

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Phesgo 600 mg/600 mg injeksjonsvæske, oppløsning
Phesgo 1200 mg/600 mg injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Phesgo 600 mg/600 mg injeksjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass med 10 ml oppløsning inneholder 600 mg pertuzumab og 600 mg trastuzumab.
Hver ml med oppløsning inneholder 60 mg pertuzumab og 60 mg trastuzumab.

Phesgo 1200 mg/600 mg injeksjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass med 15 ml oppløsning inneholder 1200 mg pertuzumab og 600 mg trastuzumab.
Hver ml med oppløsning inneholder 80 mg pertuzumab og 40 mg trastuzumab.

Pertuzumab og trastuzumab er humaniserte immunglobulin (Ig)G1 monoklonale antistoffer produsert av mammalske celler (ovarieceller fra kinesisk hamster) ved rekombinant deoksyribonukleinsyre (DNA)-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar til opaliserende oppløsning, fargeløs til svakt brunaktig, pH 5,2–5,8, osmolalitet på henholdsvis 270-370 og 275-375 mOsmol/kg for 1200 mg/600 mg og 600 mg/600 mg oppløsningene.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Brystkreft i tidlig stadium (EBC)

Phesgo er indisert til bruk i kombinasjon med kjemoterapi ved:

- neoadjuvant behandling av voksne pasienter med HER2-positiv, lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig stadium brystkreft med høy risiko for tilbakefall (se pkt. 5.1)
- adjuvant behandling av voksne pasienter med HER2-positiv brystkreft i tidlig stadium med høy risiko for tilbakefall (se pkt. 5.1)

Metastatisk brystkreft (MBC)

Phesgo er indisert til bruk i kombinasjon med docetaxel hos voksne pasienter med HER2-positiv metastatisk eller lokal tilbakevendende inoperabel brystkreft, som tidligere ikke har fått HER2-rettet behandling eller kjemoterapi for metastatisk sykdom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Phesgo bør initieres av lege med erfaring fra behandling med kreftlegemidler. Phesgo bør administreres av helsepersonell som er forberedt på å håndtere anafylaksi og fullt gjenopplivingsutstyr bør være umiddelbart tilgjengelig (se pkt. 4.4).

For å hindre medisineringsfeil, er det viktig å kontrollere etiketten på hetteglasset for å sikre at legemidlet som klargjøres og administreres er Phesgo.

Pasienter som behandles med intravenøs pertuzumab og trastuzumab kan bytte til Phesgo. Bytte av behandling fra intravenøs pertuzumab og trastuzumab til Phesgo (eller vice versa) ble studert i studie MO40628 (se pkt. 4.8 og 5.1).

Dosering

Pasienter behandlet med Phesgo må ha HER2-positiv tumorstatus, definert som en score på 3+ ved immunhistokjemi (IHC) og/eller ratio på $\geq 2,0$ ved *in situ* hybridisering (ISH), fastslått med en validert test.

For å sikre nøyaktige og reproducerbare resultater, må testingen utføres i et spesialisert laboratorium, som kan sikre validering av testprosedyrene. For fullstendig prosedyre for utførelse av analyse og fortolkning, se pakningsvedlegg for validerte HER2-tester.

For anbefalt dosering med Phesgo i tidlig stadium og metastatisk brystkreft se tabell 1.

Tabell 1: Anbefalt dosering og administrering av Phesgo

	Dose (uavhengig av kroppsvekt)	Ca. varighet av subkutan injeksjon	Observasjonstid ^{ab}
Startdose	1200 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab	8 minutter	30 minutter
Vedlikeholdsdose (hver 3. uke)	600 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab	5 minutter	15 minutter

^aPasienter bør observeres for injeksjonsrelaterte reaksjoner og overfølsomhetsreaksjoner

^bObservasjonsperioden bør starte etter administrering av Phesgo og fullføres før eventuell påfølgende administrering av kjemoterapi

Hos pasienter som får et taksan, bør Phesgo administreres før taksanet.

Ved administrering sammen med Phesgo er anbefalt startdose med docetaxel 75 mg/m², for deretter å trappes opp til 100 mg/m² avhengig av det valgte doseringsregimet og toleransen av startdosen. Alternativt kan docetaxel gis som 100 mg/m² hver tredje uke fra oppstart, igjen avhenger dette av det valgte doseringsregimet. Ved bruk av et karboplatin-basert regime er anbefalt dose med docetaxel 75 mg/m² gjennom hele behandlingen (uten doseøkning). Ved administrering sammen med Phesgo i adjuvant setting, er anbefalt dose med paklitaxel 80 mg/m² en gang hver uke i 12 ukentlige sykluser.

Hos pasienter som følger et antracyklin-basert behandlingsregime, bør Phesgo administreres etter at hele behandlingsregimet med antracyklin er fullført (se pkt. 4.4).

Metastatisk brystkreft

Phesgo bør administreres i kombinasjon med docetaxsel. Behandling med Phesgo kan fortsette til sykdomsprogresjon eller uhåndterbar toksisitet, selv om behandling med docetaxsel er avsluttet (se pkt. 4.4).

Brystkreft i tidlig stadium

I neoadjuvant setting bør Phesgo administreres i 3 til 6 sykluser i kombinasjon med kjemoterapi, som del av et komplett behandlingsregime for brystkreft i tidlig stadium (se pkt. 5.1).

I adjuvant setting bør Phesgo administreres i totalt ett år (opptil 18 sykluser eller inntil det som oppstår først av tilbakefall eller uhåndterbar toksisitet) som del av et komplett behandlingsregime for brystkreft i tidlig stadium, uavhengig av tidspunkt for operasjon. Behandling bør omfatte standard antracyklin- og/eller taksan-basert kjemoterapi. Phesgo bør startes på dag 1 av den første syklusen som inneholder taksan, og bør fortsette selv om kjemoterapi avsluttes.

Utsatte eller utelatte doser

Dersom tiden mellom to sekvensielle injeksjoner er:

- mindre enn 6 uker, bør vedlikeholdsdosen med Phesgo 600 mg/600 mg administreres så snart som mulig. Fortsett deretter med 3 ukers planen.
- 6 uker eller mer, bør en startdose med Phesgo 1200 mg/600 mg administreres på nytt etterfulgt av en vedlikeholdsdose med Phesgo 600 mg/600 mg hver 3. uke.

Dosemodifikasjoner

Dosereduksjoner er ikke anbefalt for Phesgo. Seponering av behandling med Phesgo kan være nødvendig i henhold til legens vurdering.

Pasienter kan fortsette behandling i perioder med reversibel kjemoterapiindusert myelosuppresjon, men de bør overvåkes nøye for nøytropene komplikasjoner i denne tiden.

For dosemodifikasjoner av docetaxsel og annen kjemoterapi, se relevant preparatomtale (SmPC).

Bytte fra administrering av intravenøs pertuzumab og trastuzumab til Phesgo

- For pasienter som er behandlet med intravenøs pertuzumab og trastuzumab og har fått sin siste dose for mindre enn 6 uker siden, skal Phesgo gis som vedlikeholdsdose på 600 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab og deretter hver 3. uke.
- For pasienter som er behandlet med intravenøs pertuzumab og trastuzumab og har fått sin siste dose for 6 uker siden eller mer, skal Phesgo gis som startdose 1200 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab, etterfulgt av vedlikeholdsdose 600 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab hver 3. uke.

Venstre ventrikkeldysfunksjon

Phesgo bør holdes tilbake i minst 3 uker ved tegn og symptomer som tyder på kongestiv hjertesvikt. Phesgo bør seponeres hvis symptomatisk hjertesvikt er bekreftet (se pkt. 4.4 for flere detaljer).

Pasienter med metastatisk brystkreft

Pasienter bør ha en venstre ventrikkel-ejeksjonsfraksjon (LVEF) på ≥ 50 % før behandling. Phesgo bør holdes tilbake i minst 3 uker ved:

- et fall i LVEF til mindre enn 40 %
- LVEF på 40-45 % forbundet med et fall på ≥ 10 %-poeng under verdien før behandling.

Phesgo kan gjenopptas hvis LVEF er gjenopprettet til > 45 % eller til 40-45 % forbundet med en forskjell på < 10 %-poeng under verdiene før behandling.

Pasienter med brystkreft i tidlig stadium

Pasienter bør ha en LVEF på ≥ 55 % før behandling (≥ 50 % etter fullføring av antracyklinkomponenten av kjemoterapi, dersom dette gis).

Phesgo bør holdes tilbake i minst 3 uker ved en reduksjon i LVEF til lavere enn 50 % assosiert med et fall på ≥ 10 %-poeng under verdiene før behandling

Phesgo kan gjenopptas hvis LVEF er gjenopprettet til ≥ 50 % eller til en differanse på < 10 %-poeng under verdiene før behandling.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det ble ikke observert noen generelle forskjeller i effekt av Phesgo hos pasienter ≥ 65 år og < 65 år. Ingen dosejustering av Phesgo er nødvendig for eldre ≥ 65 år. Begrensede data er tilgjengelig for pasienter > 75 år.

Se pkt. 4.8 for evaluering av sikkerhet hos eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke behov for dosejustering av Phesgo hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Ingen doseanbefalinger kan gis til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, på grunn av begrensede tilgjengelige farmakokinetiske (PK) data (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av Phesgo er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon vil sjelden ha behov for dosejustering av Phesgo. Ingen spesielle dosejusteringer er anbefalt (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

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

Administrasjonsmåte

Phesgo skal kun administreres som en subkutan injeksjon. Phesgo er ikke ment til intravenøs administrering.

Injeksjonsstedet bør kun veksle mellom venstre og høyre lår. Nye injeksjoner bør settes minst 2,5 cm fra det forrige stedet i frisk hud og aldri i områder der huden er rød, skadet, øm eller hard. Dosen bør ikke deles mellom to sprøyter eller mellom to injeksjonssteder. Under behandlingen med Phesgo bør andre legemidler til subkutan bruk helst injiseres andre steder.

Startdosen og vedlikeholdsdosen bør administreres over henholdsvis 8 og 5 minutter.

Det anbefales at pasienten observeres i 30 minutter etter fullført startdose med Phesgo og 15 minutter etter fullført vedlikeholdsdose, for tegn eller symptomer på injeksjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.4 og 4.8).

Injeksjonsrelaterte reaksjoner

Injeksjonshastigheten kan reduseres eller injeksjonen pauses hvis pasienten utvikler injeksjonsrelaterte symptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). Behandling med oksygen, beta-agonister, antihistaminer, hurtig intravenøs væsketilførsel og antipyretika kan også bidra til å dempe systemiske symptomer.

Overfølsomhetsreaksjoner/anafylaksi

Behandlingen bør seponeres umiddelbart og permanent hvis pasienten opplever en NCI-CTCAE grad 4 reaksjon (anafylaksi), bronkospasme eller akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4 og 4.8).

For instruksjoner om bruk og håndtering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler, skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Venstre ventrikkeldysfunksjon (inkludert kongestiv hjertesvikt)

Reduksjoner i LVEF er rapportert med legemidler som blokkerer HER2-aktivitet, inkludert pertuzumab og trastuzumab. Forekomsten av symptomatisk venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon (LVD [kongestiv hjertesvikt]) var høyere hos pasienter som ble behandlet med pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi, sammenlignet med trastuzumab og kjemoterapi. De fleste tilfellene av symptomatisk hjertesvikt rapportert i adjuvant setting, var hos pasienter som fikk antracyklin-basert kjemoterapi (se pkt. 4.8). Pasienter som tidligere har fått antracykliner eller strålebehandling mot brystregionen, kan ha en høyere risiko for fall i LVEF basert på studier med intravenøs pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi.

Pasienter med en sykehistorie med alvorlig hjertesykdom eller medisinske tilstander, sykehistorie med ventrikulære dysrytmier eller risikofaktorer for ventrikulære dysrytmier ble ekskludert fra den (neo-) adjuvante EBC pivotale FEDERICA-studien med Phesgo.

Bruk av Phesgo er ikke undersøkt hos pasienter med en LVEF verdi < 55 % (EBC) eller < 50 % (MBC) før oppstart av behandlingen, tidligere hjertesvikt (CHF) i sykehistorien, tilstander som kan svekke venstre ventrikkelfunksjon, slik som dårlig kontrollert hypertensjon, nylig hjerteinfarkt, alvorlig hjertearytmi som krever behandling eller tidligere kumulativ eksponering for antracykliner til > 360 mg/m² doksorubicin eller dens ekvivalent. I tillegg har ikke pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi blitt undersøkt hos pasienter med fall i LVEF til < 50 % ved tidligere adjuvant behandling med trastuzumab.

Vurder LVEF før oppstart med Phesgo og regelmessig under behandling (f.eks. én gang under neoadjuvant behandling og hver 12. uke ved adjuvant eller metastatisk setting) for å sikre at LVEF er innenfor normale verdier. Seponering av Phesgo bør sterkt vurderes dersom LVEF har sunket som angitt under pkt. 4.2 og ikke er forbedret, eller dersom LVEF er ytterligere redusert ved neste vurdering, hvis ikke nytteverdien for den enkelte pasient er vurdert til å veie opp for risikoen.

Hjarterisiko skal vurderes nøye og balanseres mot det medisinske behovet til den enkelte pasienten før bruk av Phesgo med et antracyklin. Basert på de farmakologiske virkningene av HER2-rettede

legemidler og antracykliner kan det forventes at risikoen for hjertetoksisitet er høyere ved samtidig bruk av Phesgo og antracykliner enn ved sekvensiell bruk.

Sekvensiell bruk av Phesgo (i kombinasjon med et taksan) er undersøkt etter doksorubicin-komponenten i to antracyklin-baserte behandlingsregimer i FEDERICA-studien, mens sekvensiell bruk av intravenøs pertuzumab (i kombinasjon med trastuzumab og et taksan) er undersøkt etter epirubicin- eller doksorubicin-komponenten i mange antracyklin-baserte behandlingsregimer i APHINITY- og BERENICE-studiene. Kun begrensede sikkerhetsdata er tilgjengelig vedrørende samtidig bruk av intravenøs pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og et antracyklin. I TRYPHAENA-studien ble intravenøs pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab gitt samtidig med epirubicin, som del av FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyklofosamid)-regimet (se pkt. 4.8 og 5.1). Kun kjemoterapi-naive pasienter ble behandlet og de fikk lave kumulative doser med epirubicin (opptil 300 mg/m²). I denne studien var hjertesikkerhet lik den som ble observert hos pasienter som fikk samme behandlingsregime, men med pertuzumab administrert sekvensielt (etter FEC-kjemoterapi).

Injeksjonsrelaterte reaksjoner/infusjonsrelaterte reaksjoner (IRRs)

Phesgo har blitt forbundet med injeksjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.8). Injeksjonsrelaterte reaksjoner ble definert som enhver systemisk reaksjon med symptomer slik som feber, frysninger, hodepine, sannsynligvis på grunn av frigjøring av cytokiner innen 24 timer etter administrering av Phesgo. Det anbefales at pasienten observeres nøye under og i 30 minutter etter startdosen og under og i 15 minutter etter vedlikeholdsdosen. Dersom en signifikant injeksjonsrelatert reaksjon oppstår, skal injeksjonshastigheten reduseres eller injeksjonen opphøre og egnet medisinsk behandling skal gis. Pasienten skal vurderes og nøye overvåkes inntil alle observerte tegn og symptomer opphører. For pasienter med alvorlige injeksjonsrelaterte reaksjoner bør permanent seponering vurderes. Den kliniske vurderingen bør baseres på alvorlighetsgraden av foregående reaksjon og responsen på behandling gitt mot bivirkningen (se pkt. 4.2). Selv om injeksjonsrelaterte reaksjoner med fatalt utfall ikke har blitt observert med Phesgo, bør forsiktighet utvises da fatale infusjonsrelaterte reaksjoner har blitt forbundet med intravenøs pertuzumab i kombinasjon med intravenøs trastuzumab og kjemoterapi.

Overfølsomhetsreaksjoner/anafylaksi

Pasienter bør overvåkes nøye for overfølsomhetsreaksjoner. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inklusiv anafylaksi og hendelser med fatalt utfall, har blitt observert med pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi (se pkt. 4.8). De fleste anafylaktiske reaksjonene skjedde innen de første 6-8 behandlingssyklusene når pertuzumab og trastuzumab ble gitt i kombinasjon med kjemoterapi. Legemidler til behandling av slike reaksjoner og medisinsk nødutstyr bør være tilgjengelig for øyeblikkelig bruk. Phesgo må seponeres permanent ved NCI-CTCAE grad 4 overfølsomhetsreaksjon (anafylaksi), bronkospasme eller akutt lungesviktsyndrom (se pkt. 4.2). Phesgo er kontraindisert hos pasienter med kjent overfølsomhet overfor pertuzumab, trastuzumab eller overfor noen av hjelpestoffene (se pkt. 4.3).

Febril nøytropeni

Pasienter behandlet med Phesgo i kombinasjon med et taksan har en økt risiko for febril nøytropeni.

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

Diaré

Phesgo kan forårsake alvorlig diaré. Diaré forekommer hyppigst ved samtidig administrering med taksanbehandling. Eldre pasienter (≥ 65 år) har større risiko for diaré sammenlignet med yngre pasienter (< 65 år). Diaré behandles i henhold til standard praksis og retningslinjer. Tidlig intervensjon med loperamid, væske og elektrolytterstatning bør vurderes, særlig hos eldre pasienter og ved alvorlig eller langvarig diaré. Dersom pasientens tilstand ikke bedres, bør det vurderes å seponere behandling med Phesgo. Når diaréen er under kontroll kan behandling med Phesgo gjenopptas.

Lungekompikasjoner

Alvorlige lungekompikasjoner er rapportert ved bruk av trastuzumab etter at legemidlet er blitt markedsført. Disse hendelsene har enkelte ganger gitt dødelig utfall. I tillegg er det rapportert tilfeller av interstitiell lungesykdom inkludert lungeinfiltrater, akutt lungesviktsyndrom, pneumoni, pneumonitt, pleural effusjon, pustevansker, akutt lungeødem og respiratorisk insuffisiens. Risikofaktorer forbundet med interstitiell lungesykdom inkluderer tidligere eller samtidig behandling med andre antineoplastiske behandlinger som er kjent for å være forbundet med det, slik som taksaner, gemcitabin, vinorelbin og strålebehandling. Disse hendelsene kan oppstå som del av en infusjonsrelatert reaksjon, eller ved senere inntreden. Pasienter med hviledyspné på grunn av komplikasjoner ved langt fremskreden kreft og andre samtidige sykdommer, kan ha økt risiko for lungekompikasjoner. Disse pasientene skal derfor ikke behandles med Phesgo. Forsiktighet bør utvises ved pneumonitt, særlig hos pasienter som samtidig behandles med taksaner.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Pertuzumab

Ingen PK interaksjoner ble observert mellom pertuzumab og trastuzumab, eller mellom pertuzumab og docetaxel i en subgruppestudie med 37 pasienter i den randomiserte pivotale CLEOPATRA-studien med metastatiske brystkreftpasienter. I PK populasjonsanalysen var det dessuten ingen holdepunkter for legemiddelinteraksjoner mellom pertuzumab og trastuzumab, eller mellom pertuzumab og docetaxel. Fraværet av legemiddelinteraksjoner ble bekreftet av PK data fra NEOSPHERE- og APHINITY-studiene.

Fem studier undersøkte effekten av pertuzumab med hensyn på farmakokinetikken til de samtidig administrerte cytotoksiske legemidlene docetaxel, paklitaxel, gemcitabin, kapecitabin, karboplatin og erlotinib. Det var ingen holdepunkter for PK interaksjoner mellom pertuzumab og noen av disse legemidlene. Farmakokinetikken til pertuzumab i disse studiene var sammenlignbar med det som er observert i studier for de enkelte legemidlene.

Trastuzumab

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Klinisk signifikante interaksjoner mellom trastuzumab og samtidig administrerte legemidler i kliniske studier er ikke observert.

Trastuzumabs effekt på farmakokinetikken til andre antineoplastiske legemidler

PK data fra studiene BO15935 og M77004 hos kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreft tydet på at eksponering for paklitaksel og doksorubicin (og deres hovedmetabolitter 6- α hydroksylpaklitaksel, POH, og doksorubicinol, DOL) ikke ble endret i nærvær av trastuzumab (8 mg/kg eller 4 mg/kg intravenøs startdose etterfulgt av henholdsvis 6 mg/kg intravenøst hver 3. uke eller 2 mg/kg intravenøst en gang ukentlig). Trastuzumab kan imidlertid heve den samlede eksponeringen av en doksorubicinmetabolitt, (7-deoksy-13 dihydrodoksorubicinon, D7D). Bioaktiviteten av D7D og den kliniske effekten av økt eksponering for denne metabolitten var uklar.

Data fra studie JP16003, en enarmet studie med trastuzumab (4 mg/kg intravenøs startdose og 2 mg/kg intravenøst ukentlig) og docetaksel (60 mg/m² intravenøst) til japanske kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreft, tydet på at samtidig administrering av trastuzumab ikke hadde noen effekt på farmakokinetikken til docetaksel gitt som enkeltdose. Studie JP19959 var en substudie av BO18255 (ToGA) utført med mannlige og kvinnelige japanske pasienter med fremskreden ventrikelkreft, for å undersøke farmakokinetikken til kapecitabin og cisplatin når disse ble brukt med eller uten trastuzumab. Resultatene av denne substudien antydte at eksponeringen for de bioaktive metabolittene (f.eks. 5-FU) av kapecitabin ikke ble påvirket av samtidig bruk av cisplatin eller ved samtidig bruk av cisplatin pluss trastuzumab. Kapecitabin viste imidlertid selv høyere konsentrasjoner og en lengre halveringstid i kombinasjon med trastuzumab. Dataene antydte også at farmakokinetikken til cisplatin ikke ble påvirket av samtidig bruk av kapecitabin eller ved samtidig bruk av kapecitabin pluss trastuzumab.

PK data fra studie H4613g/GO01305 hos pasienter med metastatisk eller lokalavansert inoperabel HER2-positiv kreft antydte at trastuzumab ikke hadde noen innvirkning på farmakokinetikken til karboplatin.

Antineoplastiske legemidlers effekt på farmakokinetikken til trastuzumab

Ved sammenligning av simulerte trastuzumabkonsentrasjoner i serum etter trastuzumab som monoterapi (4 mg/kg startdose, 2 mg/kg intravenøst en gang ukentlig) og observerte serumkonsentrasjoner hos japanske kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreft (studie JP16003) ble det ikke funnet holdepunkt for en farmakokinetisk effekt på trastuzumab ved samtidig administrering av docetaksel. Sammenligning av PK resultater fra to fase II-studier (BO15935 og M77004) og en fase III-studie (H0648g) der pasientene ble behandlet samtidig med trastuzumab og paklitaksel og to fase II-studier der trastuzumab ble administrert som monoterapi (W016229 og MO16982) hos kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreft, indikerer at individuelle og gjennomsnittlige minimums («trough») konsentrasjoner av trastuzumab i serum varierte innenfor og på tvers av studier, men det var ingen klar effekt ved samtidig administrering av paklitaksel på farmakokinetikken til trastuzumab.

Trastuzumab PK data fra studie M77004 hvor kvinner med HER2-positiv metastatisk brystkreft ble behandlet samtidig med trastuzumab, paklitaksel og doksorubicin ble sammenliknet med trastuzumab PK data i studier der trastuzumab ble administrert som monoterapi (H0649g) eller i kombinasjon med antracyklin pluss cyklofosfamid eller paklitaksel (studie H0648g). Sammenlikningen indikerte at det ikke var noen effekt av doksorubicin og paklitaksel på farmakokinetikken til trastuzumab. PK data fra studie H4613g/GO01305 antydte at karboplatin ikke påvirket farmakokinetikken til trastuzumab.

Samtidig administrering av anastrozol ser ikke ut til å påvirke farmakokinetikken til trastuzumab.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandling med Phesgo og i 7 måneder etter den siste dosen.

Graviditet

Pertuzumab viste reproduksjonstoksisitet i dyrestudier. Det er kun en begrenset mengde data på bruk av pertuzumab hos gravide kvinner.

Fra dyrestudier er det uvisst om trastuzumab kan påvirke reproduksjonskapasiteten (se pkt. 5.3). Etter markedsføring er imidlertid tilfeller av hemmet nyrevekst og/eller svekket nyrefunksjon hos fosteret forbundet med oligohydramniose, noen forbundet med fatal lungehypoplasi hos fosteret, rapportert hos gravide kvinner som får trastuzumab.

Basert på de tidligere nevnte dyrestudier og data etter markedsføring, bør Phesgo ikke brukes under graviditet med mindre potensiell nytte av behandling for moren overgår potensiell risiko for fosteret. Kvinner som blir gravide skal informeres om muligheten for fosterskader. Hvis en gravid kvinne behandles med Phesgo, eller hvis en pasient blir gravid under bruk av Phesgo eller innen 7 måneder etter den siste dosen med Phesgo, bør det gjøres under tett oppfølging av et tverrfaglig team.

Amming

Da humant IgG utskilles i morsmelk hos mennesker og potensialet for absorpsjon og skade på spedbarnet ikke er kjent, skal amming unngås ved behandling med Phesgo og i minst 7 måneder etter siste dose.

Fertilitet

Pertuzumab

Det er ikke utført spesifikke dyrestudier for å undersøke om pertuzumab har noen effekt på fertiliteten. I toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos cynomolgus-aper ble det ikke sett noen bivirkninger vedrørende innvirkning på reproduksjonsorganer hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

Trastuzumab

Det er ikke bevis for at trastuzumab kan føre til redusert fertilitet basert på reproduksjonsstudier hos cynomolgus-aper (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Phesgo har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.8). Pasienter som utvikler injeksjonsrelaterte symptomer eller svimmelhet (se pkt. 4.4) bør likevel frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner inntil symptomene avtar.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene ($\geq 30\%$) rapportert hos pasienter behandlet med Phesgo eller intravenøs pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi er alopesi, diaré, kvalme, anemi, asteni og artralgi.

De vanligste rapporterte alvorlige bivirkningene (SAE) ($\geq 1\%$) hos pasienter behandlet med Phesgo eller intravenøs pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab er febril nøytropeni, hjertesvikt, pyreksi, nøytropeni, nøytropen sepsis, redusert nøytrofiltall og pneumoni.

Sikkerhetsprofilen til Phesgo var generelt sammenlignbar med den kjente sikkerhetsprofilen til intravenøs pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab, med reaksjoner på injeksjonsstedet som tilleggsbivirkning (14,9 % vs. 0,4 %).

Bivirkningstabell

Sikkerheten av pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab er blitt undersøkt hos 3834 pasienter med HER2-positiv brystkreft i de pivotale studiene CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY og FEDERICA. Den var generelt konsistent på tvers av studiene selv om forekomsten og hva som var de mest vanlige bivirkningene varierte avhengig om pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab ble administrert samtidig med antineoplastiske legemidler eller ikke.

Tabell 2 oppsummerer bivirkningene som er blitt rapportert i forbindelse med bruk av pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi i de pivotale kliniske studiene nevnt nedenfor (n=3834) og etter markedsføring.

- CLEOPATRA, der pertuzumab ble gitt i kombinasjon med trastuzumab og docetaxel til pasienter med metastatisk brystkreft (n=453)
- NEOSPHERE (n=309) og TRYPHAENA (n=218), der pasienter med lokalavansert, inflammatorisk brystkreft eller brystkreft i tidlig stadium fikk neoadjuvant pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi
- APHINITY, der adjuvant pertuzumab ble gitt i kombinasjon med trastuzumab og antracyklin-basert eller ikke-antracyklin-basert, taksan-holdig kjemoterapi til pasienter med brystkreft i tidlig stadium (n=2364)
- FEDERICA, der Phesgo (n=243) eller intravenøs pertuzumab og trastuzumab (n=247) ble gitt i kombinasjon med kjemoterapi til pasienter med brystkreft i tidlig stadium.

Ettersom Pertuzumab ble brukt sammen med trastuzumab og kjemoterapi i disse studiene, er det vanskelig å fastslå årsaksforholdet til en bivirkning av et bestemt legemiddel.

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

- Svært vanlige ($\geq 1/10$)
- Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
- Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)
- Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)
- Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

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

Tabell 2 Oppsummering av bivirkninger hos pasienter behandlet med pertuzumab, trastuzumab i pivotale kliniske studier[^], og etter markedsføring[†]

Organklasser	<u>Svært vanlige</u>	<u>Vanlige</u>	<u>Mindre vanlige</u>	<u>Sjeldne</u>
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Nasofaryngitt	Paronyki Øvre luftveisinfeksjon		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Febril nøytropeni* Nøytropeni Leukopeni Anemi			
Forstyrrelser i immunsystemet	Infusjonsreaksjon ^{oo} , *	Overfølsomhet ^o , * Legemiddel- overfølsomhet ^o , *	Anafylaktisk reaksjon ^o , *	Cytokin- frigjøringsyndrom ^{oo}
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Redusert appetitt			Tumorlysesyndrom [†]
Psykiatriske lidelser	Insomni			

Organklasser	<u>Svært vanlige</u>	<u>Vanlige</u>	<u>Mindre vanlige</u>	<u>Sjeldne</u>
Nevrologiske sykdommer	Perifer nevropati Hodepine Dysgeusi Perifer sensorisk nevropati Svimmelhet Parestesi			
Øyesykdommer	Økt tåreflom			
Hjertesykdommer		Venstre ventrikel dysfunksjon**	Kongestiv hjertesvikt**	
Karsykdommer	Hetetokter			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste Epistakse Dyspné		Interstitiell lungesykdom Pleural effusjon	
Gastrointestinale sykdommer	Diaré Oppkast Stomatitt Kvalme Forstoppelse Dyspepsi Abdominalsmerte			
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi Utslett Negleforstyrrelser Pruritus Tørr hud			
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi Artralgi Smarter i ekstremitet			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Slimhinnebetennelse Perifert ødem Feber Fatigue Asteni Reaksjoner på injeksjonsstedet ^{°°°}	Frysninger Smarter Ødem		

[^] Tabell 2 viser sammenslåtte data fra hele behandlingsperioden i CLEOPATRA (data cut-off 11.februar 2014; median antall sykluser med pertuzumab var 24); og fra neoadjuvant behandlingsperiode i NEOSPHERE (median antall sykluser med pertuzumab var 4, i alle behandlingsarmer) og TRYPHAENA (median antall sykluser med pertuzumab var 3-6 i alle behandlingsarmer); fra behandlingsperioden i APHINITY (median antall sykluser med pertuzumab var 18) og fra behandlingsperioden i FEDERICA (median antall sykluser med Phesgo var 7).

* Bivirkninger med dødelig utfall har blitt rapportert.

** Gjennom hele behandlingstiden i alle 5 studier (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY, FEDERICA). Forekomsten av venstre ventrikel dysfunksjon og kongestiv hjertesvikt reflekterer de MedDRA-foretrukne betegnelser rapportert i de enkelte studiene.

[°] Overfølsomhet/anafylaktisk reaksjon er basert på en gruppe av betingelser.

^{°°} Infusjonsreaksjon inkluderer en rekke ulike betingelser innen en tidsramme definert som enhver reaksjon rapportert som overfølsomhet, anafylaksi, akutt infusjonsreaksjon eller cytokinfrigjøringsyndrom som skjedde under en infusjon eller innen 24 timer etter infusjonen.

^{°°°} Kun observert med Phesgo (relatert til subkutan administrering)

[†] Bivirkninger rapportert etter markedsføring

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Venstre ventrikel dysfunksjon

Phesgo i kombinasjon med kjemoterapi

I den pivotale FEDERICA-studien var forekomsten av systemisk hjertesvikt (NYHA klasse III eller IV) med en reduksjon i LVEF på minst 10 prosentpoeng fra baseline og til < 50 % hos 1,2 % av pasientene behandlet med Phesgo vs. 0,8 % av pasientene behandlet med intravenøs pertuzumab og trastuzumab. Blant pasientene som opplevde symptomatisk hjertesvikt hadde ingen av pasientene behandlet med Phesgo restituert ved data cut-off og én pasient ble seponert fra Phesgo på grunn av en hendelse med symptomatisk hjertesvikt. Asymptomatiske eller lett symptomatiske (NYHA-klasse II) reduksjoner i LVEF med minst 10 prosentpoeng fra baseline og til < 50 % (bekreftet med sekundær LVEF) ble rapportert hos 0,8 % av pasientene behandlet med Phesgo og 4 % av pasientene behandlet med intravenøs pertuzumab og trastuzumab, hvorav én av pasientene behandlet med Phesgo hadde restituert ved data cut-off og to pasienter ble seponert fra Phesgo (se pkt. 4.2 og 4.4).

Intravenøs pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi

I den pivotale CLEOPATRA-studien var forekomsten av LVD under studiebehandlingen høyere i gruppen som fikk placebo enn i gruppen som ble behandlet med pertuzumab (henholdsvis 8,6 % og 6,6 %). Forekomsten av symptomatisk LVD var også lavere i gruppen behandlet med pertuzumab (1,8 % i gruppen behandlet med placebo vs. 1,5 % i gruppen behandlet med pertuzumab) (se pkt. 4.4).

I den neoadjuvante NEOSPHERE-studien, der pasienter fikk 4 sykluser med pertuzumab som neoadjuvant behandling, var forekomsten av LVD (under hele behandlingsperioden) høyere i gruppen som ble behandlet med pertuzumab, trastuzumab og docetaxsel (7,5 %) sammenlignet med gruppen som ble behandlet med trastuzumab og docetaxsel (1,9 %). Det var ett tilfelle av symptomatisk LVD i gruppen behandlet med pertuzumab og trastuzumab.

I den neoadjuvante TRYPHAENA-studien var forekomsten av LVD (under hele behandlingsperioden) 8,3 % i gruppen behandlet med pertuzumab pluss trastuzumab og FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyklofosfamid) etterfulgt av pertuzumab pluss trastuzumab og docetaxsel, 9,3 % i gruppen behandlet med pertuzumab pluss trastuzumab og docetaxsel gitt etter FEC og 6,6 % i gruppen behandlet med pertuzumab i kombinasjon med TCH (docetaxsel, karboplatin og trastuzumab). Forekomsten av symptomatisk LVD (kongestiv hjertesvikt) var 1,3 % i gruppen behandlet med pertuzumab pluss trastuzumab og docetaxsel gitt etter FEC (ekskudert: en pasient som fikk symptomatisk LVD under behandling med FEC før pertuzumab pluss trastuzumab og docetaxsel) og også 1,3 % i gruppen behandlet med pertuzumab i kombinasjon med TCH. Ingen pasienter i gruppen behandlet med pertuzumab pluss trastuzumab og FEC etterfulgt av pertuzumab pluss trastuzumab og docetaxsel fikk symptomatisk LVD.

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

I APHINITY var forekomsten av symptomatisk hjertesvikt (NYHA-klasse III eller IV) med en reduksjon i LVEF på minst 10 prosentpoeng fra baseline og til < 50 % på < 1 % (0,6 % av pasienter behandlet med pertuzumab vs. 0,3 % av pasienter behandlet med placebo). Blant pasientene som opplevde symptomatisk hjertesvikt hadde 46,7 % av pasientene behandlet med pertuzumab og 57,1 % av pasientene behandlet med placebo restituert (definert som 2 etterfølgende LVEF-målinger over

50 %) ved data cut-off. De fleste hendelsene ble rapportert hos pasienter behandlet med antracyclin. Asymptomatiske eller lett symptomatiske (NYHA-klasse II) reduksjoner i LVEF med minst 10 prosentpoeng fra baseline og til < 50 % ble rapportert hos 2,7 % av pasientene behandlet med pertuzumab og 2,8 % av pasientene behandlet med placebo, hvorav 79,7 % av pasientene behandlet med pertuzumab og 80,6 % av pasientene behandlet med placebo hadde restituert ved data cut-off.

Injeksjons-/infusjonsrelaterte reaksjoner

Phesgo i kombinasjon med kjemoterapi

I den pivotale FEDERICA-studien ble en injeksjons-/infusjonsrelatert reaksjon definert som enhver systemisk reaksjon rapportert innen 24 timer etter administrering av Phesgo eller intravenøs pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab (se pkt. 4.2 og 4.4).

Injeksjonsrelaterte reaksjoner ble rapportert hos 0,8 % av pasienter behandlet med Phesgo og infusjonsrelaterte reaksjoner ble rapportert hos 10,7 % av pasienter behandlet med intravenøs pertuzumab og trastuzumab. De vanligste injeksjons-/infusjonsrelaterte reaksjonene som ble sett ved behandling med Phesgo eller intravenøs pertuzumab og trastuzumab var frysninger, feber eller oppkast.

Reaksjoner på injeksjonsstedet ble definert som enhver lokal reaksjon rapportert innen 24 timer etter administrering av Phesgo, og ble rapportert hos 14,9 % av pasientene behandlet med Phesgo. Alle disse var grad 1 eller 2 hendelser. De vanligste lokale reaksjonene på injeksjonsstedet sett med Phesgo var enten smerter eller erytem på injeksjonsstedet.

Intravenøs pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi

I de pivotale studiene ble en administrasjonsrelatert reaksjon definert som enhver hendelse rapportert som overfølsomhet, anafylaktisk reaksjon, akutt infusjonsreaksjon eller cytokinfrigjøringsyndrom og som oppstod i løpet av infusjonen eller på samme dag som infusjonen ble gitt. I den pivotale CLEOPATRA-studien ble startdosen med pertuzumab gitt dagen før trastuzumab og docetaksel for å gjøre det mulig å undersøke reaksjoner forbundet med pertuzumab. På den første dagen, da kun pertuzumab ble administrert, var den samlede frekvensen av infusjonsrelaterte reaksjoner 9,8 % i gruppen behandlet med placebo og 13,2 % i gruppen behandlet med pertuzumab, og flertallet av reaksjonene var lette eller moderate. De vanligste infusjonsrelaterte reaksjonene ($\geq 1,0$ %) i gruppen behandlet med pertuzumab var feber, frysninger, fatigue, hodepine, asteni, overfølsomhet og oppkast.

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

I neoadjuvante og adjuvante studier ble pertuzumab administrert på samme dag som andre studierelaterte behandlinger. Infusjonsrelaterte reaksjoner oppsto hos 18,6 % - 25,0 % av pasientene den første dagen pertuzumab ble administrert (i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi). Typen og alvorligheten av hendelsene var i overensstemmelse med de som ble observert i CLEOPATRA hvor flesteparten av reaksjonene var av lett eller moderat alvorlighetsgrad.

Overfølsomhetsreaksjoner/anafylaksi

Phesgo i kombinasjon med kjemoterapi

I den pivotale FEDERICA-studien var den samlede frekvensen av overfølsomhet/anafylaksi rapporterte hendelser relatert til HER2-rettet behandling 1,6 % hos pasienter behandlet med Phesgo og 1,2 % hos pasienter behandlet med intravenøs pertuzumab og trastuzumab. Av disse var ingen NCI-CTCAE (versjon 4.0) grad 3-4 (se pkt. 4.4). Én pasient opplevde en overfølsomhets/anafylaksi hendelse under eller umiddelbart etter administrering av Phesgo i den første syklusen, som førte til seponering av behandling (se pkt. 4.2 og 4.4).

Intravenøs pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi

I den pivotale CLEOPATRA-studien med brystkreftpasienter som hadde metastaser, var samlet frekvens av utprøvers rapporterte overfølsomhets/anafylaktiske reaksjoner under hele behandlingsperioden 9,3 % hos gruppen behandlet med placebo og 11,3 % hos gruppen behandlet med pertuzumab, derav var henholdsvis 2,5 % og 2,0 % av NCI-CTCAE grad 3-4. I alt 2 pasienter i gruppen behandlet med placebo og 4 pasienter i gruppen behandlet med pertuzumab opplevde hendelser beskrevet av utprøveren som anafylaksi (se pkt. 4.4).

Flertallet av overfølsomhetsreaksjoner var generelt av lett eller moderat alvorlighetsgrad og forsvant etter behandling. Basert på modifikasjoner gjort under studiebehandlingen, ble de fleste reaksjonene vurdert som forårsaket av docetaksel-infusjonene.

I de neoadjuvante og adjuvante studiene var hendelser av overfølsomhet/anafylaksi i overensstemmelse med de som ble observert i CLEOPATRA. I NEOSPHERE opplevde to pasienter i gruppen som mottok pertuzumab og docetaksel, anafylaksi. I både TRYPHAENA- og APHINITY-studiene var den totale frekvensen av overfølsomhet/anafylaksi høyest i gruppen behandlet med pertuzumab og TCH (henholdsvis 13,2 % og 7,6 %), hvorav henholdsvis 2,6 % og 1,3 % av hendelsene var NCI-CTCAE grad 3-4.

Febril nøytropeni

Phesgo i kombinasjon med kjemoterapi

I den pivotale FEDERICA-studien oppsto febril nøytropeni hos 6,5 % av pasientene behandlet med Phesgo og 5,6 % av pasientene behandlet med intravenøs pertuzumab og trastuzumab.

Slik som i de pivotale studiene for intravenøs pertuzumab og trastuzumab, var det en høyere forekomst av febril nøytropeni observert blant asiatiske pasienter behandlet med intravenøs pertuzumab og trastuzumab (13 %), tilsvarende var forekomsten av febril nøytropeni også høyere hos asiatiske pasienter behandlet med Phesgo (13,7 %).

Intravenøs pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi

I den pivotale CLEOPATRA-studien opplevde flertallet av pasientene i begge behandlingsgruppene minst én leukopen hendelse (63,0 % av pasientene i gruppen behandlet med pertuzumab og 58,3 % av pasientene i gruppen behandlet med placebo), hvorav flertallet var nøytropene hendelser (se pkt. 4.4). Febril nøytropeni oppstod hos 13,7 % av pasientene behandlet med pertuzumab og 7,6 % av pasientene behandlet med placebo. I begge behandlingsgruppene var andelen pasienter som opplevde febril nøytropeni høyest i den første behandlingssyklusen som deretter avtok. En økt forekomst av febril nøytropeni ble observert hos asiatiske pasienter i begge behandlingsgruppene, sammenlignet med pasienter med annen etnisitet og fra andre geografiske regioner. Blant asiatiske pasienter var forekomsten av febril nøytropeni høyere i gruppen behandlet med pertuzumab (25,8 %), sammenlignet med gruppen behandlet med placebo (11,3 %).

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

trastuzumab og docetaxel febril nøytropeni sammenlignet med 4,0 % av asiatiske pasienter som ble behandlet med neoadjuvant trastuzumab og docetaxel.

I APHINITY-studien oppsto febril nøytropeni hos 12,1 % av pasientene behandlet med pertuzumab og 11,1 % av pasientene behandlet med placebo. Som i CLEOPATRA-, TRYPHAENA- og NEOSPHERE-studiene ble det observert høyere forekomst av febril nøytropeni hos asiatiske pasienter behandlet med pertuzumab sammenlignet med andre etnisiteter i APHINITY-studien (15,9 % av pasientene behandlet med pertuzumab og 9,9 % av pasientene behandlet med placebo).

Diaré

Phesgo i kombinasjon med kjemoterapi

I den pivotale FEDERICA-studien oppsto diaré hos 61,7 % av pasienter behandlet med Phesgo og 59,1 % av pasientene behandlet med intravenøs pertuzumab og trastuzumab. Forekomsten av grad ≥ 3 diaré ble rapportert hos 7,3 % av pasientene i Phesgo-armen vs. 5,2 % i intravenøs pertuzumab og trastuzumab-armen. Flertallet av de rapporterte hendelsene var grad 1 eller 2 i alvorlighetsgrad. Den høyeste forekomsten av diaré (alle grader) ble rapportert under den målrettede behandlingen og taksan-kjemoterapi perioden (57,7 % av pasientene i Phesgo-armen vs. 53,6 % av pasientene i intravenøs pertuzumab og trastuzumab-armen) (se pkt. 4.4).

Intravenøs pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi

I den pivotale CLEOPATRA-studien med brystkreftpasienter som hadde metastaser, oppstod diaré hos 68,4 % av pasientene behandlet med pertuzumab og 48,7 % av pasientene behandlet med placebo (se pkt. 4.4). De fleste hendelsene var av lett til moderat alvorlighetsgrad og oppstod i løpet av de første behandlingssyklusene. Forekomsten av NCI-CTCAE grad 3-4 diaré var 9,3 % hos pasientene behandlet med pertuzumab vs. 5,1 % hos pasientene behandlet med placebo. Median varighet av den lengste episoden var 18 dager for pasienter behandlet med pertuzumab og 8 dager for pasienter behandlet med placebo. Forebyggende bruk av midler mot diaré gav god respons ved tilfeller av diaré.

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

I APHINITY-studien ble det rapportert en høyere forekomst av diaré i pertuzumab-armen (71,2 %) sammenlignet med placebo-armen (45,2 %). Diaré grad ≥ 3 ble rapportert hos 9,8 % av pasientene i pertuzumab-armen vs. 3,7 % i placebo-armen. De fleste rapporterte hendelser var av alvorlighetsgrad 1 eller 2. Den høyeste forekomsten av diaré (alle grader) ble rapportert under den målrettede behandlingen + taksan-kjemoterapi-perioden (61,4 % av pasientene i pertuzumab-armen vs. 33,8 % av pasientene i placebo-armen). Forekomsten av diaré var mye lavere etter avsluttet kjemoterapi, og påvirket 18,1 % av pasientene i pertuzumab-armen vs. 9,2 % av pasientene i placebo-armen i perioden etter kjemoterapi med målrettet behandling.

Utslett

Phesgo i kombinasjon med kjemoterapi

I den pivotale FEDERICA-studien oppsto utslett hos 18,1 % av pasienter behandlet med Phesgo og 21,8 % av pasienter behandlet med intravenøs pertuzumab og trastuzumab. De fleste hendelsene med utslett var grad 1 eller 2.

Intravenøs pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi

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

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

I APHINITY-studien oppsto bivirkningen utslett hos 25,8 % av pasientene i pertuzumab-armen vs. 20,3 % av pasientene i placebo-armen. De fleste hendelsene med utslett var av grad 1 eller 2.

Unormale laboratorieverdier

Phesgo i kombinasjon med kjemoterapi

I den pivotale FEDERICA-studien var forekomsten av NCI-CTCAE v.4 grad 3-4 nøytropeni omtrent den samme i de to behandlingsgruppene (14,5 % hos pasientene behandlet med Phesgo og 13,9 % hos pasientene behandlet med intravenøs pertuzumab og trastuzumab).

Intravenøs pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi

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

I NEOSPHERE-studien var forekomsten av NCI-CTCAE v.3 grad 3-4 nøytropeni 74,5 % hos pasienter behandlet med neoadjuvant pertuzumab, trastuzumab og docetaxel sammenlignet med 84,5 % hos pasienter behandlet med trastuzumab og docetaxel, inkludert henholdsvis 50,9 % og 60,2 % grad 4 nøytropeni. I TRYPHAENA-studien var forekomsten av NCI-CTCAE v.3 grad 3-4 nøytropeni 85,3 % hos pasienter behandlet med neoadjuvant pertuzumab + TCH og 77,0 % hos pasienter behandlet med neoadjuvant pertuzumab, trastuzumab og docetaxel etter FEC, inkludert henholdsvis 66,7 % og 59,5 % grad 4 nøytropeni.

I APHINITY-studien var forekomsten av NCI-CTCAE v.4 grad 3-4 nøytropeni 40,6 % hos pasienter behandlet med pertuzumab, trastuzumab og kjemoterapi sammenlignet med 39,1 % hos pasienter behandlet med placebo, trastuzumab og kjemoterapi, inkludert henholdsvis 28,3 % og 26,5 % grad 4 nøytropeni.

Immunogenisitet

Som ved alle terapeutiske proteiner, er det potensiale for en immunrespons mot pertuzumab og trastuzumab hos pasienter behandlet med Phesgo.

I FEDERICA-studien var forekomsten av anti-pertuzumab og anti-trastuzumab antistoffer som oppsto fra behandling henholdsvis 6,1 % (15/245) og 0,4 % (1/245) hos pasienter behandlet med intravenøs pertuzumab og trastuzumab. Blant pasientene som testet positivt for anti-pertuzumab antistoffer ble nøytraliserende anti-pertuzumab antistoffer oppdaget hos to pasienter.

Forekomsten av anti-pertuzumab og anti-trastuzumab antistoffer oppdaget ved hvilket som helst tidspunkt (inkludert baseline) var henholdsvis 10,3 % (26/252) og 1,2 % (3/252), hos pasienter behandlet med intravenøs pertuzumab og trastuzumab. Blant disse pasientene ble nøytraliserende anti-pertuzumab antistoffer oppdaget hos tre pasienter.

Forekomsten av anti-pertuzumab, anti-trastuzumab og anti-vorhyaluronidase alfa antistoffer som oppsto fra behandling var henholdsvis 8,3 % (20/241), 1,7 % (4/241), og 3,8 % (9/238) hos pasienter behandlet med Phesgo. Blant disse pasientene ble nøytraliserende anti-pertuzumab antistoffer oppdaget hos to pasienter og nøytraliserende anti-trastuzumab antistoffer oppdaget hos én pasient.

Forekomsten av anti-pertuzumab, anti-trastuzumab og anti-vorhyaluronidase alfa antistoffer oppdaget ved hvilket som helst tidspunkt (inkludert baseline) var henholdsvis 12,1 % (30/248), 3,2 % (8/248), og 9 % (22/245) hos pasienter behandlet med Phesgo. Blant disse pasientene ble nøytraliserende anti-pertuzumab antistoffer oppdaget hos tre pasienter, nøytraliserende anti-trastuzumab antistoffer oppdaget hos én pasient, og nøytraliserende anti-vorhyaluronidase alfa antistoffer oppdaget hos én pasient.

Den kliniske relevansen for utviklingen av anti-pertuzumab, anti-trastuzumab eller anti-vorhyaluronidase alfa antistoffer etter behandling med Phesgo er ikke kjent.

Bytte behandling fra intravenøs pertuzumab og trastuzumab til Phesgo (eller vice versa)

Studie MO40628 undersøkte sikkerheten ved å bytte mellom intravenøs pertuzumab og trastuzumab og subkutan Phesgo (Arm A) og vice versa (Arm B) med hovedmål å evaluere pasienters preferanse for Phesgo (se pkt, 5.1 for detaljer om studiedesign).

Blant pasientene i Arm A var forekomsten av bivirkninger under syklus 1-3 (intravenøs behandling) 77,5 % (62/80 pasienter), sammenlignet med syklus 4-6 (subkutan behandling) der forekomsten var 72,5 % (58/80 pasienter).

Blant pasientene i Arm B var forekomsten av bivirkninger under syklus 1-3 (subkutan behandling) 77,5 % (62/80 pasienter), sammenliknet med syklus 4-6 (intravenøs behandling) der forekomsten var 63,8 % (51/80 pasienter), hovedsakelig på grunn av høyere forekomst av reaksjoner på injeksjonsstedet (alle av grad 1 eller 2) ved behandling med Phesgo. Hyppigheten av alvorlige bivirkninger (SAE), grad 3 bivirkninger og seponeringer av behandling på grunn av bivirkninger var lav (< 6 %) i perioden før bytte av behandling (syklus 1-3) og lignende som for perioden etter bytte av behandling (syklus 4-6).

Det ble ikke rapportert om grad 4 eller grad 5 bivirkninger.

Eldre

I FEDERICA-studien ble det ikke observert noen generelle forskjeller i sikkerhet av Phesgo hos pasienter ≥ 65 år og < 65 år.

I de pivotale pertuzumab kliniske studiene med intravenøs pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab oppsto imidlertid nedsatt appetitt, anemi, vektnedgang, asteni, dysgeusi, perifer nevropati, hypomagnesemi og diaré med en forekomst på ≥ 5 % høyere hos pasienter ≥ 65 år (n=418) sammenlignet med pasienter < 65 år (n=2926).

Begrensede kliniske studiedata er tilgjengelig for pasienter > 75 år behandlet med Phesgo eller intravenøs pertuzumab og trastuzumab. Data etter markedsføring viser ingen forskjell i sikkerhet for pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab hos pasienter ≥ 65 og < 65 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Den høyeste Phesgo dosen som er blitt testet er 1200 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab. Ved overdosering må pasienten overvåkes nøye for tegn eller symptomer på bivirkninger og egnet symptomatisk behandling må igangsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01X Y02

Virkningsmekanisme

Phesgo inneholder pertuzumab og trastuzumab som gir den terapeutiske effekten til legemidlet og vorhyaluronidase alfa, et enzym brukt for å øke dispergering og absorpsjon av samtidig administrerte legemidler ved subkutan administrering.

Pertuzumab og trastuzumab er rekombinante humaniserte IgG1 monoklonale antistoffer mot den humane epidermale vekstfaktor-reseptor 2 (HER2). Begge virkestoffer binder seg til spesifikke HER2 sub-domener uten å konkurrere og har utfyllende mekanismer for å avbryte HER2 signalisering:

- Pertuzumab binder seg spesifikt til det ekstracellulære dimeriseringsdomenet (subdomene II) på HER2. Ved binding blokkeres ligand-avhengig heterodimerisering av HER2 med andre medlemmer av HER-familien, inkludert epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR), HER3 og HER4, og dette hemmer ligand-aktivert intracellulær signaloverføring via to hovedsignalveier: mitogen-aktivert protein (MAP) kinase og fosfoinositid 3-kinase (PI3K). Hemming av disse signalveiene kan resultere i henholdsvis stopp i cellevekst og apoptose
- Trastuzumab binder seg til sub-domenet IV, HER2-proteinets ekstracellulære domene og hemmer ligand-uavhengig HER2 mediert proliferasjon og overlevelsessignaler av humane tumorceller med økt forekomst av HER2.

Begge virkestoffene fremmer i tillegg antistoff-mediert cellulær cytotoxicitet (ADCC). *In vitro* er både pertuzumab og trastuzumab ADCC påvist i høyere grad for kreftceller med økt forekomst av HER2 enn for kreftceller uten økt forekomst av HER2.

Klinisk effekt og sikkerhet

Dette avsnittet presenterer den kliniske erfaringen med Phesgo fast dosekombinasjon av pertuzumab og trastuzumab og med intravenøs pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab hos pasienter med overekspresjon av HER2 i tidlig og metastatisk brystkreft.

Klinisk erfaring med Phesgo hos pasienter med HER2-positiv brystkreft i tidlig stadium

Den kliniske erfaringen med Phesgo er basert på data fra en klinisk fase III-studie (FEDERICA WO40324) og en klinisk fase II studie (PHRANCESCA MO40628) hos pasienter som har brystkreft i tidlig stadium med overekspresjon av HER2. Overekspresjon av HER2 ble påvist ved et sentralt

laboratorium og ble definert som en score på 3+ av IHC eller en ISH amplifikasjonsratio $\geq 2,0$ i studien presentert under.

FEDERICA WO40324

FEDERICA er en åpen, multisenter, randomisert studie gjennomført hos 500 pasienter med HER2-positiv operabel eller lokalavansert (inkludert inflammatorisk) brystkreft i tidlig stadium med en tumorstørrelse > 2 cm eller lymfeknute-positiv i neoadjuvant og adjuvant setting. Pasientene ble randomisert til å motta 8 sykluser neoadjuvant kjemoterapi med samtidig administrering av 4 sykluser med enten Phesgo eller intravenøs pertuzumab og trastuzumab under syklus 5-8. Utprøverne valgte én av de to følgende neoadjuvante kjemoterapiregimene for hver enkelt pasient:

- 4 sykluser med doksorubicin (60 mg/m^2) og cyklofosfamid (600 mg/m^2) hver andre uke etterfulgt av paklitaksel (80 mg/m^2) ukentlig i 12 uker
- 4 sykluser med doksorubicin (60 mg/m^2) og cyklofosfamid (600 mg/m^2) hver tredje uke etterfulgt av 4 sykluser med docetaksel (75 mg/m^2 i den første syklusen og deretter 100 mg/m^2 ved etterfølgende sykluser i henhold til utprøvers vurdering) hver tredje uke

Pasientene fortsatte behandling etter operasjon med Phesgo eller intravenøs pertuzumab og trastuzumab, som før operasjon i ytterligere 14 sykluser, for å fullføre 18 sykluser med HER2-rettet behandling. Pasientene mottok i tillegg adjuvant strålebehandling og endokrin behandling etter lokal klinisk standard. I den adjuvante perioden var erstatning av intravenøs trastuzumab for subkutan trastuzumab tillatt etter utprøvers vurdering. HER2-rettet behandling ble administrert hver tredje uke ifølge tabell 3:

Tabell 3: Dosering og administrering av Phesgo, intravenøs pertuzumab, intravenøs trastuzumab og subkutan trastuzumab

Legemiddel	Administrering	Dose	
		Startdose	Vedlikehold
Phesgo	Subkutan injeksjon	1200 mg/600 mg	600 mg/600 mg
Pertuzumab	Intravenøs infusjon	840 mg	420 mg
Trastuzumab	Intravenøs infusjon	8 mg/kg	6 mg/kg
Trastuzumab	Subkutan injeksjon	600 mg	

FEDERICA ble utformet for å demonstrere ikke-underlegenhet av pertuzumab i syklus 7 (dvs. pre-dose syklus 8) serum C_{trough} til pertuzumab i Phesgo sammenlignet med intravenøs pertuzumab (primært endepunkt). Sekundære tilleggsendepunkter inkluderte ikke-underlegenhet for syklus 7 serum trastuzumab C_{trough} for trastuzumab i Phesgo sammenlignet med intravenøs trastuzumab, effekt (lokalt vurdert komplett patologisk respons, tpCR) og sikkerhetsutfall. Demografien var godt balansert mellom de to behandlingsarmene. Median alder til pasientene som ble behandlet i studien var 51 år. De fleste pasientene hadde hormonreseptor-positiv sykdom (61,2 %), lymfeknute-positiv sykdom (57,6 %) og var kaukasiere (65,8 %).

For ikke-underlegenhet av pertuzumab og trastuzumab eksponering fra Phesgo, se pkt. 5.2. For sikkerhetsprofil, se pkt. 4.8.

Analysen for sekundært effektendepunkt, tpCR (lokalt vurdert), definert som fravær av invasiv sykdom i brystet og armhule (ypT0/is, ypN0) er vist i tabell 4.

Tabell 4: Sammendrag av total patologisk komplett respons (tpCR)

	Phesgo (n=248)	Intravenøs pertuzumab + trastuzumab (n=252)
tpCR (ypT0/is, ypN0)	148 (59,7 %)	150 (59,5 %)
Nøyaktig 95 % KI for tpCR rate ¹	(53,28; 65,84)	(53,18; 65,64)
Forskjell i tpCR rate (subkutan minus intravenøs arm)	0,15	
95 % KI for forskjellen i tpCR ² rate	-8,67 to 8,97	

¹Konfidensintervallet for “one sample binomial ved Pearson-Clopper” metoden

²Kontinuitetskorreksjon ved Hauck-Anderson metoden har blitt benyttet i kalkulasjonen

PHRANCESCA (MO40628)

Studie MO40628 undersøkte sikkerheten ved å bytte mellom intravenøs pertuzumab og trastuzumab og subkutan Phesgo og vice versa (se pkt. 4.8) med hovedmål å evaluere pasienters preferanse for enten intravenøs eller subkutan administrasjonsvei: 85 % av pasientene foretrakk subkutan administrering, 13,8 % foretrakk intravenøs administrering og 1,2 % hadde ingen preferanser. Totalt 160 pasienter ble inkludert i denne 2-armede cross-over studien: 80 pasienter ble randomisert til Arm A (3 sykluser med intravenøs pertuzumab og trastuzumab etterfulgt av 3 sykluser med Phesgo) og 80 pasienter ble randomisert til Arm B (3 sykluser med Phesgo etterfulgt av 3 sykluser med intravenøs pertuzumab og trastuzumab). Ved primær analyse var median eksponering for adjuvant pertuzumab og trastuzumab (både IV og SC administrasjon) 11 sykluser (variasjon: 6 til 15).

Klinisk erfaring med intravenøs pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab i HER2-positiv brystkreft

Den kliniske erfaringen med intravenøs pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab er basert på data fra to randomiserte neoadjuvante fase II-studier ved brystkreft i tidlig stadium (en kontrollert), en ikke-randomisert neoadjuvant fase II-studie, en randomisert fase III-studie i adjuvant setting og en randomisert fase III-studie og en enarmet fase II-studie ved metastatisk brystkreft. Overekspresjon av HER2 ble bestemt ved et sentralt laboratorium og definert som en score på 3+ ved IHC eller en ISH-amplifikasjonsratio på $\geq 2,0$ i studiene beskrevet under.

Brystkreft i tidlig stadium

Neoadjuvant behandling

I neoadjuvant setting er lokalavansert og inflammatorisk brystkreft ansett som høyrisiko uavhengig av hormonreseptorstatus. Ved brystkreft i tidlig stadium bør tumorstørrelse, -grad, hormonreseptorstatus og lymfeknutemetastaser tas med i betraktning ved risikovurderingen.

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

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE er en multinasjonal, multisenter kontrollert randomisert fase II-studie med pertuzumab og ble utført med 417 voksne kvinnelige pasienter med nylig diagnostisert, tidlig, inflammatorisk eller lokalavansert HER2-positiv brystkreft (T2-4d; primær tumor > 2 cm i diameter), som ikke tidligere hadde fått trastuzumab, kjemoterapi eller strålebehandling. Pasienter med metastaser, bilateral brystkreft, klinisk viktige hjerte-risikofaktorer (se pkt. 4.4) eller LVEF < 55 % ble ikke inkludert. Flertallet av pasientene var yngre enn 65 år.

Pasientene ble randomisert og fikk en av følgende neoadjuvante regimer i 4 sykluser før kirurgi:

- Trastuzumab pluss docetaxsel
- Pertuzumab pluss trastuzumab og docetaxsel
- Pertuzumab pluss trastuzumab
- Pertuzumab pluss docetaxsel

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

Pertuzumab ble gitt intravenøst med en startdose på 840 mg etterfulgt av 420 mg hver tredje uke. Trastuzumab ble gitt intravenøst med en startdose på 8 mg/kg etterfulgt av 6 mg/kg hver tredje uke. Docetaxsel ble gitt intravenøst med en startdose på 75 mg/m² etterfulgt av 75 mg/m² eller 100 mg/m² (hvis tolerert) hver tredje uke. Etter kirurgi fikk alle pasienter 3 sykluser med 5-fluorouracil (600 mg/m²), epirubicin (90 mg/m²), cyklofosamid (600 mg/m²) (FEC) intravenøst hver tredje uke og trastuzumab intravenøst hver tredje uke for å fullføre 1 år med behandling. Pasienter som bare fikk pertuzumab pluss trastuzumab før kirurgi, fikk både FEC og docetaxsel etter kirurgi.

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

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

Effektresultatene er presentert i tabell 5. En statistisk signifikant bedring i pCR-rate (ypT0/is) ble observert hos pasientene som fikk pertuzumab pluss trastuzumab og docetaxsel sammenlignet med pasientene som fikk trastuzumab og docetaxsel (45,8 % vs. 29,0 %, p-verdi = 0,0141). Det ble observert konsistente resultater uavhengig av definisjonen av pCR. Forskjellen i pCR-rate er antatt å gi utslag i en merkbar klinisk forskjell for det langsiktige utfallet og blir støttet av positive trender i PFS (hasard ratio [HR] = 0,69; 95 % KI 0,34; 1,40) og DFS (HR = 0,60; 95 % KI 0,28; 1,27).

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

TRYPHAENA (BO22280)

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

- 3 sykluser med FEC etterfulgt av 3 sykluser med docetaxsel, gitt samtidig med pertuzumab og trastuzumab
- 3 sykluser med FEC alene etterfulgt av 3 sykluser med docetaxsel, gitt samtidig med trastuzumab og pertuzumab

- 6 sykluser med TCH i kombinasjon med pertuzumab

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

Pertuzumab ble gitt intravenøst med en startdose på 840 mg, etterfulgt av 420 mg hver tredje uke. Trastuzumab ble gitt intravenøst med en startdose på 8 mg/kg etterfulgt av 6 mg/kg hver tredje uke. FEC (5-fluorouracil [500 mg/m²], epirubicin [100 mg/m²], cyklofosfamid [600 mg/m²]) ble gitt intravenøst i tre sykluser hver tredje uke. Docetaxel ble gitt som en startdose på 75 mg/m² intravenøs infusjon hver tredje uke med mulighet for utprøver til å oppskalere til 100 mg/m², hvis dosen var godt tolerert. I gruppen behandlet med pertuzumab i kombinasjon med TCH ble imidlertid docetaxel gitt intravenøst i en dose på 75 mg/m² (ingen doseøkning var tillatt) og karboplatin (AUC 6) ble gitt intravenøst hver tredje uke. Etter kirurgi fikk alle pasientene trastuzumab for å fullføre 1 år med behandling.

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

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

Sammenlignet med publiserte data for liknende regimer uten pertuzumab ble høye pCR-rater observert for alle 3 behandlingsarmer (se tabell 5). Uavhengig av pCR definisjonen som ble benyttet var det godt samsvar mellom resultatene. pCR-raten var lavere i subgruppen av pasienter med hormonreseptor-positiv tumorer (i området: 46,2 % til 50,0 %) enn hos pasienter med hormonreseptor-negative tumorer (i området: 65,0 % til 83,8 %).

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

Tabell 5 NEOSPHERE (WO20697) og TRYPHAENA (BO22280): Oversikt over effekt (Intent to treat-populasjonen)

Parameter	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	trastuzumab + docetaxel N=107	pertuzumab + trastuzumab + docetaxel N=107	pertuzumab + trastuzumab N=107	pertuzumab + docetaxel N=96	pertuzumab + trastuzumab + docetaxel N=73	FEC → pertuzumab + trastuzumab + docetaxel N=75	pertuzumab + TCH N=77
pCR-rate i bryst (ypT0/is) n (%) [95 % KI] ¹	31 (29,0 %) [20,6; 38,5]	49 (45,8 %) [36,1; 55,7]	18 (16,8 %) [10,3; 25,3]	23 (24,0 %) [15,8; 33,7]	45 (61,6 %) [49,5; 72,8]	43 (57,3 %) [45,4; 68,7]	51 (66,2 %) [54,6; 76,6]
Forskjell i pCR-rate ² [95 % KI] ³		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8 % [-35,1; -8,5]	NA	NA	NA
p-verdi (med Simes korr. for CMH test) ⁴		0,0141 (vs. trastuzumab + docetaxel)	0,0198 (vs. trastuzumab + docetaxel)	0,0030 (vs. pertuzumab + trastuzumab + docetaxel)	NA	NA	NA
pCR-rate i bryst og lymfeknute (ypT0/is N0) n (%) [95 % KI]	23 (21,5 %) [14,1; 30,5]	42 (39,3 %) [30,3; 49,2]	12 (11,2 %) [5,9; 18,8]	17 (17,7 %) [10,7; 26,8]	41 (56,2 %) [44,1; 67,8]	41 (54,7 %) [42,7; 66,2]	49 (63,6 %) [51,9; 74,3]
ypT0 N0 n (%) [95 % KI]	13 (12,1 %) [6,6; 19,9]	35 (32,7 %) [24,0; 42,5]	6 (5,6 %) [2,1; 11,8]	13 (13,2 %) [7,4; 22,0]	37 (50,7 %) [38,7; 62,6]	34 (45,3 %) [33,8; 57,3]	40 (51,9 %) [40,3; 63,5]
Klinisk respons ⁵	79 (79,8 %)	89 (88,1 %)	69 (67,6 %)	65 (71,4 %)	67 (91,8 %)	71 (94,7 %)	69 (89,6 %)

FEC: 5-fluorouracil, epirubicin, cyklofosfamid; TCH: docetaxel, karboplatin, trastuzumab; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

1. 95 % KI for en prøve binominal ved bruk av Pearson-Clopper metoden

2. Behandling pertuzumab+trastuzumab+docetaxel og pertuzumab +trastuzumab er sammenlignet med trastuzumab+docetaxel mens pertuzumab +docetaxel er sammenlignet med pertuzumab +trastuzumab+docetaxel

3. Cirka 95 % KI for forskjellen i to responsrater ved bruk av Hauck-Anderson metoden

4. p-verdi fra Cochran-Mantel-Haenszel testen, med Simes multiplisitetiskorrigerering

5. Klinisk respons representerer pasienter med best totalrespons av CR eller PR under neoadjuvant perioden (i primær brystlesjon)

BERENICE (WO29217)

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

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

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

Etter kirurgi fikk alle pasientene pertuzumab og trastuzumab intravenøst hver tredje uke for å fullføre 1 år med behandling.

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

Adjuvant behandling

I adjuvant setting, basert på data fra APHINITY-studien, er HER2-positiv pasienter med brystkreft i tidlig stadium med høy risiko for tilbakefall definert som de med lymfeknute-positiv eller hormonreseptor-negativ sykdom.

APHINITY (BO25126)

APHINITY er en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III-studie utført med 4804 pasienter med HER2-positiv brystkreft i tidlig stadium som fikk primærtumoren fjernet før randomisering. Pasientene ble så randomisert til å få pertuzumab eller placebo, i kombinasjon med adjuvant trastuzumab og kjemoterapi. Utprøverne valgte én av følgende antracyklin-baserte eller ikke-antracyklin-baserte kjemoterapi-regimer for hver enkelt pasient:

- 3 eller 4 sykluser med FEC eller 5-fluorouracil, doksorubicin og cyklofosamid (FAC), etterfulgt av 3 eller 4 sykluser med docetaksel eller 12 sykluser med ukentlig paklitaksel
- 4 sykluser med AC eller epirubicin og cyklofosamid (EC), etterfulgt av 3 eller 4 sykluser med docetaksel eller 12 sykluser med ukentlig paklitaksel
- 6 sykluser med docetaksel i kombinasjon med karboplatin

Pertuzumab og trastuzumab ble administrert intravenøst (se pkt. 4.2) hver 3. uke med oppstart på dag 1 av den første syklusen med taksan, i totalt 52 uker (opptil 18 sykluser) eller inntil tilbakefall, tilbaketrekking av samtykke eller uhåndterbar toksisitet. Standarddoser av 5-fluorouracil, epirubicin, doksorubicin, cyklofosamid, docetaksel, paklitaksel og karboplatin ble administrert. Etter fullføring av kjemoterapi fikk pasientene strålebehandling og/eller hormonbehandling etter lokal klinisk standard.

Studiens primære endepunkt var invasiv sykdomsfri overlevelse (IDFS), definert som tid fra randomisering til første forekomst av ipsilateralt lokalt eller regionalt tilbakefall av invasiv brystkreft, distalt tilbakefall, kontralateral invasiv brystkreft, eller død av hvilken som helst årsak. Sekundære effektendepunkter var IDFS inkludert annen primærkreft (ikke-brystkreft), OS, DFS, intervall uten tilbakefall (RFI) og intervall uten distalt tilbakefall (DRFI).

Demografien var godt balansert mellom de to behandlingsarmene. Median alder var 51 år, og over 99 % av pasientene var kvinner. De fleste pasientene hadde lymfeknute-positiv (63 %) og/eller hormonreseptor-positiv sykdom (64 %), og var kaukasiere (71 %).

Etter en median oppfølging på 45,4 måneder viste APHINITY-studien 19 % (HR = 0,81; 95 % KI 0,66; 1,00; p-verdi 0,0446) reduksjon av risiko for tilbakefall eller død hos pasienter randomisert til å få pertuzumab sammenlignet med pasienter randomisert til å få placebo.

Effektresultatene fra APHINITY-studien er oppsummert i tabell 6 og i figur 1.

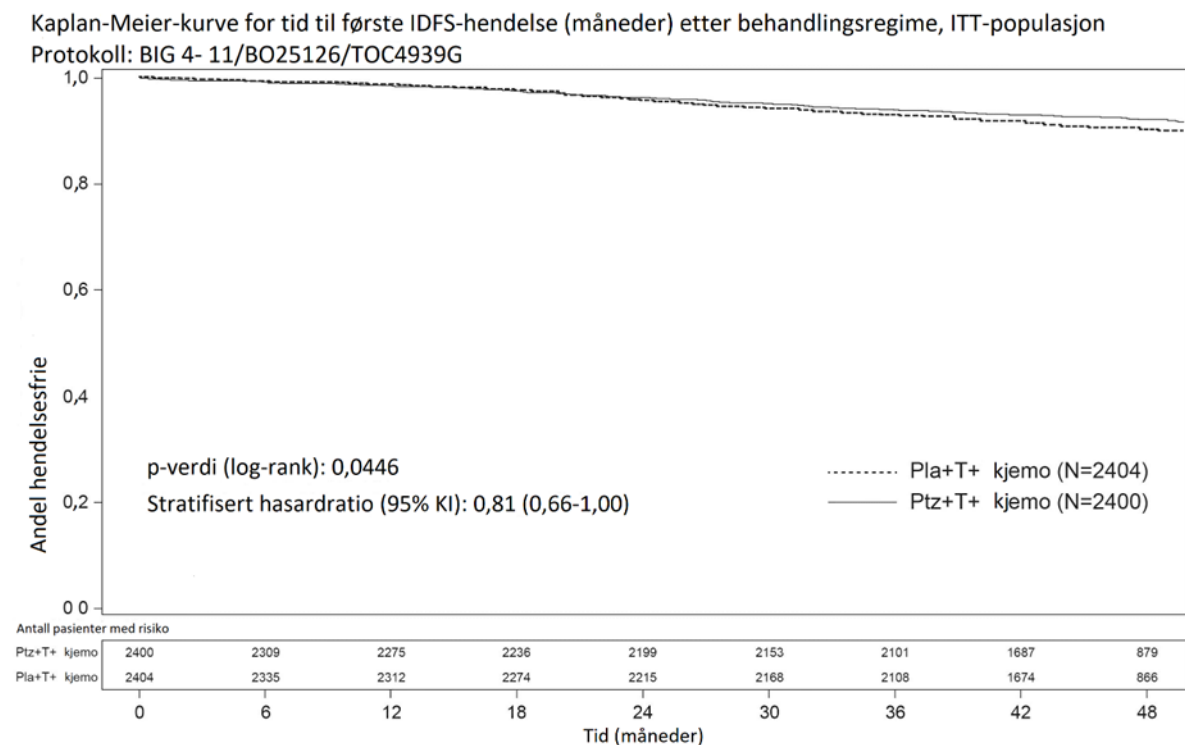
Tabell 6 Samlet effekt: Intent to treat-populasjon

	pertuzumab + trastuzumab + kjemoterapi N=2400	placebo + trastuzumab + kjemoterapi N=2404
Primære endepunkt		
Invasiv sykdomsfri overlevelse (IDFS)		
Antall (%) pasienter med hendelse	171 (7,1 %)	210 (8,7 %)
HR [95% KI]	0,81 [0,66; 1,00]	
p-verdi (log-rank test, stratifisert ¹)	0,0446	
3-årig hendelsesfri rate ² [95 % KI]	94,1 [93,1; 95,0]	93,2 [92,2; 94,3]
Sekundære endepunkter¹		
IDFS inkludert annen primærkreft (ikke- brystkreft)		
Antall (%) pasienter med hendelse	189 (7,9 %)	230 (9,6 %)
HR [95 % KI]	0,82 [0,68; 0,99]	
p-verdi (log-rank test, stratifisert ¹)	0,0430	
3-årig hendelsesfri rate ² [95 % KI]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
Sykdomsfri overlevelse (DFS)		
Antall (%) pasienter med hendelse	192 (8,0 %)	236 (9,8 %)
HR [95 % KI]	0,81 [0,67; 0,98]	
p-verdi (log-rank test, stratifisert ¹)	0,0327	
3-årig hendelsesfri rate ² [95% KI]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
Total overlevelse (OS)³		
Antall (%) pasienter med hendelse	80 (3,3 %)	89 (3,7 %)
HR [95 % KI]	0,89 [0,66; 1,21]	
p-verdi (log-rank test, stratifisert ¹)	0,4673	
3-årig hendelsesfri rate ² [95% KI]	97,7 [97,0; 98,3]	97,7 [97,1; 98,3]

Forkortelser (tabell 6): HR: hasard ratio, KI: konfidensintervall

1. Alle analyser stratifisert av lymfeknute-status, protokoll-versjon, sentral hormonreseptor-status og adjuvant kjemoterapi-regime.
2. 3-årig hendelsesfri rate utledet fra Kaplan-Meier-estimer.
3. Data fra første interimanalyse.

Figur 1 Kaplan-Meier-kurve for invasiv sykdomsfri overlevelse



IDFS= invasiv sykdomsfri overlevelse, KI= konfidensintervall, Pla= placebo, Ptz= pertuzumab, T= trastuzumab.

Estimatet for IDFS ved 4 år var 92,3 % i gruppen behandlet med pertuzumab vs. 90,6 % i gruppen behandlet med placebo. Ved tidspunktet for estimatet var median oppfølging 45,4 måneder.

Resultater fra analyser av subgrupper

Ved tidspunktet for primæranalysen var fordelene av pertuzumab tydeligere for subgrupper av pasienter med høyere risiko for tilbakefall: pasienter med lymfeknute-positiv eller hormonreseptor-negativ sykdom (se tabell 7).

Tabell 7 Effekresultater i subgrupper etter lymfeknute- og hormonreseptor-status¹

Populasjon	Antall IDFS hendelser/Total N (%)		Ikke-stratifisert HR (95 % KI)
	pertuzumab + trastuzumab + kjemoterapi	placebo + trastuzumab + kjemoterapi	
Lymfeknute-status			
Positiv	139/1503 (9,2 %)	181/1502 (12,1 %)	0,77 (0,62; 0,96)
Negativ	32/897 (3,6 %)	29/902 (3,2 %)	1,13 (0,68; 1,86)
Hormonreseptor-status			
Negativ	71/864 (8,2 %)	91/858 (10,6 %)	0,76 (0,56; 1,04)
Positiv	100/1536 (6,5 %)	119/1546 (7,7 %)	0,86 (0,66; 1,13)

¹Prespesifiserte analyser av subgrupper uten justering for multiple sammenligninger, derfor er resultatene vurdert å være deskriptive.

Estimater for IDFS-rater i den lymfeknute-positive subgruppen var henholdsvis 92,0 % vs. 90,2 % ved 3 år og 89,9 % vs. 86,7 % ved 4 år hos pasienter behandlet med pertuzumab sammenlignet med pasienter behandlet med placebo. I den lymfeknute-negative subgruppen var estimater for IDFS-rater henholdsvis 97,5 % vs. 98,4 % ved 3 år og 96,2 % vs. 96,7 % ved 4 år hos pasienter behandlet med pertuzumab sammenlignet med pasienter behandlet med placebo. I den hormonreseptor-negative subgruppen var estimater for IDFS-rater henholdsvis 92,8 % vs. 91,2 % ved 3 år og 91,0 % vs. 88,7 % ved 4 år hos pasienter behandlet med pertuzumab sammenlignet med pasienter behandlet med placebo. I den hormonreseptor-positive subgruppen var estimater for IDFS-rater henholdsvis 94,8 % vs. 94,4 % ved 3 år og 93,0 % vs. 91,6 % ved 4 år hos pasienter behandlet med pertuzumab sammenlignet med pasienter behandlet med placebo.

Pasientrapporterte utfall (PRO)

Sekundære endepunkter inkluderte evaluering av pasientrapportert global helsestatus, rolle og fysisk funksjon samt behandlingssymptomer, ved bruk av EORTC QLQ-C30- og EORTC QLQ-BR23-spørreskjemaer. Ved analyse av utfall rapportert av pasient ble en 10-poengs differanse vurdert å være av klinisk betydning.

Pasienters score for fysisk funksjon, global helsestatus og diaré viste en endring av klinisk betydning under kjemoterapi i begge behandlingsarmer. Gjennomsnittlig reduksjon fra baseline ved dette tidspunktet for fysisk funksjon var -10,7 (95 % KI -11,4; -10,0) i pertuzumab-armen og -10,6 (95 % KI -11,4; -9,9) i placebo-armen, global helsestatus var -11,2 (95 % KI -12,2; -10,2) i pertuzumab-armen og -10,2 (95 % KI -11,1; -9,2) i placebo-armen. Endring i diarésymptomer økte til +22,3 (95 % KI 21,0; 23,6) i pertuzumab-armen vs. +9,2 (95 % KI 8,2; 10,2) i placebo-armen.

I begge armene gikk deretter score for fysisk funksjon og global helsestatus tilbake til baseline-nivå under målrettet behandling. Diarésymptomer gikk tilbake til baseline etter HER2-behandling i pertuzumab-armen. Tillegget av pertuzumab til trastuzumab pluss kjemoterapi påvirket ikke pasienters generelle rollefunksjon gjennom studien.

Metastatisk brystkreft

Pertuzumab i kombinasjon med trastuzumab og docetaxsel

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

Pertuzumab og trastuzumab ble gitt som standarddoser i et regime med administrering hver tredje uke. Pasientene ble behandlet med pertuzumab og trastuzumab inntil sykdomsprogresjon, tilbakekalling av samtykke eller uhåndterbar toksisitet. Docetaxsel ble gitt i en startdose på 75 mg/m² som en intravenøs infusjon hver tredje uke i minst 6 sykluser. Dosen med docetaxsel kunne trappes opp til 100 mg/m² i henhold til utprøverens vurdering hvis startdosen ble godt tolerert.

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

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

Effektresultatene fra CLEOPATRA-studien er sammenfattet i tabell 8. En statistisk signifikant forbedring i IRF-vurdert PFS ble vist i gruppen behandlet med pertuzumab sammenlignet med gruppen behandlet med placebo. Resultatene av utprøver-vurdert PFS var omtrent som observert for IRF-vurdert PFS.

Tabell 8 Sammen drag av effekt fra CLEOPATRA-studien

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

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

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

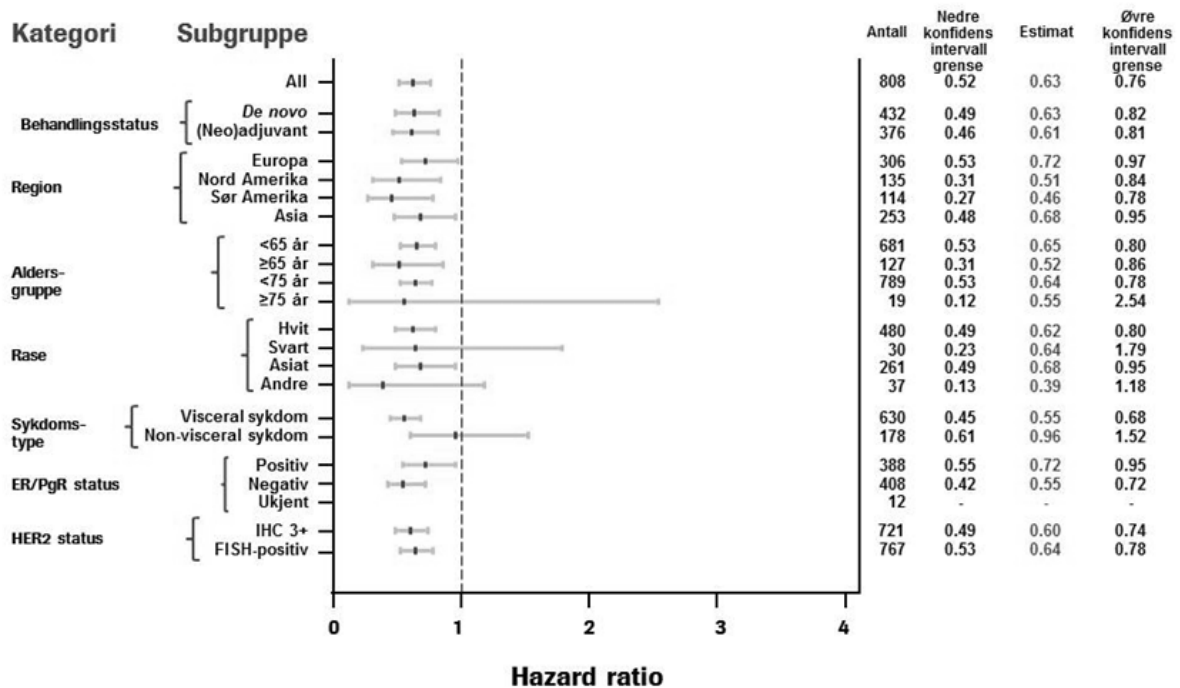
***Pasienter med best totalrespons med bekreftet CR eller PR ved RECIST.

† Evaluert hos pasienter med best totalrespons av CR eller PR.

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

Konsistente resultater ble observert på tvers av pre-spesifiserte pasientgrupper inkludert subgrupper basert på lagdelingsfaktorer i geografiske regioner og tidligere adjuvant/neoadjuvant behandling eller metastatisk brystkreft fra begynnelsen (se figur 2). En eksplorativ post-hoc-analyse viste at for pasienter som tidligere hadde fått trastuzumab (n=88), var hazard ratio for IRF-vurdert PFS 0,62 (95 % KI 0,35; 1,07), sammenlignet med 0,60 (95 % KI 0,43; 0,83) for pasienter som tidligere hadde fått behandling som ikke omfattet trastuzumab (n=288).

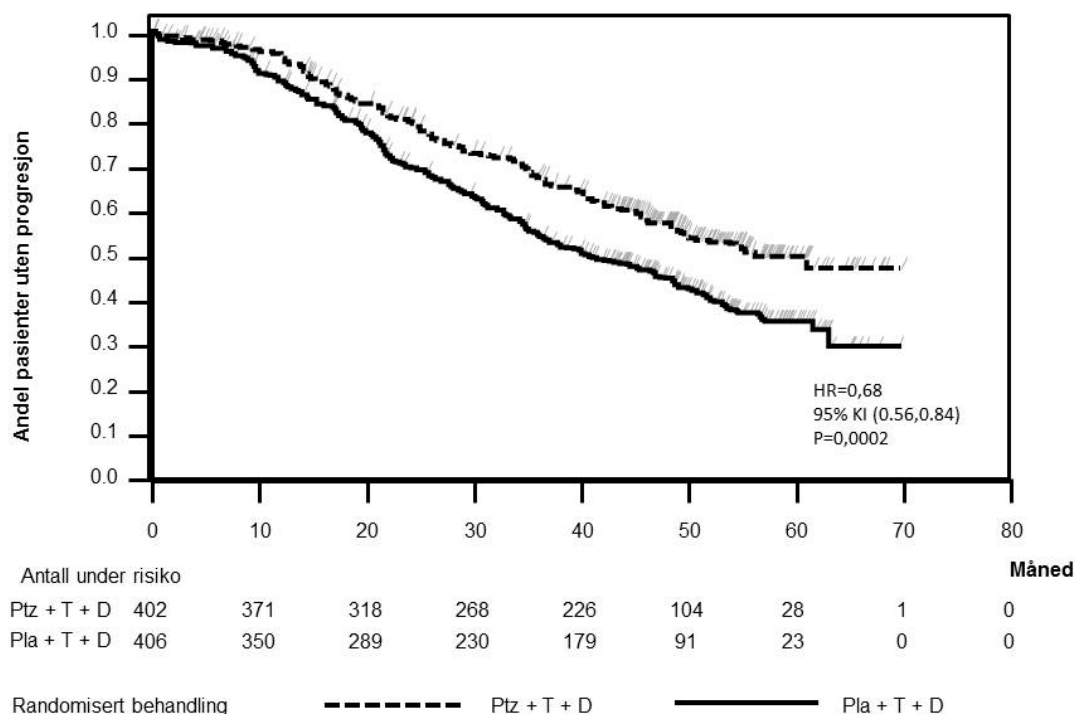
Figur 2 IRF-vurdert PFS av pasient-subgruppe



Den hendelsesdrevne, endelige analysen av OS ble utført når 389 pasienter var døde (221 i gruppen behandlet med placebo og 168 i gruppen behandlet med pertuzumab). Den statistisk signifikante OS gevinsten i favør av gruppen behandlet med pertuzumab, tidligere observert i en interimanalyse av OS (utført ett år etter primæranalysen), ble opprettholdt (HR = 0,68; p=0,0002 log-rank test). Median tid til død var 40,8 måneder i gruppen behandlet med placebo og 56,5 måneder i gruppen behandlet med pertuzumab (se tabell 8, figur 3).

En deskriptiv analyse av OS utført ved studieslutt når 515 pasienter var døde (280 i gruppen behandlet med placebo og 235 i gruppen behandlet med pertuzumab), viste at den statistisk signifikante OS gevinsten i favør av gruppen behandlet med pertuzumab ble opprettholdt over tid etter en median oppfølgingstid på 99 måneder (HR = 0,69; p < 0,0001 log-rank test, median tid til død var 40,8 måneder i gruppen behandlet med placebo og 57,1 måneder i gruppen behandlet med pertuzumab). Estimert 8 års overlevelse var 37 % i gruppen behandlet med pertuzumab og 23 % i gruppen behandlet med placebo.

Figur 3 Kaplan-Meier-kurve for hendelsesdrevet total overlevelse



HR=hasard ratio; KI=konfidens intervall; Pla=placebo, Ptz=pertuzumab; T=trastuzumab; D=docetaksel

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

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Phesgo i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved brystkreft (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

PK resultatet for det primære endepunktet til pertuzumab syklus 7 C_{trough} (dvs. predose syklus 8) viste ikke-underlegenhet til pertuzumab i Phesgo (geometrisk gjennomsnitt 88,7 mikrog/ml) sammenlignet med intravenøs pertuzuamb (geometrisk gjennomsnitt 72,4 mikrog/ml) med en geometrisk gjennomsnittsratio på 1,22 (90 % KI, 1,14-1,31). Den nedre grensen av det tosidede 90 % konfidensintervallet for den geometriske gjennomsnittsratioen til pertuzumab i Phesgo og intravenøs pertuzumab var 1,14, dvs. større enn den predefinerte marginen på 0,8.

PK resultatet for det sekundære endepunktet, trastuzumab syklus 7 C_{trough} (dvs. predose syklus 8) viste ikke-underlegenhet til trastuzumab i Phesgo (geometrisk gjennomsnitt 57,5 mikrog/ml) sammenlignet med intravenøs trastuzumab (geometrisk gjennomsnitt 43,2 mikrog/ml) med en geometrisk gjennomsnittsratio på 1,33 (90 % KI: 1,24-1,43).

Absorpsjon

Median maksimal serumkonsentrasjon (C_{max}) av pertuzumab i Phesgo og tid til maksimal konsentrasjon (t_{max}) var henholdsvis 157 mikrog/ml og 3,82 dager. Basert på resultatene fra PK populasjonsanalysen, var den absolutte biotilgjengeligheten 0,712 og første ordens absorpsjonsrate (K_a) 0,348 (1/dag).

Median C_{max} av trastuzumab i Phesgo og t_{max} var henholdsvis 114 mikrog/ml og 3,84 dager. Basert på resultatene fra PK populasjonsanalysen, var den absolutte biotilgjengeligheten 0,771 og K_a 0,404 (1/dag).

Distribusjon

Basert på resultatene fra PK populasjonsanalysen var distribusjonsvolumet til det sentrale kompartiment (V_c) til pertuzumab i Phesgo 2,77 liter hos en typisk pasient.

Basert på resultatene fra PK populasjonsanalysen var distribusjonsvolumet til det sentrale kompartiment (V_c) til subkutan trastuzumab 2,91 liter hos en typisk pasient.

Biotransformasjon

Metabolismen av Phesgo er ikke direkte undersøkt. Antistoffer blir vanligvis nedbrutt ved katabolisme.

Eliminasjon

Basert på resultatene fra PK populasjonsanalysen, var clearance av pertuzumab i Phesgo 0,163 l/dag og eliminasjonshalveringstid ($t_{1/2}$) var ca. 24,3 dager.

Basert på resultatene fra PK populasjonsanalysen, var clearance av trastuzumab i Phesgo 0,111 l/dag. Trastuzumab er estimert til å nå konsentrasjoner som er < 1 mikrog/ml (ca. 3 % av populasjonen antatt $C_{min,ss}$, eller ca. 97 % utvasking) hos minst 95 % av pasientene innen 7 måneder etter siste dose.

Eldre

Ingen studier har blitt utført for å undersøke farmakokinetikken til Phesgo hos eldre pasienter.

Alder er ikke funnet å signifikant påvirke PK til pertuzumab i PK analyser av pertuzumab i Phesgo og intravenøs pertuzumab.

Alder er ikke funnet å signifikant påvirke fordelingen av trastuzumab i PK analyser av subkutan eller intravenøs trastuzumab.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført studier for å undersøke farmakokinetikken til Phesgo hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Basert på resultatene fra PK populasjonsanalysen av pertuzumab i Phesgo og intravenøs pertuzumab, har nedsatt nyrefunksjon vist å ikke påvirke pertuzumab eksponering, men kun begrensede data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ble inkludert i PK populasjonsanalysen.

I en PK populasjonsanalyse av subkutan og intravenøs trastuzumab, ble nedsatt nyrefunksjon vist å ikke påvirke eliminasjonen av trastuzumab.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen særskilte studier har blitt utført hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Basert på resultatene fra PK populasjonsanalysen av pertuzumab i Phesgo, ble lett nedsatt leverfunksjon vist å ikke påvirke eksponering til pertuzumab. Kun begrensede data fra pasienter med lett nedsatt leverfunksjon ble imidlertid inkludert i PK populasjonsanalysen. IgG1 molekyler slik som pertuzumab og trastuzumab blir katabolisert av bredt distribuerte proteolytiske enzymer som ikke er begrenset til levervev. Endringer i leverfunksjon vil derfor trolig ikke ha noen effekt på eliminasjonen av pertuzumab og trastuzumab.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen dedikerte studier har blitt utført med kombinasjonen subkutan pertuzumab, trastuzumab og vorhyaluronidase alfa.

Pertuzumab

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

Toksikologiske reproduksjonsstudier er utført med drektige cynomolgus-aper (gestasjonsdag (GD) 19 til GD 50) med startdoser på 30 til 150 mg/kg, etterfulgt av doser på 10 til 100 mg/kg annenhver uke. Disse dosenivåene resulterte i klinisk relevante eksponeringer som er 2,5 til 20 ganger større enn anbefalt human subkutan dose, basert på C_{max} . Intravenøs administrering av pertuzumab fra GD19 til GD50 (organogeneseperioden) var embryotoksisk, med doseavhengig økning i embryo-føtal død mellom GD25 og GD70. Forekomsten av embryo-føtal død var 33, 50 og 85 % hos drektige hunnaper behandlet med pertuzumab annenhver uke med doser på henholdsvis 10, 30 og 100 mg/kg (4 til 35 ganger større enn anbefalt human dose, basert på C_{max}). Ved keisersnitt på GD100 ble oligohydramniose, redusert relativ lunge- og nyrevekt og tegn på renal hypoplasi (vha. mikroskop) forenlig med forsinket nyreutvikling påvist i alle doseringsgruppene med pertuzumab. I tillegg ble lungehypoplasi (1 av 6 i 30 mg/kg og 1 av 2 i 100 mg/kg grupper), ventrikulære septumdefekter (1 av 6 i 30 mg/kg gruppe), tynn ventrikkelvegg (1 av 2 i 100 mg/kg gruppe) og mindre skjelettdefekter (ekstern -3 av 6 i 30 mg/kg gruppe) observert i sammenheng med forsinket føtal veksthemming, sekundært til oligohydramniose. Pertuzumab-eksponering ble rapportert for avkom fra alle behandlede grupper, i størrelsesorden 29 % til 40 % av maternalt serumnivå ved GD100.

Hos cynomolgus-aper ble subkutan pertuzumab (250 mg/kg ukentlig i 4 uker) og intravenøs pertuzumab (opptil 150 mg/kg ukentlig i opptil 26 uker) generelt godt tolerert, med unntak av utvikling av diaré. Med intravenøse doser på 15 mg/kg og høyere, ble det sett periodisk lett diaré forbundet med behandlingen. I en subgruppe av apene resulterte kronisk dosering (26 ukentlige doser) i episoder med alvorlig sekretorisk diaré. Diaréen ble behandlet (med unntak av eutanasi hos ett dyr, 50 mg/kg/dose) ved å gi støttebehandling inkludert intravenøs væskeerstatning

Trastuzumab

Reproduksjonsstudier er utført på Cynomolgus-aper med intravenøse doser på opptil 16 ganger human vedlikeholdsdose på 600 mg trastuzumab i Phesgo formulering. Nedsatt fertilitet eller fosterskade ble ikke observert. Overføring av trastuzumab via placenta ble observert under tidlig (dag 20-50 av drektigheten) og sen (dag 120-150 av drektigheten) fosterutviklingsperiode.

Det ble ikke observert funn i studier på akutt toksisitet, eller multidose-relatert toksisitet i studier av opptil 6 måneders varighet. Reproduksjonstoksiske eller teratogene effekter, effekter på fertilitet hos hunner eller toksisitet i sene fosterstadier/placentaoverføring er heller ikke observert. Trastuzumab er ikke gentoksisk. En studie med trehalose, et viktig hjelpestoff i legemiddelformen, viste ingen tegn til toksisitet.

Det er ikke utført noen langtidsstudier på dyr for å undersøke trastuzumab sitt karsinogene potensiale eller for å bestemme eventuelle effekter på fertilitet hos hanner.

En studie utført på diende Cynomolgus-aper med intravenøse doser på opptil 16 ganger human vedlikeholdsdose på 600 mg trastuzumab i Phesgo legemiddelform, viser at trastuzumab utskilles i melk post partum. Eksponeringen til trastuzumab *in utero* og forekomst av trastuzumab i serum hos apeungene ble ikke funnet å forårsake noen bivirkninger på apeungenes vekst eller utvikling fra fødselen og til en måneds alder.

Hyaluronidase

Hyaluronidase finnes i de fleste vev i menneskekroppen. Ikke-kliniske data for rekombinant humant hyaluronidase viser ingen spesiell risiko for mennesker basert på konvensjonelle studier med gjentatt dosetoksisitet, inkludert endepunkter for sikkerhetsfarmakologi. Reprodiktive toksikologistudier med vorhyaluronidase alfa avslørte embryoføtal toksisitet i mus ved høy systemisk eksponering, men viste ikke teratogent potensiale.

Det er gjennomført en enkeltdose studie hos kaniner og en 13-ukers toksisitetsstudie med gjentatt dosering hos Cynomolgus-aper med trastuzumab subkutan formulering. Kaninstudien ble utført for å spesifikt undersøke aspekter for lokal toleranse. Tretten-ukers studien ble utført for å bekrefte at endringen til subkutan administrasjonsvei og bruken av det nye hjelpestoffet vorhyaluronidase alfa ikke har effekt på sikkerhetsegenskapene for trastuzumab. Trastuzumab subkutan formulering var lokalt og systemisk godt tolerert.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Vorhyaluronidase alfa
L-histidin
L-histidinhydrokloridmonohydrat
 α,α -trehalosedihydrat
sukrose
L-metionin
polysorbat 20 (E 432)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Oppløsning med Phesgo er klar til bruk og skal ikke blandes eller fortynnes med andre produkter.

6.3 Holdbarhet

18 måneder

Når legemidlet er overført fra hetteglass til sprøyte er det fysisk og kjemisk stabilt i 28 dager ved 2 °C - 8 °C beskyttet mot lys, og i 24 timer (kumulativ tid i hetteglasset og sprøyta) ved romtemperatur (maksimalt 30 °C) i diffust dagslys.

Siden Phesgo ikke inneholder antimikrobielle konserveringsmidler, bør legemidlet brukes umiddelbart av mikrobiologiske hensyn. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser brukers ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C, med mindre tilberedning av sprøyten har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser av legemidlet etter åpning, se pkt. 6.3 og 6.6.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Phesgo 600 mg/600 mg injeksjonsvæske, oppløsning

Pakning med ett 15 ml type I borosilikat hetteglass med fluoro-resin-filmlaminert gummipropp, som inneholder 10 ml oppløsning av 600 mg pertuzumab og 600 mg trastuzumab. Proppen er forseglet med aluminium og dekket med et oransje vippelokk i plast.

Phesgo 1200 mg/600 mg injeksjonsvæske, oppløsning

Pakning med ett 20 ml type I borosilikat hetteglass med fluoro-resin-filmlaminert gummipropp, som inneholder 15 ml oppløsning av 1200 mg pertuzumab og 600 mg trastuzumab. Proppen er forseglet med aluminium og dekket med et grønt vippelokk i plast.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Phesgo skal kontrolleres visuelt for å sikre at det ikke finnes partikler eller misfarging før administrering. Dersom det oppdages partikler eller misfarging, skal hetteglasset destrueres i henhold til lokale destruksjonsprosedyrer.

Hetteglasset skal ikke ristes.

Det trengs en sprøyte, en overføringskanyle og en injeksjonskanyle for å trekke opp Phesgo oppløsning fra hetteglasset og injisere det subkutant. Phesgo kan injiseres ved bruk av en hypodermisk injeksjonskanyle med gauge mellom 25G-27G og lengde mellom 3/8"(10mm)-5/8"(16mm). Phesgo er kompatibel med rustfritt stål, polypropylen, polykarbonat, polyetylen, polyuretan, polyvinylklorid og fluorinert etylen polypropylen.

Siden Phesgo ikke inneholder noe antimikrobielt konserveringsmiddel, bør legemidlet av mikrobiologiske hensyn brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, bør tilberedning skje under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Etter overføring av oppløsningen til sprøyten, anbefales det å erstatte overføringskanylen med en sprøytehette som kan lukkes, for å unngå at oppløsningen tørker i sprøyten, og for ikke å risikere kvaliteten til legemidlet. Merk sprøyten med den avtakbare etiketten. Den hypoderme injeksjonskanylen må festes til sprøyten umiddelbart før administrering, etterfulgt av justering av volum til 15 ml hvis Phesgo 1200 mg/600 mg blir brukt, eller 10 ml hvis Phesgo 600 mg/600 mg blir brukt..

Phesgo er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. desember 2020

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISKE VIRKESTOFFER OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologiske virkestoffer

Pertuzumab

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

Trastuzumab

Roche Diagnostics GmbH,
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Tyskland

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Phesgo 600 mg/600 mg injeksjonsvæske, oppløsning

pertuzumab/trastuzumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 600 mg pertuzumab og 600 mg trastuzumab i 10 ml oppløsning

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Vorhyaluronidase alfa

L-histidin

L-histidinhydrokloridmonohydrat

α,α -trehalosedihydrat

sukrose

polysorbat 20

L-metionin

Vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

600 mg/600 mg i 10 ml

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til subkutan bruk

Skal ikke ristes

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Skal ikke fryses
Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1497/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

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

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

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

ETIKETT HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Phesgo 600 mg/600 mg injeksjonsvæske, oppløsning

pertuzumab/trastuzumab

Kun til subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Kun til subkutan bruk

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

600 mg/600 mg i 10 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Phesgo 1200 mg/600 mg injeksjonsvæske, oppløsning

pertuzumab/trastuzumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 1200 mg pertuzumab og 600 mg trastuzumab i 15 ml oppløsning

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Vorhyaluronidase alfa

L-histidin

L-histidinhydrokloridmonohydrat

α,α -trehalosedihydrat

sukrose

polysorbat 20

L-metionin

Vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1200 mg/600 mg i 15 ml

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til subkutan bruk

Skal ikke ristes

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Skal ikke fryses
Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1497/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel

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

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

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

ETIKETT HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Phesgo 1200 mg/600 mg injeksjonsvæske, oppløsning
pertuzumab/trastuzumab
Kun til subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Kun til subkutan bruk

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1200 mg/600 mg i 15 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Phesgo 600 mg/600 mg injeksjonsvæske, oppløsning
Phesgo 1200 mg/600 mg injeksjonsvæske, oppløsning
pertuzumab/trastuzumab

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

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

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Phesgo er og hva det brukes mot

Phesgo er et kreftlegemiddel som inneholder to virkestoffer: pertuzumab og trastuzumab.

- Pertuzumab og trastuzumab er 'monoklonale antistoffer'. Disse er utformet til å binde seg til et spesifikt mål på cellene som kalles «human epidermal vekstfaktor-reseptor 2» (HER2).
- HER2 finnes i store mengder på overflaten av enkelte kreftceller og stimulerer veksten av disse.
- Ved å binde seg til HER2 på kreftcellene, kan pertuzumab og trastuzumab gi langsommere vekst av kreftcellene eller drepe dem.

Phesgo er tilgjengelig i to forskjellige styrker. Se avsnitt 6 for mer informasjon.

Phesgo brukes til å behandle voksne pasienter med brystkreft som er "HER2-positiv" – legen vil teste deg for dette. Phesgo kan brukes når:

- kreften har spredd seg til andre deler av kroppen, slik som lunger eller lever (metastasert), eller kreften har kommet tilbake i brystet eller området rundt brystet, men kan ikke opereres og har ikke tidligere blitt behandlet med legemidler mot kreft (kjemoterapi) eller andre legemidler beregnet til å angripe HER2.
- kreften ikke har spredd seg til andre deler av kroppen og behandlingen skal gis før operasjon (neoadjuvant behandling) eller etter operasjon (adjuvant behandling).

I tillegg til Phesgo vil du også få andre legemidler som kalles kjemoterapi. Informasjon om disse legemidlene framgår i egne pakningsvedlegg. Spør lege eller sykepleier om informasjon om disse andre legemidlene.

2. Hva du må vite før du bruker Phesgo

Bruk ikke Phesgo

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

Hvis du er usikker, snakk med lege eller sykepleier før du får Phesgo.

Advarsler og forsiktighetsregler

Hjertesykdom

Behandling med Phesgo kan påvirke hjertet. Snakk med lege eller sykepleier før du får Phesgo hvis:

- du har hatt hjerteproblemer (som hjertesvikt, behandling for alvorlig uregelmessig hjerterytme, ukontrollert høyt blodtrykk, nylig hjerteinfarkt). Legen vil ta prøver for å kontrollere om hjertet ditt fungerer ordentlig før og under behandling med Phesgo.
- du har hatt hjerteproblemer under tidligere behandling med legemidler som inneholder trastuzumab.
- du har tidligere blitt behandlet med et kjemoterapeutisk legemiddel (cellegift) fra klassen av kreftlegemidler som kalles antracykliner, f.eks. doksorubicin eller epirubicin – disse legemidlene kan skade hjertemuskelen og øke risikoen for hjerteproblemer med Phesgo.
- du har tidligere fått strålebehandling i brystet da det kan øke risikoen for hjerteproblemer.

Hvis noe av det ovenstående gjelder deg (eller du ikke er sikker), snakk med lege eller sykepleier før du får Phesgo. Se avsnitt 4 “Alvorlige bivirkninger” for flere detaljer om symptomer på hjerteproblemer som du skal være oppmerksom på.

Injeksjonsreaksjoner

En reaksjon på injeksjonen kan forekomme. Disse er allergiske reaksjoner og kan være alvorlige.

Dersom du får en alvorlig reaksjon, vil legen kunne stoppe behandlingen med Phesgo. Se avsnitt 4 “Alvorlige bivirkninger” for flere detaljer om injeksjonsrelaterte reaksjoner og hva man skal være oppmerksom på under injeksjonen og etterpå.

Lege eller sykepleier vil kontrollere eventuelle bivirkninger under injeksjonen og i:

- 30 minutter etter den første injeksjonen med Phesgo.
- 15 minutter etter senere injeksjoner med Phesgo.

Lavt antall hvite blodceller med feber (febril nøyтроpeni)

Når Phesgo gis med kjemoterapi, kan antallet hvite blodceller synke og feber kan oppstå. Hvis du har betennelse i fordøyelseskanalen (f.eks. sår munn eller diaré), kan du ha større sannsynlighet for at denne bivirkningen oppstår. Dersom feberen vedvarer i flere dager, kan dette være et tegn på forverring av sykdommen din og du må kontakte legen din.

Diaré

Behandling med Phesgo kan føre til alvorlig diaré. Pasienter over 65 år har større risiko for å få diaré enn pasienter under 65 år. Hvis du opplever alvorlig diaré mens du får behandling mot kreft, vil legen vurdere å starte behandling av diaréen. Legen vil også vurdere å avbryte behandlingen med Phesgo inntil diaréen er under kontroll.

Barn og ungdom

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

Eldre > 65 år

Pasienter over 65 år som blir behandlet med Phesgo har større sjanse for å få bivirkninger som redusert appetitt, reduksjon i antall røde blodceller, vekttap, trøtthet, tap av smak eller smaksforandring, svakhet, nummenhet, kribling eller prikking hovedsakelig i føtter/ben og diaré, sammenlignet med pasienter under 65 år.

Andre legemidler og Phesgo

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet, amming og prevensjon

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. De kan gi deg råd om nytte og risiko for deg og ditt barn ved bruk av Phesgo når du er gravid.

- Informer lege med en gang dersom du blir gravid under behandlingen med Phesgo eller før det har gått 7 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Phesgo kan skade ufødte barn. Du må bruke sikker prevensjon under behandling med Phesgo og i 7 måneder etter at behandlingen er avsluttet.
- Spør lege om du kan amme under eller etter behandling med Phesgo.

Kjøring og bruk av maskiner

Phesgo kan påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner. Hvis du under behandling opplever symptomer som svimmelhet, frysninger, feber, eller noen injeksjons- eller allergiske reaksjoner som beskrevet i avsnitt 4, bør du ikke kjøre bil eller bruke maskiner før disse symptomene forsvinner.

Phesgo inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du får Phesgo

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

- Det gis som en injeksjon under huden (subkutan injeksjon).
- Injeksjonen vil bli gitt én gang hver tredje uke.
- Injeksjonen vil bli gitt først i det ene låret, og så i det andre. Du vil fortsette å få injeksjonen i det ene låret og så i det andre.
- Legen eller sykepleieren vil sørge for at hver injeksjon gis på et nytt sted (minst 2,5 cm fra et gammelt injeksjonssted) og at huden ikke er rød, sår, øm eller hard.
- Andre subkutane legemidler bør gis på et annet injeksjonssted.

Behandlingsstart (startdose)

- Phesgo 1200 mg/600 mg vil bli gitt under huden i løpet av 8 minutter. Lege eller sykepleier vil sjekke om du får bivirkninger under injeksjonen og i 30 minutter etterpå.
- Du vil også få kjemoterapi.

Etterfølgende doser (vedlikeholdsdoser), som gis hvis den første dosen ikke fører til alvorlige bivirkninger:

- Phesgo 600 mg/600 mg vil bli gitt under huden i løpet av 5 minutter. Lege eller sykepleier vil sjekke om du får bivirkninger under injeksjonen og i 15 minutter etterpå.
- Du vil også få kjemoterapi, avhengig av hva legen skriver ut.
- Antallet injeksjoner du blir gitt avhenger av
 - hvordan du responderer på behandlingen
 - hvorvidt du får behandling før eller etter operasjon, eller mot kreft som har spredt seg.

For mer informasjon om start- og vedlikeholdsdose se avsnitt 6.

For mer informasjon om dosering av kjemoterapi (som også kan gi bivirkninger), se i pakningsvedleggene for disse legemidlene. Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du har spørsmål om disse legemidlene.

Dersom du har glemt å få Phesgo

Dersom du har uteblitt fra en avtale hvor du skulle få Phesgo, må du få en ny avtale så raskt som mulig. Legen vil bestemme hvilken styrke av Phesgo som skal gis avhengig av hvor lang tid som har gått mellom de to besøkene.

Dersom du avbryter behandling med Phesgo

Ikke avbryt behandlingen med dette legemidlet uten å ha snakket med lege først. Det er viktig at du får alle injeksjonene til riktig tid hver tredje uke. Dette bidrar til at behandlingen fungerer så godt den kan.

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

4. Mulige bivirkninger

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

Alvorlige bivirkninger

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

- **Hjerte problemer:** langsommere eller raskere hjerterytme enn vanlig eller hjerte flimmer og symptomer som kan omfatte hoste, kortpustethet og hevelse (væskeansamling) i ben eller armer.
- **Injeksjonsrelaterte reaksjoner:** disse kan være lette eller mer alvorlige, og kan omfatte kvalme, feber, frysninger, trøtthet, hodepine, nedsatt appetitt, ledd- og muskelsmerter og hetetokter.
- **Diaré:** disse kan være milde eller moderate, men kan være svært alvorlige eller vedvarende (løs avføring 7 eller flere ganger per dag).
- **Lavt antall hvite blodceller** vist ved blodprøve. Med eller uten feber.
- **Allergiske reaksjoner:** hevelse i ansikt og svelg med pusteproblemer. Dette kan være symptomer på en alvorlig allergisk reaksjon.
- **Tumorlysesyndrom:** (en tilstand som kan forekomme når kreftceller dør fort). Symptomer kan omfatte:
 - nyreproblemer – med symptomer som svakhet, kortpustethet, utmattelse og forvirring
 - hjerte problemer – med symptomer som hjerte flimmer eller en raskere eller langsommere hjerterytme
 - anfall, oppkast eller diaré og prikking i munnen, hender eller føtter

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

Andre bivirkninger

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

- Hårtap
- Utslett
- Betennelse i fordøyelseskanalen (f.eks. sår munn)
- Reduksjon i antallet røde blodceller, vist i en blodprøve
- Muskelsvakhet
- Forstoppelse
- Tap av smak eller smaksforandring
- Søvnproblemer
- Svakhet, nummenhet, kribling eller prikking hovedsakelig i føtter og ben
- Neseblod
- Halsbrann
- Tørr, kløende eller akneliknende hud
- Smerte på injeksjonsstedet, rød hud (erytem) og blåmerker på injeksjonsstedet
- Negleforandringer, slik som misfarging i form av hvite eller mørke streker eller endring i neglenes farge
- Sår hals, rød, sår eller rennende nese, influensalignende symptomer og feber som kan føre til øre-, nese- eller halsinfeksjon
- Økt tåreproduksjon
- Smerter i kroppen, armer, ben og mage

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- En følelse av nummenhet, prikking eller kribling i hendene
- Skarp stikkende, bankende, frysende eller brennende smerte
- Følelse av smerte fra noe som ikke bør være smertefullt, for eksempel lett berøring
- Mindre i stand til å føle temperaturendringer
- Tap av balanse eller koordinasjon
- Betennelse i neglesengen der neglen og huden møtes
- Tilstand med svekket funksjon av hjertets venstre del, med eller uten symptomer

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

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

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

Hvis du opplever noen av bivirkningene nevnt ovenfor etter at behandlingen med Phesgo er avsluttet, bør du kontakte lege øyeblikkelig og informere om at du har tidligere blitt behandlet med Phesgo.

Noen av bivirkningene du kan få kan være grunnet brystkreften. Hvis du får Phesgo samtidig med kjemoterapi, kan noen av disse bivirkningene oppstå på grunn av disse andre legemidlene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Phesgo

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Phesgo

Virkestoff er pertuzumab og trastuzumab.

- **Vedlikeholdsdose:** ett hetteglass med 10 ml oppløsning inneholder 600 mg pertuzumab og 600 mg trastuzumab. Hver ml inneholder 60 mg pertuzumab og 60 mg trastuzumab.
- **Startdose:** ett hetteglass med 15 ml oppløsning inneholder 1200 mg pertuzumab og 600 mg trastuzumab. Hver ml inneholder 80 mg pertuzumab og 40 mg trastuzumab.

Andre innholdsstoffer er vorhyaluronidase alfa, L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, α,α -trehalosedihydrat, sukrose, L-metionin, polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 «Phesgo inneholder natrium»).

Hvordan Phesgo ser ut og innholdet i pakningen

Phesgo er en injeksjonsvæske, oppløsning. Det er en klar til opaliserende oppløsning, fargeløs til svakt brunaktig væske. Det leveres i hetteglass. Hver pakning inneholder ett hetteglass med enten 10 ml eller 15 ml oppløsning.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).