjúkdóm var áætluð tíðni lifunar án ífarandi sjúkdóms 94,8% hjá sjúklingum sem fengu pertuzumab en 94,4% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eftir 3 ár og 93,0% og 91,6% eftir 4 ár, í sömu röð.

#### Niðurstöður sem sjúklingar skráðu sjálfir

Meðal aukaendapunkta voru mat á almennu heilsufari, hlutverki og líkamlegri færni, ásamt meðferðareinkennum, sem sjúklingar skráðu sjálfir með aðstoð EORTC QLQ-C30 og EORTC QLQ-BR23 spurningalistanna. Við greiningu á gögnum sem sjúklingar skráðu sjálfir var 10 stiga munur talinn hafa klíníska þýðingu.

Breyting sem hafði klíníska þýðingu kom fram á líkamlegri færni og almennu heilsufari sjúklinga auk niðurgangs meðan á krabbameinslyfjameðferð stóð í báðum meðferðarhópnum. Á þeim tíma var meðallækkun frá upphafi á stigum fyrir líkamlegri færni -10,7 (95% öryggismörk -11,4; -10,0) hjá hópnum sem fékk pertuzumab og -10,6 (95% öryggismörk -11,4; -9,9) hjá hópnum sem fékk lyfleysu; munur á almennu heilsufari var -11,2 (95% öryggismörk -12,2; -10,2) hjá hópnum sem fékk pertuzumab og -10,2 (95% öryggismörk -11,1; -9,2) hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Munur á stigum fyrir niðurgangseinkennum var +22,3 (95% öryggismörk 21,0; 23,6) hjá hópnum sem fékk pertuzumab og +9,2 (95% öryggismörk 8,2; 10,2) hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Eftir þann tíma náðu stig fyrir líkamlega færni og almennt heilsufar aftur upphafsgildum meðan á marksækinni meðferð (targeted treatment) stóð. Stig fyrir niðurgangseinkennum náðu upphafsgildum eftir HER2-meðferð hjá hópnum sem fékk pertuzumab. Viðbót pertuzumab við trastuzumab ásamt krabbameinslyfjameðferð hafði ekki áhrif á heildarhlutverk (overall role function) sjúklinga meðan á rannsókninni stóð.

#### Brjóstakrabbamein með meinvörpum

##### *Pertuzumab ásamt trastuzumabi og docetaxeli*

CLEOPATRA (WO20698) er fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind III. stigs klínísk rannsókn með samanburði við lyfleysu, sem gerð var á 808 sjúklingum með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum eða staðbundið, endurkomið og óskurðtækt. Sjúklingar með klínískt mikilvæga áhættuþætti vegna hjartakvilla voru ekki gjaldgengir í rannsóknina (sjá kafla 4.4). Vegna þess að sjúklingar með meinvörp í heila voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni liggja engin gögn fyrir um verkun pertuzumab á meinvörp í heila. Upplýsingar um sjúklinga með óskurðtækt, staðbundið endurkomið brjóstakrabbamein eru mjög takmarkaðar. Sjúklingum var slembiraðað 1:1 til að fá lyfleysu + trastuzumab + docetaxel eða pertuzumab + trastuzumab + docetaxel.

Pertuzumab og trastuzumab var gefið í ráðlögðum skömmtum á 3 vikna fresti. Sjúklingar fengu pertuzumab og trastuzumab þar til sjúkdómur versnaði, samþykki var dregið til baka eða eitiráhrif urðu óásættanleg. Docetaxel var gefið sem innrennsli í bláæð, 75 mg/m<sup>2</sup> byrjunarskammtur á 3 vikna fresti í a.m.k. 6 meðferðarlotur. Rannsakendur gátu ákveðið að auka skammta af docetaxeli í 100 mg/m<sup>2</sup> ef upphafsskammtur þoldist vel.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var lifun án framvindu sjúkdóms að mati óháðrar matsnefndar, sem skilgreind var sem tíminn frá slembiröðunardegi að þeim degi sem framvinda sjúkdómsins var staðfest eða sjúklingurinn lést (af hvaða ástæðu sem var), ef dauðsfall varð innan 18 vikna frá síðasta mati á æxli. Aukaendapunktur fyrir virkni voru heildarlifun, lifun án framvindu sjúkdóms (að mati rannsakanda), hlutlægt svörunarhlutfall, lengd svörunar og tími fram að versnun einkenna samkvæmt FACT B spurningalistanum um lífsgæði.

U.þ.b. helmingur sjúklinga í hvorum meðferðarhóp var með hormónaviðtaka-jákvæðan sjúkdóm (skilgreindan sem ER-jákvæðan og/eða PgR-jákvæðan) og u.þ.b. helmingur sjúklinga í hvorum meðferðarhóp hafði áður fengið viðbótarmeðferð (adjuvant) eða undirbúningsmeðferð (neoadjuvant). Flestir þessara sjúklinga höfðu áður fengið antrasyklín meðferð og u.þ.b. 11% allra sjúklinga höfðu

áður fengið trastuzumab. Alls höfðu 43% sjúklinga í báðum meðferðarhópum áður fengið geislameðferð. Miðgildi LVEF hjá sjúklingum við upphaf rannsóknar 65,0% (bil 50% - 88%) í báðum hópum.

Niðurstöður varðandi virkni úr CLEOPATRA-rannsókninni eru teknar saman í töflu 8. Sýnt var fram á tölfræðilega marktækan ávinning í lifun án framvindu sjúkdóms að mati óháðrar matsnefndar hjá hópnum sem fékk pertuzumab, borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu. Niðurstöður varðandi lifun án framvindu sjúkdóms að mati rannsakenda voru svipaðar og varðandi lifun án framvindu sjúkdóms að mati óháðrar matsnefndar.

**Tafla 8 Samantekt niðurstaðna varðandi verkun úr CLEOPATRA-rannsókninni**

Endapunktur	Lyfleysa+ trastuzumab + docetaxel n=406	Perjeta+ trastuzumab + docetaxel n=402	Áhættu- hlutfall (95% öryggismörk)	p-gildi
<b>Lifun án framvindu sjúkdóms (óháð mat) – aðalendapunktur*</b>				
fjöldi sjúklinga með versnun Miðgildi mánaðafjölda	242 (59%) 12,4	191 (47,5%) 18,5	0,62 [0,51; 0,75]	<0,0001
<b>Heildarlifun – aukaendapunktur**</b>				
fjöldi sjúklinga sem dóu * Miðgildi mánaðafjölda	221 (54,4%) 40,8	168 (41,8%) 56,5	0,68 [0,56; 0,84]	0,0002
<b>Hlutlægt svörunarhlutfall (ORR)<sup>^</sup> - aukaendapunktur</b>				
fjöldi sjúklinga með mælanlegan sjúkdóm	336	343	Mismunur í ORR:	0,0011
Sjúklingar sem svöruðu ***	233 (69,3 %)	275 (80,2 %)	10,8%	
95% öryggismörk fyrir ORR	[64,1; 74,2]	[ 75,6; 84,3]	[4,2; 17,5]	
Alger svörun (CR)	14 (4,2 %)	19 (5,5 %)		
Hlutasvörun (PR)	219 (65,2 %)	256 (74,6 %)		
Stöðugur sjúkdómur (SD)	70 (20,8 %)	50 (14,6 %)		
Versnandi sjúkdómur (PD)	28 (8,3 %)	13 (3,8 %)		
<b>Lengd svörunar †<sup>^</sup></b>				
n=	233	275		
Miðgildi vikufjölda	54,1	87,6		
95% öryggismörk fyrir miðgildi	[46; 64]	[71;106]		

\* Frumgreining á lifun án framvindu sjúkdóms, gagnasnið 13. maí 2011.

\*\* Tilvikaknúin (event-driven) lokagreining á heildarlifun, gagnasnið 11. febrúar 2014.

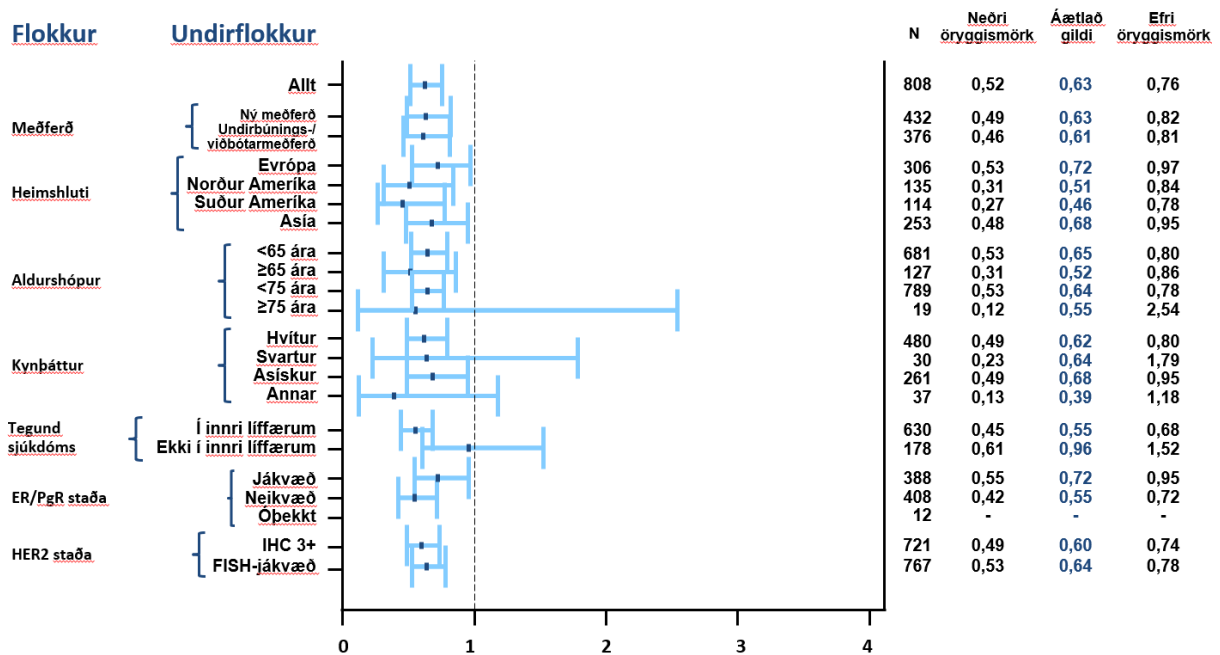
\*\*\* Sjúklingar með bestu heildarsvörun, staðfest CR eða PR samkvæmt RECIST.

† Metið hjá sjúklingum með bestu heildarsvörun, CR eða PR.

<sup>^</sup> Hlutlægt svörunarhlutfall og lengd svörunar byggjast á mati óháðrar matsnefndar á æxlum.

Niðurstöður voru svipaðar fyrir alla fyrirfram skilgreinda undirhópa sjúklinga, þ.m.t. undirhópar sem byggðust á lagskiptingu eftir heimshlutum og fyrri viðbótarmeðferð/undirbúningsmeðferð eða nýgreindu brjóstakrabbameini með meinvörpum (sjá mynd 2). Könnunargreining sem gerð var eftir á sýndi að hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið trastuzumab (n = 88) var áhættuhlutfall fyrir lifun án framvindu sjúkdóms að mati óháðrar matsnefndar 0,62 (95% öryggismörk 0,35; 1,07), borið saman við 0,60 (95% öryggismörk 0,43; 0,83) hjá sjúklingum sem höfðu fengið fyrri meðferð sem ekki innihélt trastuzumab (n = 288).

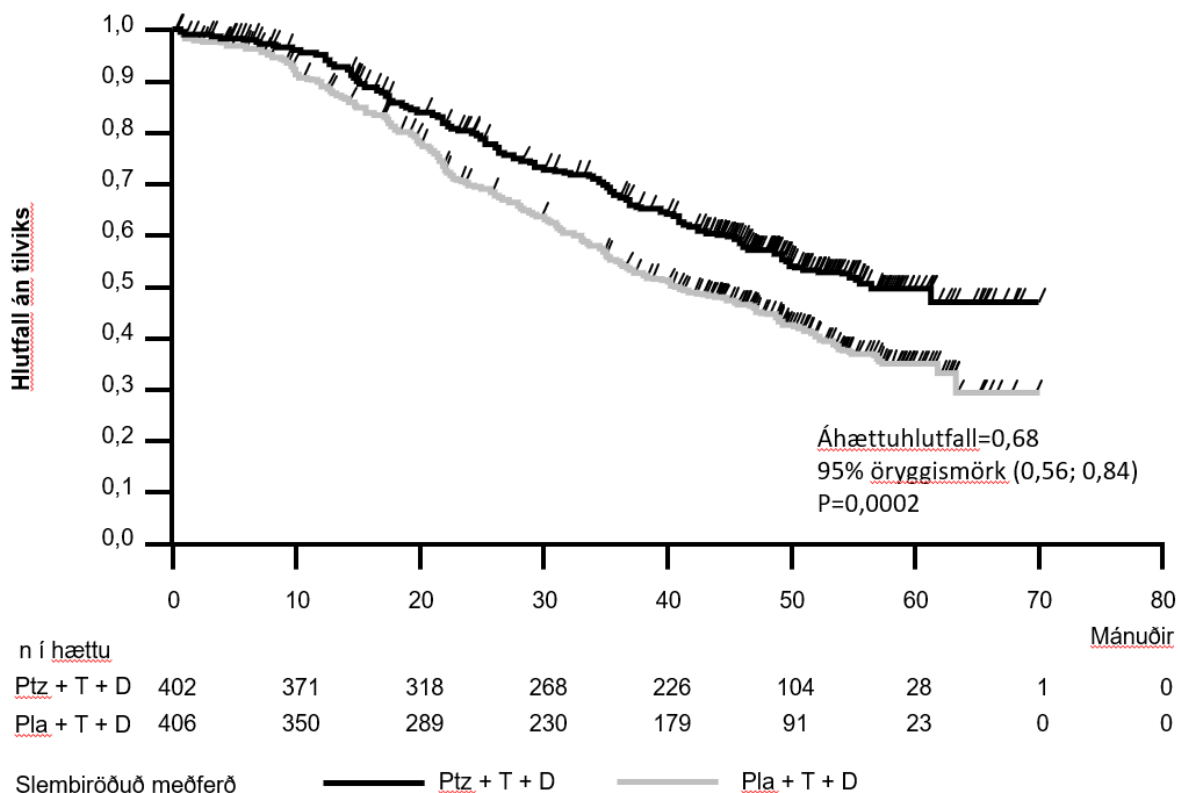
## Mynd 2 Lifun án framvindu sjúkdóms að mati óháðrar matsnefndar, eftir undirhópum sjúklinga



Tilvikaknúin lokagreining á heildarlifun var gerð þegar 389 sjúklingar höfðu látist (221 í hópnum sem fékk lyfleysu og 168 í hópnum sem fékk pertuzumab). Tölfræðilega marktækur ávinningur af notkun pertuzumabs fyrir heildarlifun, sem áður hafði verið skoðaður í áfangagreiningu á heildarlifun (framkvæmd einu ári eftir frumgreininguna), hélst (áhættuhlutfall = 0,68;  $p = 0,0002$  log-rank próf). Miðgildi tíma fram að dauðsfalli var 40,8 mánuðir í hópnum sem fékk lyfleysu, en 56,5 mánuðir í hópnum sem fékk pertuzumab (sjá töflu 8, mynd 3).

Lýsandi greining á heildarlifun, sem gerð var við lok rannsóknarinnar þegar 515 sjúklingar höfðu látist (280 í hópnum sem fékk lyfleysu og 235 í hópnum sem fékk pertuzumab) sýndi að tölfræðilega marktækur ávinningur varðandi heildarlifun, hópnum sem fékk pertuzumab í hag, hélst yfir lengri tíma eftir eftirfylgni sem var að miðgildi 99 mánuðir (áhættuhlutfall = 0,69;  $p < 0,0001$  log-rank próf; miðgildi tíma fram að andláti 40,8 mánuðir [hópurinn sem fékk lyfleysu] borið saman við 57,1 mánuðir [hópurinn sem fékk pertuzumab]). Mat á lifun eftir 8 ár var 37% í hópnum sem fékk pertuzumab en 23% í hópnum sem fékk lyfleysu.

Mynd 3 Kaplan-Meier graf yfir tilvikaknúna greiningu á heildarlífum



HR= áhættuhlutfall; CI= öryggismörk; Pla= lyfleysa; Ptz= pertuzumab; T= trastuzumab; D= docetaxel.

Ekki sást tölfræðilega marktækur munur á meðferðarhópunum með tilliti til heilsutengdra lífsgæða, sem metin voru með FACT-B TOI-PFB stigun.

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Phesgo hjá öllum undirhópum barna við brjóstakrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

Niðurstöður lyfjahvarfaútreikninga fyrir aðalendapunkt, sem var lágildi þéttni pertuzumabs ( $C_{trough}$ ) í lotu 7 (þ.e. fyrir skammt í lotu 8), sýndu að gjöf pertuzumabs í Phesgo (margfeldismeðaltal 88,7 míkrog/ml) var ekki lakari kostur en gjöf pertuzumabs í bláæð (margfeldismeðaltal 72,4 míkrog/ml) og var hlutfall margfeldismeðaltala 1,22 (90% öryggismörk: 1,14-1,31). Lægri mörk tvíhliða 90% öryggismarka fyrir hlutfall margfeldismeðaltala pertuzumabs sem gefið var í Phesgo og pertuzumabs sem gefið var í bláæð voru 1,14, þ.e. hærri en fyrirfram skilgreindur þröskuldur sem var 0,8.

Niðurstöður lyfjahvarfaútreikninga fyrir aukaendapunktinn, lágildi þéttni trastuzumabs ( $C_{trough}$ ) í lotu 7 (þ.e. fyrir skammt í lotu 8), sýndu að gjöf trastuzumabs í Phesgo (margfeldismeðaltal 57,5 míkrog/ml) var ekki lakari kostur en gjöf trastuzumabs í bláæð (margfeldismeðaltal 43,2 míkrog/ml) og var hlutfall margfeldismeðaltala 1,33 (90% öryggismörk: 1,24-1,43).

## Frásog

Miðgildi hámarksþéttu ( $C_{max}$ ) pertuzumabs í Phesgo í sermi var 157 míkrog/ml og tími þar til hámarksþéttu náðist ( $T_{max}$ ) var 3,82 dagar. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var nýting 0,712



og fyrsta stigs frásogshraði (Ka) 0,348 (1/dag).

Miðgildi  $C_{\max}$  trastuzumabs í Phesgo var 114 míkrog/ml og  $T_{\max}$  var 3,84 dagar. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var nýting 0,771 og Ka 0,404 (1/dag).

### Dreifing

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var dreifingarrúmmál miðlægs hólfs ( $V_c$ ) fyrir pertuzumab í Phesgo hjá dæmigerðum sjúklingi 2,77 lítrar.

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var  $V_c$  fyrir trastuzumab sem gefið var undir húð hjá dæmigerðum sjúklingi 2,91 lítrar.

### Umbrot

Umbrot Phesgo hefur ekki verið rannsakað sérstaklega. Mótefni eru að mestu hreinsuð út með niðurbroti.

### Brotthvarf

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var úthreinsun pertuzumabs í Phesgo 0,163 l/dag og helmingunartími brotthvarfs ( $t_{1/2}$ ) var u.þ.b. 24,3 dagar.

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var úthreinsun trastuzumabs í Phesgo 0,111 l/dag. Talið er að trastuzumab nái þétni sem nemur  $<1$  míkrog/ml (u.þ.b. 3% af spáðu  $C_{\min,ss}$  gildi fyrir þýðið, þ.e. u.þ.b. 97% útskolun (washout)) hjá a.m.k. 95% sjúklinga 7 mánuðum eftir síðasta skammt.

### Aldraðir sjúklingar

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum Phesgo hjá öldruðum sjúklingum.

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum pertuzumabs í Phesgo og pertuzumabs sem gefið var í bláæð kom í ljós að aldur hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf pertuzumabs.

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum trastuzumabs sem gefið var undir húð eða í bláæð var sýnt fram á að aldur hefur ekki áhrif á dreifingu og brotthvarf trastuzumabs.

### Skert nýrnastarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum Phesgo hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum pertuzumabs í Phesgo og pertuzumabs sem gefið var í bláæð hefur skerðing á nýrnastarfsemi ekki áhrif á útsetningu fyrir pertuzumabi; hins vegar voru aðeins takmörkuð gögn frá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi tekin með í þýðisgreiningunni á lyfjahvörfum.

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum trastuzumabs sem gefið var undir húð og í bláæð var sýnt fram á að skerðing á nýrnastarfsemi hefur ekki áhrif á dreifingu og brotthvarf trastuzumabs.

### Skert lifrarstarfsemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum pertuzumabs í Phesgo hefur væg skerðing á lifrarstarfsemi ekki áhrif á útsetningu fyrir pertuzumabi. Hins vegar voru aðeins takmörkuð gögn frá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi tekin með í þýðisgreiningunni á lyfjahvörfum. IgG1 sameindir svo sem pertuzumab og trastuzumab eru brotnar niður af próteinkljúfandi ensímum sem er að finna víða og eru ekki einskorðuð við lifrarvef. Því er ólíklegt að breytingar á lifrarstarfsemi hafi

áhrif á brotthvarf pertuzumabs og trastuzumabs.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar sérstakar rannsóknir voru gerðar á gjöf pertuzumabs, trastuzumabs og vorhýalúroníðasa alfa saman undir húð.

#### Pertuzumab

Engar sérstakar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta áhrif pertuzumabs á frjósemi hjá dýrum. Ekki er hægt að draga ákveðnar ályktanir um aukaverkanir á æxlunarfæri karldýra af rannsóknum á eituráhrifum endurtekinnna skammta hjá cynomolgus öpum.

Rannsóknir á eituráhrifum á æxlun hafa verið gerðar á þunguðum öpum (cynomolgus monkeys) (frá meðgöngudegi (gestational day, GD) 19 til og með GD50), með upphaflegum skömmtum sem námu 30 til 150 mg/kg og fylgt var eftir með skömmtum sem námu 10 til 100 mg/kg á tveggja vikna fresti. Þessir skammtar leiddu til klínískt mikilvægrar útsetningar sem nam 2,5 til 20-faldri útsetningu á við ráðlagða skammta undir húð handa mönnum, byggt á  $C_{max}$ . Gjölf pertuzumabs í æð frá GD19 til og með GD50 (tímabil líffæramyndunar) hafði eituráhrif á fóstrið og var aukning á dauða fósturvísa/fóstra á bilinu GD25 til GD70 skammtaháð. Tíðni dauða fósturvísa/fóstra var 33% hjá þunguðum kvenkyns öpum sem fengu 10 mg/kg af pertuzumab á tveggja vikna fresti, 50% hjá þeim sem fengu 30 mg/kg og 85% hjá þeim sem fengu 100 mg/kg, í þeirri röð (4 til 35-falt meira en ráðlagðir skammtar handa mönnum, byggt á  $C_{max}$ ). Við keisaraskurð á GD100 sást legvatnsbrestur, minnkuð hlutfallsleg þyngd lungna og nýrna og smásæjar vísbendingar um nýrnnavanvöxt (renal hypoplasia), sem samrýmdust seinkaðri þroskun nýrna, hjá öllum skammtahópum. Að auki sást lungnavanvöxtur (hjá 1 af 6 dýrum sem fengu 30 mg/kg og 1 af 2 dýrum sem fengu 100 mg/kg), op á milli slegla (ventricular septal defects) (hjá 1 af 6 dýrum sem fengu 30 mg/kg), þunnur sleglaveggur (hjá 1 af 2 dýrum sem fengu 100 mg/kg) og minniháttar gallar á beinagrind (útvortis – hjá 3 af 6 dýrum sem fengu 30 mg/kg), en þessar breytingar samrýmast skertum fósturvexti sem afleiðingu af legvatnsbresti. Tilkynnt var um útsetningu fyrir pertuzumab hjá afkvæmum í öllum meðferðarhópum, sem nam 29% til 40% af þétni í sermi mæðra á GD100.

Gjöf pertuzumabs undir húð (250 mg/kg/viku í 4 vikur) og gjölf pertuzumabs í æð (í skömmtum allt að 150 mg/kg vikulega í allt að 26 vikur) þoldist vel hjá öpum (cynomolgus monkeys), nema að niðurgangur kom fram. Við skammta 15 mg/kg af pertuzumabi og stærri í bláæð varð öðru hvoru vart við vægan meðferðartengdan niðurgang. Hjá undirhópi apa leiddi langvarandi skömmtun (26 vikulegir skammtar) til alvarlegra tilvika osmótíks niðurgangs (secretory diarrhoea). Niðurgangurinn var meðhöndlaður með stuðningsmeðferð, þ.m.t. vökvagjöf í æð (að undanskildu einu dýri sem fékk 50 mg/kg/skammt, sem þurfti að aflífa).

#### Trastuzumab

Rannsóknir á æxlun hafa verið gerðar hjá cynomolgus öpum með skömmtum í bláæð sem voru allt að 16-faldur viðhaldsskammtur af trastuzumabi í Phesgo handa mönnum, sem nam 600 mg, og leiddu þær ekki í ljós neinar vísbendingar um skerta frjósemi eða skaða fyrir fóstrið. Trastuzumab fór yfir fylgju, bæði snemma (meðgöngudagar 20-50) og seint (meðgöngudagar 120-150) meðan á fósturþroska stóð.

Engin merki bráðrar eða fjölskammtaháðrar eitrunar komu fram í rannsóknum sem stóðu í allt að sex mánuði. Ekki komu heldur fram merki um eituráhrif á æxlun í rannsóknum á vansköpunaráhrifum, frjósemi kvendýra eða gulbúseitrun/fylgjuflutningi seint á meðgöngu. Trastuzumab hefur ekki eituráhrif á erfðaeefni. Rannsókn á trehalósa, aðalhljálparefnis lyfjaformsins sýndi ekki nein eituráhrif.

Ekki hafa verið gerðar langtíma rannsóknir hjá dýrum til að komast að því hvort trastuzumab hafi krabbameinsvaldandi áhrif eða til þess að ákvarða áhrif þess á frjósemi karldýra.

Í rannsókn sem gerð var hjá mjólkandi cynomolgus öpum með skömmtum í bláæð sem voru allt að 16-faldur viðhaldsskammtur af trastuzumabi í Phesgo handa mönnum, sem nam 600 mg, var sýnt fram á að trastuzumab er skilið út í mjólk eftir fæðingu. Útsetning fyrir trastuzumab í móðurkviði og tilvist trastuzumabs í sermi nýfæddra apa tengdist ekki neinum skaðlegum verkunum á vöxt þeirra eða þroska frá fæðingu að 1 mánaðar aldri.

### Hýalúronídasi

Hýalúronídasi er til staðar í flestum vefjum mannlíkamans. Forklínískar upplýsingar um hýalúronídasa sem framleiddur er með erfðatækni benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta, þ.m.t. endapunkta fyrir lyfjafræðilegt öryggi. Rannsóknir á eiturverkunum vorhýalúronídasa alfa á æxlun sýndu eituráhrif á fóstur og fósturvísa hjá músum við mikla altæka útsetningu, en engin vanskapandi áhrif.

Gerð hefur verið rannsókn á stökum skömmtum hjá kanínum og 13 vikna rannsókn á eituráhrifum endurtekinnna skammta hjá Cynomolgus öpum, þar sem trastuzumab var gefið undir húð. Kanínurannsóknin var gerð til að athuga sérstaklega hvernig lyfið þoldist staðbundið. 13 vikna rannsóknin var gerð til að staðfesta að breyting í gjöf undir húð og notkun hjálparefnisins vorhýalúronídasa alfa hefðu ekki áhrif á öryggi trastuzumabs. Trastuzumab stungulyf undir húð þoldist vel, bæði staðbundið og altækt.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Vorhýalúronídasi alfa  
L-histidín  
L-histidín hýdróklóríð einhýdrat  
 $\alpha,\alpha$ -trehalósa díhýdrat  
Súkrósi  
L-metíonín  
Pólýsorbit 20 (E432)  
Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Phesgo er lausn tilbúin til notkunar, ekki á blanda hana eða þynna með öðrum lausnum.

### **6.3 Geymsluþol**

18 mánuðir.

Eftir að lyfið hefur verið dregið upp í sprautuna úr hettuglasinu er það eðlisfræðilega og efnafræðilega stöðugt í 28 daga við 2°C-8°C ef það er varið ljósi og í 24 klukkustundir (samanlagður tími í hettuglasi og sprautu) við herbergishita (að hámarki 30°C) í dreifðu dagsljósi.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota Phesgo tafarlaust, þar sem það inniheldur engin rotvarnarefni. Ef það er ekki gert er geymslutími í notkun og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og á yfirleitt ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2°C til 8°C, nema sprautan hafi verið undirbúin við sæfðar og gildaðar aðstæður, að viðhafðri smitgát.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli (2°C-8°C).  
Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3 og 6.6.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

### Phesgo 600 mg/600 mg stungulyf, lausn

Pakking með einu 15 ml hettuglasi úr bórsílikat gleri af tegund I, með gúmmítappa húðuðum með flúoróresíni, með 10 ml af lausn sem inniheldur 600 mg af pertuzumabi og 600 mg af trastuzumabi. Tappinn er innsiglaður með álhettu og hulinn appelsínugulum plastflipa.

### Phesgo 1200 mg/600 mg stungulyf, lausn

Pakking með einu 20 ml hettuglasi úr bórsílikat gleri af tegund I, með gúmmítappa húðuðum með flúoróresíni, með 15 ml af lausn sem inniheldur 1200 mg af pertuzumabi og 600 mg af trastuzumabi. Tappinn er innsiglaður með álhettu og hulinn skægrænum plastflipa.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Skoða á Phesgo áður en lyfið er gefið, til að ganga úr skugga um að það innihaldi ekki agnir eða sé óeðlilegt á litinn. Ef vart verður við agnir eða óeðlilegan lit á að farga hettuglasinu samkvæmt gildandi reglum um förgun.

Ekki má hrista hettuglasið.

Til að draga Phesgo lausnina upp úr hettuglasinu og sprauta henni undir húð þarf sprautu, nál til að daga lyfið upp og nál til að sprauta lyfinu inn. Nota má sprautunálar af stærð 25G-27G og lengd á bilinu 3/8"(10 mm)-5/8"(16 mm) til að sprauta Phesgo undir húð. Phesgo er samrýmanlegt ryðfríu stáli, pólýprópýleni, pólýkarbonati, pólýetýleni, pólýúretani, pólývínýlklóríði og flúortengdu etýlen pólýprópýleni.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota Phesgo tafarlaust, þar sem það inniheldur engin rotvarnarefni. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust þarf undirbúningur lyfjagjafarinnar að fara fram við stýrðar, gildaðar og dauðhreinsaðar aðstæður. Eftir að lausnin hefur verið dregin upp í sprautuna er ráðlagt að setja hettu á sprautuna í stað nálarinnar sem notuð var til að draga lyfið upp, til að forðast að lausnin þorni í sprautunni og til að spilla ekki gæðum lyfsins. Merkið sprautuna með límmiðanum. Setja á nálina sem notuð er til að sprauta lyfinu undir húð á sprautuna rétt fyrir gjöf lyfsins og síðan á að stilla rúmmál lausnarinnar í sprautunni á 15 ml ef notað er Phesgo 1200 mg/600 mg, en 10 ml ef notað er Phesgo 600 mg/600 mg.

Phesgo er eingöngu einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1497/001 (1200 mg/600 mg)  
EU/1/20/1497/002 (600 mg/600 mg)

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. desember 2020

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

*Pertuzumab*

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

*Trastuzumab*

Roche Diagnostics GmbH  
Nonnenwald 2  
82377 Penzberg  
Þýskaland

Roche Singapore Technical Operations Pte. Ltd.  
10 Tuas Bay Link  
637394 Singapore  
Singapúr

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Þýskaland

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun

um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.



**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Phesgo 600 mg/600 mg stungulyf, lausn

pertuzumab/trastuzumab

### 2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 600 mg af pertuzumabi og 600 mg af trastuzumabi í 10 ml af lausn.

### 3. HJÁLPAEFNI

Vorhýalúronidasi alfa

L-histidín

L-histidín hýdróklóríð einhýdrat

$\alpha,\alpha$ -trehalósa díhýdrat

súkrósi

pólýsorbit 20

L-metíonín

vatn fyrir stungulyf

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

600 mg/600 mg í 10 ml

1 hettuglas

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu til notkunar undir húð

Má ekki hrista

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli  
Má ekki frjósa  
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1497/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI Á HETTUGLASI**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Phesgo 600 mg/600 mg stl.

pertuzumab/trastuzumab

Eingöngu til notkunar undir húð

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Eingöngu til notkunar undir húð

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

600 mg/600 mg í 10 ml

**6. ANNAÐ**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Phesgo 1200 mg/600 mg stungulyf, lausn

pertuzumab/trastuzumab

### 2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 1200 mg af pertuzumabi og 600 mg af trastuzumabi í 15 ml af lausn.

### 3. HJÁLPAEFNI

Vorhýalúronidasi alfa

L-histidín

L-histidín hýdróklóríð einhýdrat

$\alpha,\alpha$ -trehalósa díhýdrat

súkrósi

pólýsorbit 20

L-metionín

vatn fyrir stungulyf

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1200 mg/600 mg í 15 ml

1 hettuglas

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu til notkunar undir húð

Má ekki hrista

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli  
Má ekki frjósa  
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1497/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.



**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA ENINGA**

**MERKIMÍÐI Á HETTUGLASI**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Phesgo 1200 mg/600 mg stl.  
pertuzumab/trastuzumab  
Eingöngu til notkunar undir húð

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Eingöngu til notkunar undir húð

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI ENINGA**

1200 mg/600 mg í 15 ml

**6. ANNAÐ**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**Phesgo 600 mg/600 mg stungulyf, lausn**  
**Phesgo 1200 mg/600 mg stungulyf, lausn**  
pertuzumab/trastuzumab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa þér lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Phesgo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Phesgo
3. Hvernig nota á Phesgo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Phesgo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um Phesgo og við hverju það er notað**

Phesgo er krabbameinslyf sem inniheldur tvö virk efni, pertuzumab og trastuzumab.

- Pertuzumab og trastuzumab eru svokölluð „einstofna mótefni“. Þau eru gerð til að bindast við tiltekna sameind á frumum sem nefnist HER2 (human epidermal growth factor receptor 2).
- HER2 er að finna í miklu magni á yfirborði sumra krabbameinsfrumna og örvar vöxt þeirra.
- Með því að bindast við HER2 á krabbameinsfrumunum hægja pertuzumab og trastuzumab á vexti þeirra eða drepa þær.

Phesgo er fáanlegt í tveimur styrkleikum. Sjá frekari upplýsingar í kafla 6.

Phesgo er notað til að meðhöndla fullorðna einstaklinga með brjóstakrabbamein af „HER2-jákvæðri“ gerð – læknirinn mun gera próf til að rannsaka það. Hægt er að nota lyfið ef:

- krabbameinið hefur dreift sér til annarra líkamshluta, svo sem lungna eða lifrar (meinvörp), eða krabbameinið hefur komið upp aftur í eða umhverfis brjóst, en er ekki skurðtækt, og hefur ekki verið meðhöndlað með krabbameinslyfjum eða öðrum lyfjum sem eiga að ráðast gegn HER2.
- krabbameinið hefur ekki dreift sér til annarra líkamshluta og veita á meðferð annaðhvort fyrir skurðaðgerð (undirbúningsmeðferð) eða eftir skurðaðgerð (viðbótarmeðferð).

Auk meðferðar þinnar með Phesgo munt þú fá önnur krabbameinslyf. Upplýsingar um þessi lyf er að finna í fylgiseðlum með þeim. Biddu lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing um upplýsingar um þessi lyf.

## 2. Áður en byrjað er að nota Phesgo

### Ekki má nota Phesgo

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir pertuzumabi, trastuzumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér er gefið Phesgo.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

#### Hjartakvillar

Meðferð með Phesgo getur haft áhrif á hjartað. Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið Phesgo ef:

- þú hefur einhvern tímann fengið hjartakvilla (svo sem hjartabilun, meðferð við alvarlegri hjartsláttaróreglu, ómeðhöndlaðan háþrýsting, nýlegt hjartaáfall). Læknirinn mun rannsaka hjartastarfsemi þína áður en meðferð með Phesgo hefst og meðan á henni stendur.
- þú hefur fengið hjartakvilla meðan á fyrri meðferð með lyfi sem innihélt trastuzumab stóð.
- þú hefur einhvern tímann fengið lyf úr flokki krabbameinslyfja sem nefnast antrasýklín-lyf, t.d. doxórubicín eða epirubicín – þessi lyf geta skaddað hjartavöðva og aukið hættu á hjartakvillum við notkun Phesgo.
- þú hefur einhvern tímann fengið geislameðferð á brjósthol, þar sem hún getur aukið hættu á hjartakvillum.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér er gefið Phesgo. Ítarlegar upplýsingar um hvers konar hjartakvillum þarf að vera á varðbergi gegn er að finna í kafla 4 „Alvarlegar aukaverkanir“.

#### Viðbrögð við inndælingu lyfsins

Viðbrögð geta orðið við inndælingu lyfsins. Þetta eru ofnæmisviðbrögð, sem geta verið alvarleg.

Ef þú færð alvarleg viðbrögð gæti læknirinn hætt meðferð með Phesgo. Sjá ítarlegri upplýsingar um viðbrögð tengd inndælingu lyfsins, sem þarf að vera á varðbergi gagnvart meðan lyfið er gefið og fyrst á eftir, í kafla 4 „Alvarlegar aukaverkanir“.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn munu fylgjast með aukaverkunum meðan lyfinu er dælt inn og í:

- 30 mínútur eftir fyrstu inndælingu Phesgo.
- 15 mínútur eftir síðari inndælingar Phesgo.

Ef alvarleg viðbrögð koma fram gæti læknirinn hætt meðferð með Phesgo.

#### Lítill fjöldi hvítra blóðkorna og hiti (daufkyrningafæð með hita)

Þegar Phesgo er gefið ásamt krabbameinslyfjum getur hvítum blóðkornum fækkað og hiti komið fram. Þú getur verið í aukinni hættu á að fá þessa aukaverkun ef þú ert með bólgu í meltingarvegi (t.d. særindi í munni eða niðurgang). Ef hitinn er viðvarandi í nokkra daga getur það verið merki um versnun og þá á að hafa samband við lækni.

#### Niðurgangur

Meðferð með Phesgo getur valdið verulegum niðurgangi. Sjúklingar eldri en 65 ára eru í meiri hættu á að fá niðurgang en sjúklingar yngri en 65 ára. Ef þú færð verulegan niðurgang meðan þú færð meðferð við krabbameini gæti læknirinn ávísað handa þér lyfjum við niðurganginum. Einnig gæti læknirinn gert hlé á meðferð með Phesgo þar til náðst hefur stjórn á niðurganginum.

## Börn og unglingar

Ekki má gefa einstaklingum undir 18 ára aldri Phesgo, þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um hvernig það verkar á þennan aldurshóp.

## Aldraðir sjúklingar yfir 65 ára aldri

Sjúklingar yfir 65 ára aldri eru líklegri en sjúklingar yngri en 65 ára til að fá aukaverkanir svo sem minnkaða matarlyst, fækkun rauðra blóðkorna, þyngdartap, þreytu, breytingar eða tap á bragðskyni, máttleysi, doða, náladofa eða stingjatilfinningu sem einkum kemur fram í fótum og fótleggjum eða niðurgang.

## Notkun annarra lyfja samhliða Phesgo

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

## Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Áður en meðferð hefst verða konur sem fá lyfið að segja læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum frá því ef þær eru þungaðar eða með barn á brjósti, ef þær grunar að þær séu þungaðar eða ef þær fyrirhuga að verða þungaðar. Þau munu ræða við þig um ávinning og áhættu fyrir þig og barnið þitt ef þú færð Phesgo meðan þú ert þunguð.

- Segðu læknum tafarlaust frá því ef þú verður þunguð meðan á meðferð með Phesgo stendur eða innan 7 mánaða eftir að henni lýkur. Phesgo getur skaðað ófætt barn. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Phesgo stendur og í 7 mánuði eftir að henni lýkur.
- Spyrðu lækinn hvort þér sé óhætt að gefa barni brjóst meðan á meðferð með Phesgo stendur eða eftir að henni lýkur.

## Akstur og notkun véla

Phesgo getur haft áhrif á hæfni þína til aksturs eða notkunar véla. Ef þú finnur fyrir einkennum svo sem sundli, kuldahrolli, hita eða einhverjum viðbrögðum við inndælingu lyfsins eða ofnæmisviðbrögðum eins og lýst er í kafla 4 meðan á meðferðinni stendur átt þú að bíða þar til þau eru um garð gengin áður en þú ekur eða stjórnar vélum.

## Phesgo inniheldur natríum

Phesgo inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## 3. Hvernig nota á Phesgo

Læknir eða hjúkrunarfræðingur á sjúkrahúsi munu gefa þér Phesgo með inndælingu undir húð.

- Lyfið er gefið á þriggja vikna fresti.
- Lyfinu verður fyrst sprautað í annað læri þitt og síðan hitt. Því verður síðan áfram sprautað í læri þín til skiptis.
- Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn munu ganga úr skugga um að lyfinu sé sprautað á nýjum stað í hvert skipti (a.m.k. 2,5 cm frá fyrri stungustöðum), þar sem húðin er ekki rauð, marín, aum eða hörð.
- Gefa á önnur lyf á öðrum stungustöðum.

## Upphaf meðferðar (hleðsluskammtur)

- Phesgo 1200 mg/600 mg verður sprautað undir húðina á 8 mínútum. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn munu fylgjast með hvort þú færð aukaverkanir meðan á gjöf lyfsins stendur og í 30 mínútur eftir að henni lýkur.
- Þú munt einnig fá önnur krabbameinslyf.

**Síðari skammtar (viðhaldsskammtar)**, sem verða gefnir ef þú fékkst ekki alvarlegar aukaverkanir af fyrsta skammtinum:

- Phesgo 600 mg/600 mg verður sprautað undir húðina á 5 mínútum. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn munu fylgjast með þér með tilliti til aukaverkana meðan á gjöf lyfsins stendur og í 15 mínútur eftir að henni lýkur.
- Þú munt einnig fá önnur krabbameinslyf, samkvæmt ákvörðun læknisins.
- Fjöldi skammta sem þú færð fer eftir því:
  - hvernig þú svarar meðferðinni
  - hvort þú færð meðferðina fyrir skurðaðgerð, eftir skurðaðgerð eða við sjúkdómi sem hefur dreift sér.

Frekari upplýsingar um hleðsluskammta og viðhaldsskammta eru í kafla 6.

Vinsamlega kynntu þér frekari upplýsingar um skömmtun þeirra krabbameinslyfja sem þú færð (sem geta einnig valdið aukaverkunum) í fylgiseðlum með þessum lyfjum. Ræddu við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn ef spurningar vakna varðandi þessi lyf.

## Ef gleymist að gefa þér Phesgo

Ef þú missir af læknisheimsókn til að fá Phesgo skaltu bóka nýjan tíma við fyrsta tækifæri. Læknirinn mun ákveða hvaða styrkleiki af Phesgo þér verður þá gefinn, eftir því hve langur tími hefur liðið frá síðustu komu þinni.

## Ef hætt er að nota Phesgo

Ekki hætta meðferðinni nema ræða fyrst við lækninn. Það er mikilvægt að þú fái alla skammtana á réttum tíma á þriggja vikna fresti. Þannig hefur lyfið best áhrif.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

### Alvarlegar aukaverkanir

**Láttu lækni eða hjúkrunarfræðing vita tafarlaust ef þú finnur fyrir einhverri eftirtalinna aukaverkana:**

- **Hjartakvillar:** óvenju hægur eða hraður hjartsláttur eða hjartaflökt og einkenni sem geta m.a. verið hósti, mæði og þroti (vökvasöfnun) á handleggjum og fótleggjum.
- **Viðbrögð sem tengjast inndælingu lyfsins:** þau geta verið væg eða alvarlegri og meðal þeirra geta verið ógleði, hiti, kuldahrollur, þreytutilfinning, höfuðverkur, lystarleysi, lið- og vöðvaverkir og hitaþot.
- **Niðurgangur:** getur verið vægur eða miðlungi alvarlegur, en getur líka verið mjög mikill eða langvarandi, með vatnskenndum hægðum 7 sinnum á dag eða oftar.
- **Lítill fjöldi hvítra blóðfrumna,** sem sést í blóðsýni. Þetta getur verið með eða án hita.
- **Ofnæmisviðbrögð:** þroti í andliti og hálsi með öndunarerfiðleikum, sem geta verið merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð.

- **Æxlislýsuheilkenni** (þegar krabbameinsfrumur deyja hratt).  
Meðal einkenna geta verið:
    - nýrnvandamál – merki um þau geta verið máttleysi, mæði, þreyta og ringlun,
    - hjartavandamál – merki um þau geta verið hjartaflökt eða hraðari eða hægari hjartsláttur,
    - flog (köst), uppköst eða niðurgangur og náladofi í munni, höndum eða fótum.
- Láttu lækni eða hjúkrunarfræðing vita tafarlaust ef þú finnur fyrir einhverri ofangreindra aukaverkana.

### Aðrar aukaverkanir

#### Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10):

- Hárlos
- Útbrot
- Bólga í meltingarvegi (t.d. særindi í munni)
- Fækkun rauðra blóðkorna – sést í blóðprufu
- Máttleysi í vöðvum
- Hægðatregða
- Tapað eða breytt bragðskyn
- Svefnleysi
- Máttleysi, dofi, náladofi einkum í fótum og fótleggjum
- Blóðnasir
- Brjóstsviði
- Húðþurrkur, kláði eða bólur í húð
- Verkur á stungustað, roði og mar á stungustað
- Naglakvillar, svo sem litabreytingar á borð við ljósar eða dökkar rendur eða breyting á lit naglar
- Eymsli í hálsi, roði og eymsli í nefi ásamt nefrennsli, flensulík einkenni og hiti sem getur leitt til sýkingar í eyrum, nefi eða hálsi
- Aukin tármyndun
- Verkur í bók, handleggjum, fótleggjum eða kvið

#### Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10):

- Doði eða náladofi í höndum
- Sár stingandi, taktfastur, kaldur eða sviðandi verkur
- Verkur af ástæðum sem ekki ættu að valda verk, svo sem við léttu snertingu
- Minni geta til að skynja breytingar á hitastigi
- Tap á jafnvægi eða samhæfingu
- Bólga í naglbeði, þar sem neglur og húð mætast
- Kvilli þar sem vinstri hluti hjartans starfar ekki eðlilega, með eða án einkenna

#### Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100):

- Einkenni frá brjósti svo sem þurr hósti eða mæði (hugsanleg einkenni millivefslungnakvilla, sjúkdóms þar sem skemmdir hafa orðið á vef í kringum loftsekki í lungum)
- Vökvi umhverfis lungu sem veldur öndunarerfiðleikum

Ef þú finnur fyrir einhverjum ofangreindra aukaverkana skaltu ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

Ef þú færð einhver ofangreindra einkenna eftir að meðferð með Phesgo hefur verið hætt skaltu hafa samband við lækni þinn tafarlaust og láta vita af því að þú hafir áður fengið meðferð með Phesgo.

Sumar aukaverkanir sem þú færð geta stafað af brjóstakrabbameininu. Ef þú færð Phesgo ásamt krabbameinslyfjum samtímis geta einhverjar aukaverkananna einnig stafað af þeim lyfjum.



## Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

### 5. Hvernig geyma á Phesgo

Heilbrigðisstarfsfólk á sjúkrahúsinu mun geyma Phesgo. Geymsluskilyrði eru eftirfarandi:

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2°C-8°C).
- Má ekki frjósa.
- Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Eftir að hettuglasið hefur verið opnað á að nota lausnina tafarlaust. Ekki skal nota lyfið ef vart verður við agnir í lausninni eða ef litur hennar er ekki réttur (sjá kafla 6).
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

### 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### Phesgo inniheldur

- Virku innihaldsefni eru pertuzumab og trastuzumab.
  - **Viðhaldsskammtur:** Eitt hettuglas með 10 ml af lausn inniheldur 600 mg af pertuzumabi og 600 mg af trastuzumabi. Hver ml inniheldur 60 mg af pertuzumabi og 60 mg af trastuzumabi.
  - **Hleðsluskammtur:** Eitt hettuglas með 15 ml af lausn inniheldur 1200 mg af pertuzumabi og 600 mg af trastuzumabi. Hver ml inniheldur 80 mg af pertuzumabi og 40 mg af trastuzumabi.
- Önnur innihaldsefni eru vorhýalúronidasi alfa, L-histidín, L-histidín hýdróklóríð einhýdrat,  $\alpha,\alpha$ -trehalósa díhýdrat, súkrósi, L-metfónín, pólýsorbat 20 og vatn fyrir stungulyf. (sjá kafla 2 „Phesgo inniheldur natríum“).

## Lýsing á útliti Phesgo og pakkningastærðir

Phesgo er stungulyf, lausn. Það er tær eða lítillaga óþalgljáandi lausn, litlaus eða brúnleit, í hettuglasi úr gleri. Hver pakkning inniheldur eitt hettuglas með 10 ml eða 15 ml af lausn.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

### България

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### Česká republika

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

### Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

### Danmark

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

### Malta

(See Ireland)

### Deutschland

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

### Nederland

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

### Eesti

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### Norge

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

### Ελλάδα

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

### Österreich

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

### España

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

### Polska

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

### France

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

### Portugal

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

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: +385 1 4722 333

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í <{mánuður ÁÁÁÁ}>.**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.