

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

## 1. HEITI LYFS

Perjeta 420 mg innrennslisþykkni, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Eitt 14 ml hettuglas af þykkni inniheldur 420 mg af pertuzumab í þéttinni 30 mg/ml. Eftir þynningu inniheldur einn ml af lausn u.þ.b. 3,02 mg af pertuzumab fyrir upphafsskammt og u.þ.b. 1,59 mg af pertuzumab fyrir viðhaldsskammt (sjá kafla 6.6).

Pertuzumab er manngert IgG1 einstofna mótefni, framleitt með raðbrigðataekni í spendýrafrumum (úr eggjastokkum kínerskra hamstra).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Tær eða lítilla ópallýsandi, litlaus til fölgulur vökvi.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Brjóstakrabbamein á fyrri stigum

Perjeta er ætlað til notkunar ásamt trastuzúmabi og krabbameinslyfjum sem:

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

#### Brjóstakrabbamein með meinvörpum

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

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Aðeins læknað með reynslu í gjöf krabbameinslyfja skulu hefja meðferð með Perjeta.

Heilbrigðisstarfsmaður sem þjálfaður er í meðhöndlun bráðaofnæmis á að gefa Perjeta við aðstæður þar sem allur búnaður til endurlífgunar er tafarlaust tiltækur.

#### Skammtar

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

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

Ráðlagður hleðsluskammtur af pertuzumabi er 840 mg, gefinn sem innrennsli í bláæð á 60 mínútum og fylgt eftir með 420 mg viðhaldsskammti sem gefinn er á 30 til 60 mínútum á 3 vikna fresti. Eftir lok hvers innrennslis er ráðlagt að fylgjast með sjúklingnum í 30 - 60 mínútur. Ekki á að gefa innrennsli trastuzúmabs eða krabbameinslyfja fyrr en að þessum tíma liðnum (sjá kafla 4.4).

Gefa á Perjeta og trastuzúmab hvort á eftir öðru, en ekki blanda þeim í sama innrennslispoka. Ekki skiptir máli í hvaða röð Perjeta og trastuzúmab eru gefin. Þegar trastuzúmab er gefið samhliða Perjeta er ráðlagt að fylgja 3 vikna skammtaáætlun fyrir trastuzumab, sem gefið er annaðhvort sem:

- innrennsli í bláæð, með upphaflegum hleðsluskammti af trastuzumabi sem nemur 8 mg/kg líkamspýngdar, fylgt eftir á 3 vikna fresti með viðhaldsskammti sem nemur 6 mg/kg líkamspýngdar.

eða

- fastur skammtur af trastuzumabi með inndælingu (600 mg) undir húð á 3 vikna fresti, óháð líkamspýngd sjúklingsins.

Ef sjúklingur fær einnig taxanlyf á að gefa Perjeta og trastuzúmab á undan því.

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

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

#### *Brjóstakrabbamein með meinvörpum*

Gefa á sjúklingum Perjeta ásamt trastuzúmabi og docetaxeli. Halda má meðferð með Perjeta og trastuzúmabi áfram þar til sjúkdómur versnar eða óásætlanleg eituráhrif koma fram þó meðferð með docetaxeli sé hætt.

#### *Brjóstakrabbamein á fyrri stigum*

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

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

#### *Ef skammtar gleymast eða eru ekki gefnir*

Ráðleggingar varðandi skammta sem gleymast eða eru ekki gefnir eru í töflu 1 hér fyrir neðan.

**Tafla 1 Ráðleggingar varðandi skammta sem gleymast eða eru ekki gefnir**

Tími milli tveggja innrennsla	Perjeta	trastuzumab	
		í bláæð	undir húð
<6 vikur	Gefa á 420 mg skammtinn af pertuzumabi eins fljótt og kostur er. Ekki á að bíða næsta áætlaða skammts. Eftir það á að fylgja upphaflegri áætlun.	Gefa á 6 mg/kg skammtinn af trastuzumabi í bláæð eins fljótt og kostur er. Ekki á að bíða næsta áætlaða skammts. Eftir það á að fylgja upphaflegri áætlun.	Gefa á fasta 600 mg skammtinn af trastuzumabi undir húð eins fljótt og kostur er. Ekki á að bíða næsta áætlaða skammts.
≥6 vikur	Gefa á aftur upphaflegan 840 mg hleðsluskammt af pertuzumabi sem 60 mínútna innrennsli í bláæð og fylgja honum síðan eftir með 420 mg viðhaldsskammti sem gefinn er í bláæð á 3 vikna fresti.	Gefa á aftur 8 mg/kg hleðsluskammt af trastuzumabi í bláæð á u.þ.b. 90 mínútum og fylgja honum síðan eftir með 6 mg/kg viðhaldsskammti sem gefinn er í bláæð á 3 vikna fresti.	

#### Skammtaáðlögun

Ekki er ráðlagt að minnka skammta af Perjeta eða trastuzúmabi. Ítarlegar upplýsingar um trastuzúmab er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir trastuzúmab.

Sjúklingar geta haldið áfram meðferð á tímasteiði þegar afturkræf mergbæling af völdum krabbameinslyfja kemur fram, en fylgjast ætti vandlega með fylgikvillum daufkyrningafæðar meðan þannig er ástatt. Upplýsingar um breytingar á skömmtum af docetaxeli og öðrum krabbameinslyfjum er að finna í SmPC fyrir viðkomandi lyf.

Ef meðferð með trastuzúmabi er hætt á einnig að hætta meðferð með Perjeta.

#### Vanstarfsemi vinstri slegils

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

#### Sjúklingar með brjóstakrabbamein með meinvörpum

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

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

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

## Sjúklingar með brjóstakrabbamein á fyrri stigum

Útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) hjá sjúklingum þarf að vera  $\geq 55\%$  fyrir meðferð ( $\geq 50\%$  eftir lok antrasyklín-hluta krabbameinslyfjameðferðar, ef slík lyf eru gefin). Gera á a.m.k. 3 vikna hlé á meðferð með Perjeta og trastuzúmabi við:

- fall í LVEF í minna en 50% ásamt falli um  $\geq 10$  prósentustig undir gildum fyrir upphaf meðferðar.

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

### *Aldraðir sjúklingar*

Enginn heildarmunur sást á verkun Perjeta hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára og  $< 65$  ára. Ekki þarf að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum  $\geq 65$  ára. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga  $> 75$  ára. Sjá upplýsingar um mat á öryggi við notkun Perjeta hjá öldruðum sjúklingum í kafla 4.8.

### *Skert nýrnastarfsemi*

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

### *Skert lifrastarfsemi*

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á öryggi og virkni Perjeta hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Ekki er hægt að ráðleggja tiltekna skammta.

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Perjeta hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engin viðeigandi not eru fyrir Perjeta við brjóstakrabbameini hjá börnum.

## Lyfjagjöf

Perjeta er gefið með innrennsli í bláæð. Ekki má gefa lyfið sem inndælingu eða hleðsluskammt í bláæð. Sjá leiðbeiningar í kafla 6.2 og 6.6 um þynningu Perjeta fyrir gjöf.

Ráðlagður innrennslistími upphafsskammts er 60 mínútur. Ef fyrsta innrennsli þolist vel er hægt að gefa síðari innrennsli á 30 til 60 mínútum (sjá kafla 4.4).

### *Innrennslisviðbrögð*

Ef innrennslisviðbrögð koma fram hjá sjúklingnum má draga úr innrennslishraða eða gera hlé á innrennslinu (sjá kafla 4.8). Hefja má innrennslið á ný þegar einkenni ganga til baka. Meðferð með súrefni, beta-örvum, andhistamínum, hraðri vökvagjöf í æð og hitastillandi lyfjum getur einnig dregið úr einkennum.

### *Ofnæmisviðbrögð/bráðaofnæmi*

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

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Rekjanleiki

Til að auka rekjanleika líftæknilyfja ætti að skrá heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er.

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

Tilkynnt hefur verið um lækkun á útfallsbroti vinstri slegils (left ventricular ejection fraction, LVEF) við notkun lyfja sem hamla virkni HER2, þ.m.t. Perjeta. Tíðni slagbilsvanstarfsemi vinstri slegils (left ventricular systolic dysfunction, LVD [hjartabilun]) með einkennum var hærri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Perjeta ásamt trastuzúmabi og krabbameinslyfjum en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með trastuzúmabi og krabbameinslyfjum. Sjúklingar sem áður hafa fengið antrasýklín eða geislameðferð á brjóstakassa gætu verið í aukinni hættu á lækkun LVEF. Meirihluti tilvika hjartabilunar með einkennum sem tilkynnt var um við viðbótarmeðferð kom fram hjá sjúklingum sem fengu krabbameinsmeðferð sem innihélt antrasýklín (sjá kafla 4.8).

Perjeta hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem fyrir meðferð voru með LVEF-gildi <50%, sögu um hjartabilun (congestive heart failure, CHF), lækkað LVEF í <50% meðan á fyrri uppbótarmeðferð með trastuzúmabi stóð eða kvilla sem gætu haft neikvæð áhrif á starfsemi vinstri slegils, svo sem ómeðhöndlaðan háþrýsting, nýlegt hjartadrep, alvarlegar hjartsláttartruflanir sem þarfnast meðferðar eða uppsafnaða fyrri útsetningu fyrir antrasýklínum sem nam >360 mg/m<sup>2</sup> af doxorubicíni eða jafngildi þess.

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

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

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

##### Innrennslisviðbrögð

Perjeta hefur tengst innrennslisviðbrögðum, þ.m.t. tilvikum sem leiddu til dauða (sjá kafla 4.8). Ráðlagt er að fylgjast náið með sjúklingum meðan á fyrsta innrennslis Perjeta stendur og í 60 mínútur eftir að því lýkur og á meðan á síðari innrennslum stendur og í 30-60 mínútur eftir að þeim lýkur. Ef marktæk innrennslisviðbrögð koma fram á að draga úr innrennslisraða eða gera hlé á innrennslinu og veita víðeigandi lækniástoð. Meta á sjúklinga og fylgjast vandlega með þeim þar til öll einkenni eru horfin. Íhuga á að hætta gjöf lyfsins fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem fá alvarleg innrennslisviðbrögð. Klínískt mat á að byggja á alvarleika fyrri viðbragða og svörun við meðferð sem veitt hefur verið við aukaverkuninni (sjá kafla 4.2).

## Ofnæmisviðbrögð/bráðaofnæmi

Fylgjast á vandlega með sjúklingum með tilliti til ofnæmisviðbragða. Vart hefur orðið við alvarlegt ofnæmi, þ.m.t. bráðaofnæmi og tilvik sem leiddu til dauða, við notkun Perjeta (sjá kafla 4.8). Hafa á lyf til meðferðar við slíkum viðbrögðum tiltæk til tafarlausrar notkunar, ásamt öðrum neyðarbúnaði. Hætta á gjöf Perjeta fyrir fullt og allt ef fram koma ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi), berkjukrampi eða brátt andnaubarheilkenni af stigi 4 samkvæmt NCI-CTCAE (sjá kafla 4.2).

## Daufkyrningafæð með hita

Sjúklingar sem hafa fengið Perjeta, trastuzúmab og docetaxel eru í aukinni hættu á að fá daufkyrningafæð með hita, borið saman við sjúklinga sem fengu lyfleysu trastuzúmab og docetaxel, einkum við 3 fyrstu meðferðarloturnar (sjá kafla 4.8). Í CLEOPATRA rannsókninni, sem gerð var hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum voru lággildi daufkyrningafjölda svipuð hjá sjúklingum sem fengu Perjeta og sjúklingum sem fengu lyfleysu. Meiri tíðni daufkyrningafæðar með hita hjá sjúklingum sem fengu Perjeta tengst hærri tíðni slímhúðarbólgu og niðurgangs hjá þessum sjúklingum. Íhuga ætti að meðhöndla einkenni slímhúðarbólgu og niðurgangs. Engin tilvik daufkyrningafæðar með hita voru tilkynnt eftir að meðferð með docetaxel var hætt.

## Niðurgangur

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

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

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

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

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

### Getnaðarvarnir

Konur á barneignaraldri skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Perjeta stendur og í 6 mánuði eftir að síðasti skammtur af pertuzumabi er gefinn.

### Meðganga

Takmörkuð gögn liggja fyrir um notkun pertuzumabs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eitúráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki er mælt með notkun Perjeta á meðgöngu og hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

## Brjóstagjöf

Þar sem manna IgG skilst út í brjóstamjólk og hugsanlegt frásog þess og skaði fyrir ungbarnið er óþekkt, á að ákveða að hætta annaðhvort brjóstagjöf eða meðferð, með tilliti til kosta brjóstagjafar fyrir barnið og kosta meðferðar með Perjeta fyrir móðurina (sjá kafla 5.2).

## Frjósemi

Ekki hafa verið gerðar sérstakar rannsóknir á áhrifum pertuzumabs á frjósemi hjá dýrum. Ekki var hægt að draga óbyggjandi ályktanir um aukaverkanir á æxlunarfæri karldýra af rannsóknum á eituráhrifum endurtekinnna skammta hjá cynomolgus öpum. Engar aukaverkanir komu fram hjá kynþroska kvenkyns cynomolgus öpum sem fengu pertuzumab (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Samkvæmt tilkynntum aukaverkunum hefur Perjeta lítil áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Sundl getur komið fram meðan á meðferð með Perjeta stendur (sjá kafla 4.8). Sjúklingum sem finna fyrir innrennslisviðbrögðum er ráðlagt að aka ekki og stjórna ekki vélum fyrr en einkennin hafa gengið til baka.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt öryggisupplýsinga

Öryggi Perjeta hefur verið metið hjá meira en 6.000 sjúklingum í I., II. og III. stigs rannsóknum hjá sjúklingum með ýmsa illkynja sjúkdóma, sem aðallega fengu meðferð með Perjeta ásamt öðrum krabbameinslyfjum. Meðal þeirra voru lykilrannsóknirnar CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417) TRYPHAENA (n=225) og APHINITY (n=4804) [sameinuð gögn í töflu 2]. Öryggi Perjeta var yfirleitt svipað í rannsóknunum, þó breytilegt hafi verið hverjar voru algengustu aukaverkanirnar og hver tíðni aukaverkana var, eftir því hvort Perjeta var gefið eitt sér eða ásamt æxlishefjandi lyfjum.

#### Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 2 eru teknar saman aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Perjeta í eftirtöldum klínískum lykilrannsóknum:

- CLEOPATRA, þar sem sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum var gefið Perjeta ásamt docetaxeli og trastuzúmabi (n=453)
- NEOSPHERE (n=309) og TRYPHAENA (n=218), þar sem sjúklingum með langt gengið en staðbundið brjóstakrabbamein og bólgu, eða brjóstakrabbamein á fyrri stigum var gefin formeðferð með Perjeta ásamt trastuzúmabi og krabbameinslyfjum
- APHINITY, þar sem sjúklingum með brjóstakrabbamein á fyrri stigum var gefin viðbótarmeðferð með Perjeta ásamt trastuzúmabi og krabbameinslyfjameðferð sem byggðist á antrasýklíni eða krabbameinslyfjameðferð sem ekki byggðist á antrasýklíni en innihélt taxanlyf (n=2364)

Í töflu 2 eru einnig aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu lyfsins. Þar sem Perjeta var notað ásamt trastuzúmabi og krabbameinslyfjum í þessum rannsóknum er erfitt að greina orsakasamhengi milli tiltekins lyfs og tiltekinnar aukaverkunar.

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

Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )

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

Sjaldgæfar ( $\geq 1/1,000$  til  $< 1/100$ )

Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10,000$  til  $< 1/1,000$ )

Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10,000$ )



Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

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

Algengustu aukaverkanir ( $\geq 30\%$ ) í þessu gagnasafni voru niðurgangur, hárlós, ógleði, þreyta, daufkyrningafæð og uppköst. Algengustu aukaverkanir af alvarleikastigi 3-4 samkvæmt NCI-CTCAE ( $\geq 10\%$ ) voru daufkyrningafæð og daufkyrningafæð með hita.

**Tafla 2 Samantekt aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu Perjeta í klínískum rannsóknum<sup>^</sup> og eftir markaðssetningu lyfsins<sup>††</sup>**

<b>Líffæraflokkur</b>	<b>Mjög algengar</b>	<b>Algengar</b>	<b>Sjaldgæfar</b>	<b>Mjög sjaldgæfar</b>
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Nefkoksbólga	Naglgerðisbólga (paronychia) Sýking í efri hluta öndunarvegjar		
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð með hita* Daufkyrningafæð Hvítfrumnafæð Blóðleysi			
Ónæmiskerfi	Innrennslisviðbrögð <sup>°°</sup> , *	Ofnæmi <sup>°</sup> , * Lyfjaofnæmi <sup>°</sup> , *	Bráðaofnæmisviðbrögð <sup>°</sup> , *	Cýtókínlosunarheilkenni <sup>°°</sup>
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst			Æxlislýsuheilkenni <sup>†</sup>
Geðræn vandamál	Svefnleysi			
Taugakerfi	Útlægur taugakvilli Höfuðverkur Bragðtruflanir Útlægur skyntaugakvilli Sundl Náladofi			
Augu	Aukin táramyndun			
Hjarta		Vanstarfsemi vinstri slegils <sup>**</sup>	Hjartabilun <sup>**</sup>	
Æðar	Hitapot			
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti Blóðnasir Mæði		Millivefslungnakvilli Fleiðruvökvi (pleural effusion)	
Meltingarfæri	Niðurgangur Uppköst Munnbólga Ógleði Hægðatregða Meltingartruflanir Kviðverkur			

<b>Líffæraflokkur</b>	<b>Mjög algengar</b>	<b>Algengar</b>	<b>Sjaldgæfar</b>	<b>Mjög sjaldgæfar</b>
Húð og undirhúð	Hárlos Útbrot Naglakvilli Kláði Húðþurrkur			
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir Liðverkir Verkir í útlimum			
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Slímhúðarbólga Útlímabjúgur Hiti Þreyta Þróttleysi	Kuldahrollur Verkur Bjúgur		

<sup>^</sup> Tafla 2 sýnir uppsöfnuð gögn eftir allan meðferðartímamann í CLEOPATRA (gögn til 11. febrúar 2014; miðgildi fjölda meðferðarlota með Perjeta var 24); úr formeðferðar tímabili NEOSPHERE (miðgildi fjölda meðferðarlota með Perjeta var 4, fyrir alla meðferðarhópa) og TRYPHAENA (miðgildi fjölda meðferðarlota með Perjeta voru 3 – 6 fyrir alla meðferðarhópa) og meðferðartímabili APHINITY (miðgildi fjölda meðferðarlota með Perjeta var 18).

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

\*\*Fyrir allan meðferðartímamann í rannsóknunum fjórum. Tíðni vanstarfsemi vinstri slegils og hjartabilunar endurspeglar þau MedDRA staðalhugtök sem tilkynt var um í einstökum rannsóknum.

° Ofnæmi/bráðaofnæmisviðbrögð á við hóp hugtaka.

°° Innrenslisviðbrögð á við hóp mismunandi hugtaka innan sama tímaglugga, sjá “Lýsing valinna aukaverkana” hér að neðan.

† Aukaverkanir tilkynntar eftir markaðssetningu lyfsins.

### Lýsing valinna aukaverkana

#### *Vanstarfsemi vinstri slegils*

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

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

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

Í formeðferðarluta BERENICE-rannsóknarinnar var tíðni vanstarfsemi vinstri slegils með einkennum í NYHA-flokki III/IV (hjartabilun samkvæmt NCI-CTCAE v.4) 1,5% í hópnum sem fékk háskammta doxorubicín og cýklófosfamíð (AC) meðferð sem fylgt var eftir með Perjeta ásamt trastuzúmabi og paclitaxeli, en enginn (0%) sjúklingur fékk vanstarfsemi vinstri slegils með einkennum í hópnum sem

fékk FEC sem fylgt var eftir með Perjeta ásamt trastuzúmabi og docetaxeli. Tíðni vanstarfsemi vinstri slegils án einkenna (minnkað útfallsbrot samkvæmt NCI-CTCAE v.4) var 7% í hópnum sem fékk háskammta AC-meðferð sem fylgt var eftir með Perjeta ásamt trastuzúmabi og paclitaxeli, en 3,5% í hópnum sem fékk FEC sem fylgt var eftir með Perjeta ásamt trastuzúmabi og docetaxeli.

Í APHINITY-rannsókninni var tíðni hjartabilunar með einkennum (NYHA flokkur III eða IV), þar sem LVEF lækkaði um a.m.k. 10 prósentustig frá upphafsgildi og í <50%, <1% (0,8% sjúklinga sem fengu Perjeta borið saman við 0,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu). Af þeim sjúklingum sem fengu hjartabilun með einkennum hafði 62,5% sjúklinga sem fengu meðferð með Perjeta og 66,7% sjúklinga sem fengu lyfleysu batnað þegar gagnasöfnun lauk (skilgreint sem LVEF-mæling yfir 50% í tvö skipti í röð). Meirihluti tilvikanna kom fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með antrasýklíni. Tilkynnt var um lækkun LVEF um a.m.k. 10 prósentustig frá upphafsgildi og í <50% án einkenna eða með vægum einkennum (NYHA flokkur II) hjá 2,7% sjúklinga sem fengu Perjeta og 2,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu, og af þeim hafði 84,4% sjúklinga sem fengu meðferð með Perjeta og 87,0% sjúklinga sem fengu lyfleysu batnað þegar gagnasöfnun lauk.

#### *Innrennslisviðbrögð*

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

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

Í rannsóknunum á formeðferð og viðbótarmeðferð var Perjeta gefið á sama degi og önnur rannsóknarlyf í öllum meðferðarlotunum. Innrennslisviðbrögð komu fram hjá 18,6%-25,0% sjúklinga á fyrsta degi sem Perjeta var gefið (ásamt trastuzúmabi og krabbameinslyfjum). Eðli og alvarleiki tilvika voru svipuð og sáust í CLEOPATRA rannsókninni í meðferðarlotunum þegar Perjeta var gefið sama dag og trastuzúmab og docetaxel og var meirihluti viðbragðanna vægur eða miðlungi alvarlegur.

#### *Ofnæmisviðbrögð/bráðaofnæmi*

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

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

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

### *Daufkyrningafæð með hita*

Í lykilrannsókninni CLEOPATRA kom hvítfrumnafeð a.m.k. einu sinni fram hjá meirihluta sjúklinga í báðum meðferðarhópum (63,0% sjúklinga í hópnum sem fékk Perjeta og 58,3% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu), og var um daufkyrningafæð að ræða í meirihluta tilfella (sjá kafla 4.4).

Daufkyrningafæð með hita kom fram hjá 13,7% sjúklinga sem fengu Perjeta og 7,6% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Í báðum meðferðarhópum var hlutfall sjúklinga sem fékk daufkyrningafæð með hita hæst við fyrstu meðferðarlotu og lækkaði síðan jafnt og þétt. Hærri tíðni daufkyrningafæðar með hita sást hjá asískum sjúklingum í báðum meðferðarhópum, borið saman við sjúklinga af öðrum kynþáttum og frá öðrum heimshlutum. Meðal asískra sjúklinga var tíðni daufkyrningafæðar með hita hærri hjá hópnum sem fékk Perjeta (25,8%) en hjá hópnum sem fékk lyfleysu (11,3%).

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

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

### *Niðurgangur*

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

Í NEOSPHERE rannsókninni kom niðurgangur fram hjá 45,8% sjúklinga sem fengu formeðferð með Perjeta, trastuzúmabi og docetaxeli samanbórið við 33,6% sjúklinga sem fengu trastuzúmab og docetaxel. Í TRYPHAENA rannsókninni kom niðurgangur fram hjá 72,3% sjúklinga sem fengu formeðferð með Perjeta og TCH og hjá 61,4% sjúklinga sem fengu Perjeta, trastuzúmab og docetaxel sem formeðferð eftir meðferð með FEC. Í báðum rannsóknum voru flestar aukaverkanirnar vægar til miðlungs alvarlegar.

Í APHINITY-rannsókninni var tilkynnt um niðurgang með hærri tíðni hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Perjeta (71,2%) en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (45,2%). Tilkynnt var um  $\geq 3$ . stigs niðurgang hjá 9,8% sjúklinga sem fengu Perjeta, borið saman við 3,7% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Meirihluti tilkynntra tilvika var af alvarleikastigi 1 eða 2. Hæsta tíðni niðurgangs (af öllum alvarleikastigum) var tilkynnt á tímabilinu þegar sjúklingar fengu marksækna (targeted) meðferð ásamt krabbameinslyfjameðferð sem innihélt taxanlyf (61,4% sjúklinga sem fengu Perjeta, borið saman við 33,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu). Tíðni niðurgangs var miklu minni eftir að meðferð með krabbameinslyfjum lauk og kom hann fram hjá 18,1% sjúklinga sem fengu Perjeta, borið saman við 9,2% sjúklinga sem fengu lyfleysu, á tímabilinu með marksækinni (targeted) meðferð eftir að krabbameinslyfjameðferð lauk.

### Útbrot

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

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

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

### Frávik í rannsóknaniðurstöðum

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

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

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

### Aldraðir sjúklingar

Tíðni eftirtalinnar aukaverkana, af öllum alvarleikastigum, var a.m.k. 5% meiri hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára en hjá sjúklingum  $< 65$  ára: minnkuð matarlyst, blóðleysi, minnkuð líkamsþyngd, þróttleysi, bragðtruflanir, útlægur taugakvilli, blóðmagnesiumskortur og niðurgangur. Takmörkuð gögn liggja fyrir um sjúklinga  $> 75$  ára.

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

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

## 4.9 Ofskömmtun

Hámarksskammtur sem þolist af pertuzumabi hefur ekki verið ákvarðaður. Stakir skammtar stærri en 25 mg/kg (1.727 mg) hafa ekki verið rannsakaðir í klínískum rannsóknum.

Ef til ofskömmunar kemur verður að fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til einkenna og ummerkja aukaverkana og veita viðeigandi meðferð samkvæmt einkennum.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, einstofna mótefni, ATC-flokkur: L01FD02.

#### Verkunarháttur

Pertuzumab er mangert einstofna mótefni, framleitt með raðbrigðatækni, sem binst sértækt samtengingarsvæði (dimerization domain) (hluta II) af viðtaka 2 fyrir þekjufrumuvaxtarþátt hjá mönnum (human epidermal growth factor receptor 2, HER2), sem tekur þátt í samtengingu viðtakans, og blokkar þannig markefnisháða (ligand-dependent) samtengingu HER2 við aðrar sameindir úr HER-fjölskyldunni, þ.m.t. EGFR, HER3 og HER4. Afleiðing af þessu er að pertuzumab hamlar markefnisvirkjuðum (ligand-initiated) boðskiptum sem miðlað er af tveimur megin boðskiptakerfum innan frumunar, mítógen-virkjuðum prótein kínasa (MAP-kínasa) og fosfóinosítíð 3-kínasa (PI3-kínasa). Hömlun á MAP-kínasa getur leitt til stöðvunar á frumuvexti og hömlun PI3-kínasa getur leitt til styrðs frumudaða. Að auki veldur pertuzumab mótefnaháðu frumumiðluðu frumudrápi (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC).

Pertuzumab eitt sér hamlar fjölgun mannaæxlisfrumna, en ef pertuzumab er notað ásamt trastuzúmabi eykur það marktækt virkni gegn æxlisfrumum í líkönum sem byggjast á ósamgena græðlingum (xenograft) sem yfirtjá HER2-sameindina.

#### Klínísk verkun og öryggi

Sýnt hefur verið fram á virkni Perjeta gegn HER2-jákvæðu brjóstakrabbameini í slembiraðaðri III. stigs rannsókn og II. stigs rannsókn, þar sem allir fengu sömu meðferð, við brjóstakrabbameini með meinvörpum, tveimur slembiröðuðum rannsóknum á notkun lyfsins til formeðferðar (neoadjuvant) við brjóstakrabbameini á fyrri stigum (önnur þeirra var samanburðarrannsókn), II. stigs rannsókn án slembiröðunar á notkun lyfsins sem formeðferð og slembiraðaðri III. stigs rannsókn á notkun lyfsins til viðbótarmeðferðar (adjuvant).

Í rannsóknunum sem lýst er hér fyrir neðan var yfirtjáning HER2 metin á miðlægri rannsóknarstofu og skilgreind sem 3+ stig með mótefnalitun (immunohistochemistry, IHC) eða mögnunarhlutfall  $\geq 2,0$  með staðbundinni þáttapörum (in situ hybridization, ISH).

#### Brjóstakrabbamein með meinvörpum

##### *Perjeta ásamt trastuzúmabi og docetaxeli*

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

Perjeta og trastuzúmab var gefið í ráðlögðum skömmtum á 3 vikna fresti. Sjúklingar fengu Perjeta og trastuzúmab þar til sjúkdómur versnaði, samþykki var dregið til baka eða eituráhrif urðu óásættanleg. Docetaxel var gefið sem innrennsli í bláæð, 75 mg/m<sup>2</sup> byrjunarskammtur á 3 vikna fresti í a.m.k.

6 meðferðarlotur. Rannsakendur gátu ákveðið að auka skammta af docetaxeli í 100 mg/m<sup>2</sup> ef upphafsskammtur þoldist vel.

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

U.þ.b. helmingur sjúklinga í hvorum meðferðarhóp var með hormónaviðtaka-jákvæðan sjúkdóm (skilgreindan sem jákvæðan fyrir estrógenviðtaka (ER) og/eða prógesterónviðtaka (PgR)) og u.þ.b. helmingur sjúklinga í hvorum meðferðarhóp hafði áður fengið viðbótarmeðferð (adjuvant) eða formeðferð (neoadjuvant). Flestir þessara sjúklinga höfðu áður fengið antrasyklín meðferð og u.þ.b. 11% allra sjúklinga höfðu áður fengið trastuzúmab. Alls höfðu 43% sjúklinga í báðum meðferðarhópum áður fengið geislameðferð. Miðgildi LVEF hjá sjúklingum við upphaf rannsóknar 65,0% (bil 50% – 88%) í báðum hópum.

Niðurstöður varðandi virkni úr CLEOPATRA-rannsókninni eru teknar saman í töflu 3. Sýnt var fram á tölfræðilega marktækan ávinning í lifun án framvindu sjúkdóms að mati óháðrar matsnefndar hjá hópnum sem fékk Perjeta, borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu. Niðurstöður varðandi lifun án framvindu sjúkdóms að mati rannsakanda voru svipaðar og varðandi lifun án framvindu sjúkdóms að mati óháðrar matsnefndar.

**Tafla 3 Samantekt niðurstaðna varðandi verkun úr CLEOPATRA-rannsókninni**

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

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

\*\* Atvikadriðin lokagreining á heildarlifun, gagnasnið 11. febrúar 2014.

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

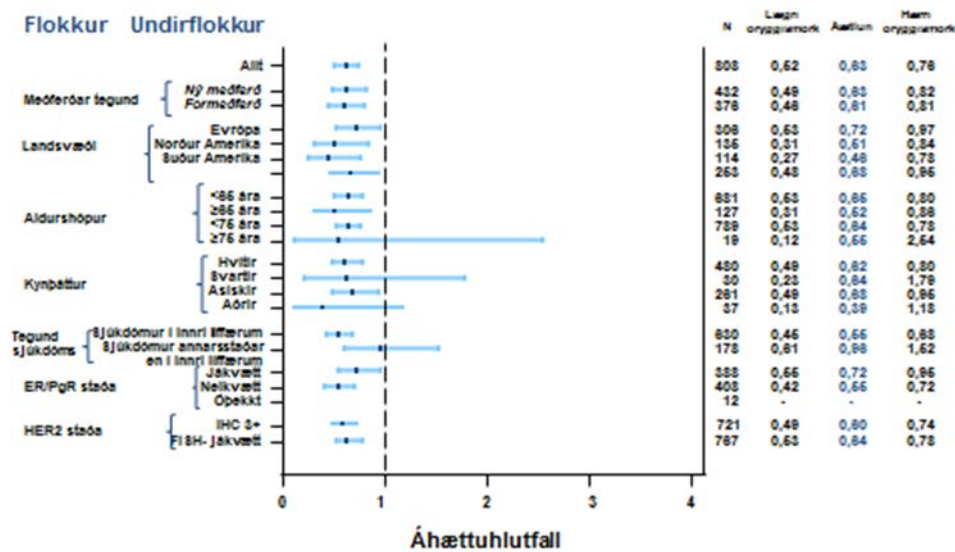
† Metið hjá sjúklingum með bestu heildarsvörun, CR eða PR.

^ Hlutlægt svörunarhlutfall og lengd svörunar byggjast á mati óháðrar matsnefndar á æxlum.

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



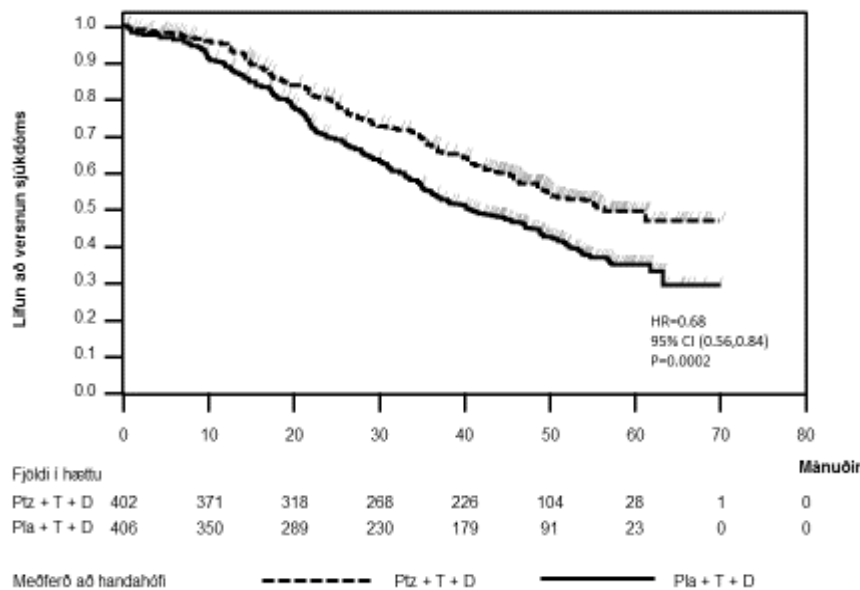
## Mynd 1 Lifun án framvindu sjúkdóms að mati óháðrar matsnefndar, eftir undirhópum sjúklinga



Atvikadrifin lokagreining á heildarlifun var gerð þegar 389 sjúklingar höfðu látist (221 í hópnum sem fékk lyfleysu og 168 í hópnum sem fékk Perjeta). Tölfræðilega marktækur ávinningur af notkun Perjeta fyrir heildarlifun, sem áður hafði verið skoðaður í áfangagreiningu á heildarlifun (framkvæmd einu ári eftir frumgreininguna), hélst (áhættuhlutfall 0,68,  $p = 0,0002$  log-rank próf). Miðgildi tíma fram að dauðsfalli var 40,8 mánuðir í hópnum sem fékk lyfleysu, en 56,5 mánuðir í hópnum sem fékk Perjeta (sjá töflu 3, mynd 2).

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

## Mynd 2 Kaplan-Meier graf yfir atvikadrifna greiningu á heildarlifun



HR= áhættuhlutfall; CI= öryggismörk; Pla= lyfleysa; Ptz= pertuzumab (Perjeta); T= trastuzúmbab (Herceptin); D= docetaxel.

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

### Viðbótarstuðningsupplýsingar úr klínískum rannsóknum

**BO17929** – rannsókn á brjóstakrabbameini með meinvörpum þar sem allir fengu sömu meðferð

BO17929 var óslembiröðuð II. stigs rannsókn, sem gerð var á sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum þar sem æxlin höfðu versnað á meðan á meðferð með trastuzúmbabi stóð. Meðferð með Perjeta og trastuzúmbab gaf svörunarhlutfallið 24,2% þar sem 25,8% sjúklinga til viðbótar fengu sjúkdóm án breytinga í að minnsta kosti 6 mánuði, sem gaf til kynna að Perjeta er virkt eftir að sjúkdómur hefur versnað á trastuzúmbab meðferð.

### Brjóstakrabbamein á fyrri stigum

#### Formeðferð

Staðbundið, langt gengið brjóstakrabbamein og brjóstakrabbamein með bólgu eru talin áhættusöm óháð stöðu hormónaviðtaka í formeðferð. Á fyrri stigum brjóstakrabbameins á að taka tillit til æxlisstærðar, gráðu, stöðu hormónaviðtaka og meinvarpa í eitlum við áhættumat.

Ábendingin formeðferð við brjóstakrabbameini er byggð á bættu meinafræðilegu heildar svörunarhlutfalli og tilhneigingu til að bæta lifun án sjúkdóms sem engu að síður sýnir ekki fram á eða mælir nákvæmlega ávinning hvað varðar langtíma niðurstöðu svo sem heildarlifun eða lifun án sjúkdóms.

### NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE var fjölsetra, fjölþjóðleg, slembiröðuð II. stigs samanburðarrannsókn á Perjeta, sem gerð var á 417 sjúklingum með nýgreint, snemmkomið brjóstakrabbamein með bólgu eða langt gengið

staðbundið HER2-jákvætt brjóstakrabbamein með bólgu (T2-4d; frumæxli >2cm í þvermál) og sem ekki höfðu áður fengið meðferð með trastuzúmabi, krabbameinslyfjum eða geislameðferð. Sjúklingar með meinvörp, krabbamein í báðum brjóstum, klínískt mikilvæga áhættuþætti fyrir hjarta (sjá kafla 4.4) eða útfallsbrot vinstra slegils <55% tóku ekki þátt. Meirihluti sjúklinga var yngri en 65 ára.

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

- Trastuzúmab ásamt docetaxeli
- Perjeta ásamt trastuzúmab og docetaxeli
- Perjeta ásamt trastuzúmabi
- Perjeta ásamt docetaxeli.

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

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

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

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

Niðurstöður varðandi virkni eru sýndar í töflu 4. Tölfræðilega marktæk hækkun á pCR-hlutfalli (ypT0/is), sem hafði klíníska þýðingu, kom fram hjá sjúklingum sem fengu Perjeta ásamt trastuzúmabi og docetaxeli, borið saman við sjúklinga sem fengu trastuzúmab ásamt docetaxeli (45,8% borið saman við 29,0%, p-gildi = 0,0141). Niðurstöður fylgdu svipuðu mynstri, óháð skilgreiningu á pCR. Muninn á pCR hlutfallinu má líklega túlka sem klínískt mikilvægan mun á langtíma niðurstöðum sem er studdur með jákvæðri þróun á lifun án versunar sjúkdóms (áhættuhlutfall 0,69, 95% CI 0,34, 1,40) og lifun án sjúkdóms (áhættuhlutfall 0,60, 95% CI 0,28, 1,27).

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

## TRYPHAENA (BO22280)

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

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

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

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

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

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

Í samanburði við birt gögn fyrir svipaða meðferð án pertuzumab kom fram hátt pCR-hlutfall í öllum 3 meðferðarhópnum (sjá töflu 4). Niðurstöður fylgdu svipuðu mynstri, óháð skilgreiningu á pCR. pCR-hlutföll voru lægri hjá þeim undirhópi sjúklinga sem var með æxli sem voru jákvæð fyrir hormónaviðtökum (á bilinu 46,2% til 50,0%) en hjá sjúklingum með æxli sem voru neikvæð fyrir hormónaviðtökum (á bilinu 65,0% til 83,8%). pCR hlutföll voru svipuð hjá sjúklingum með skurðtækt krabbamein og staðbundið langt gengið krabbamein. Of fáir sjúklingar voru með brjóstakrabbamein ásamt bólgu til að hægt væri að draga einhlýtar ályktanir.

**Tafla 4 NEOSPHERE (WO20697) og TRYPHAENA (BO22280): Samantekt varðandi virkni (þýði sem ætlunin var að meðhöndla (Intent to Treat Population))**

Mæli- breyta	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	Trastuzúm ab + Docetaxel N=107	Perjeta+ Trastuzúm ab+ Docetaxel N=107	Perjeta+ Trastuzúm ab N=107	Perjeta +Docetaxel N=96	Perjeta+ Trastuzúmab + FEC→ Perjeta+ Trastuzúma b+ Docetaxel N=73	FEC→ Perjeta+ Trastuzúma b+ Docetaxel N=75	Perjeta +TCH N=77
pCR- hlutfall í brjósti (ypT0/is) n (%) [95% CI] <sup>1</sup>	31 (29,0%) [20,6; 38,5]	49 (45,8%) [36,1; 55,7]	18 (16,8%) [10,3; 25,3]	23 (24,0%) [15,8; 33,7]	45 (61,6%) [49,5; 72,8]	43 (57,3%) [45,4; 68,7]	51 (66,2%) [54,6; 76,6]
Munur á pCR- hlutföllu m <sup>2</sup> [95% CI] <sup>3</sup>		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8 % [-35,1; -8,5]	Á ekki við	Á ekki við	Á ekki við
p-gildi (með Simes leiðréttingu á CMH prófi) <sup>4</sup>		0,0141 (borið saman við Trastuzúma b+Docetaxe l)	0,0198 (borið saman við Trastuzúma b+Docetaxe l)	0,0030 (borið saman við Perjeta+ Trastuzúma b+Docetaxe l)	Á ekki við	Á ekki við	Á ekki við
pCR- hlutfall í brjósti og eitlum (ypT0/is N0) n (%) [95% CI]	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% CI]	13 (12,1%) [6,6; 19,9]	35 (32,7%) [24,0; 42,5]	6 (5,6%) [2,1; 11,8]	13 (13,2%) [7,4; 22,0]	37 (50,7%) [38,7; 62,6]	34 (45,3%) [33,8; 57,3]	40 (51,9%) [40,3; 63,5]
Klínísk svörun <sup>5</sup>	79 (79,8%)	89 (88,1%)	69 (67,6%)	65 (71,4%)	67 (91,8%)	71 (94,7%)	69 (89,6%)

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

1. 95% öryggismörk fyrir tveggja kosta dreifingu (binomial) fyrir eitt sýni, með aðferð Pearson-Clopper.

2. Meðferð með Perjeta+Trastuzúmab+Docetaxel og Perjeta+Trastuzúmab er borin saman við Trastuzúmab+Docetaxel, en meðferð með Perjeta+Docetaxel er borin saman við Perjeta+Trastuzúmab+Docetaxel.
3. U.þ.b. 95% öryggismörk fyrir mun á tveimur svörunarhlutföllum, með aðferð Hauck-Anderson.
4. p-gildi samkvæmt Cochran-Mantel-Haenszel prófi, með Simes margfeldisleiðréttingu.
5. Klínísk svörun á við sjúklinga þar sem heildarsvörun náði CR eða PR á formeðferðartímabilinu (í upphaflega æxlinu í brjósti).

## **BERENICE (WO29217)**

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

Í BERENICE-rannsókninni var sjúklingum skipt í tvo samhliða meðferðarhópa. Sjúklingum þar sem formeðferð með trastuzúmabi ásamt krabbameinslyfjameðferð sem byggði á antracyklíni/taxani var talin henta var úthlutað annarri hvorri eftirtalinnna meðferðaráætlana fyrir skurðaðgerð:

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

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

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

### *Viðbótarmeðferð*

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

## **APHINITY (BO25126)**

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

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

Pertuzumab og trastuzúmab voru gefin í æð (sjá kafla 4.2) á 3 vikna fresti, fyrst á degi 1 í fyrstu meðferðarlotu sem innihélt taxanlyf, alls í 52 vikur (í allt að 18 meðferðarlotur) eða þar til

sjúkdómurinn tók sig upp á ný, samþykki var dregið til baka eða eituráhrif urðu óásættanleg. Gefnir voru hefðbundnir skammtar af 5-flúorúrasíli, epírúbisíni, doxórúbisíni, sýklófosfamíði, dócetaxeli, paclítaxeli og karbóplatíni. Að lokinni krabbameinslyfjameðferð fengu sjúklingar geislameðferð og/eða hormónameðferð samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum á hverjum stað.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var lifun án ífarandi sjúkdóms (invasive disease-free survival), skilgreind sem tími frá slembiröðun fram að fyrsta tilviki endurkomins ífarandi brjóstakrabbameins staðbundið eða svæðisbundið í sama brjósti (ipsilateral), endurkomins sjúkdóms á nýjum stað, ífarandi brjóstakrabbameins í hinu brjóstinu (contralateral) eða dauðsfalli af hvaða ástæðu sem er. Viðbótarendapunktur fyrir verkun voru lifun án ífarandi sjúkdóms að meðtöldum nýjum frumkomnum krabbameinum annars staðar en í brjósti, heildarlifun, lifun án sjúkdóms, tími án endurkomu sjúkdóms og tími án endurkomu sjúkdóms á nýjum stað.

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

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

Að lokinni eftirfylgni sem var að miðgildi 101,2 mánuðir (8,4 ár), í 3. áfangagreiningu á heildarlifun, var fjöldi dauðsfalla 168 [7,0%] hjá sjúklingum sem var slembiraðað í Perjeta hópinn borið saman við 202 dauðsföll [8,4%] í hópnum sem fékk lyfleysu; áhættuhlutfall = 0,83; 95% öryggismörk [0,68; 1,02].

Niðurstöður varðandi verkun í APHINITY rannsókninni eru teknar saman í töflu 5 og mynd 3.

**Tafla 5 Heildarverkun: Þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT)**

	<b>Perjeta + trastuzúmaþ + krabbameinslyf N=2400</b>	<b>Lyfleysa + trastuzúmaþ + krabbameinslyf N=2404</b>
<b>Aðalendapunktur</b>		
<b>Lifun án ífarandi sjúkdóms*</b>		
Fjöldi sjúklinga með tilvik (%)	171 (7,1%)	210 (8,7%)
Áhættuhlutfall [95% öryggismörk]	0,81 [0,66; 1,00]	
p-gildi (Log-Rank test, lagskipt <sup>1</sup> )	0,0446	
Tíðni 3 ára án tilviks <sup>2</sup> [95% öryggismörk]	94,1 [93,1; 95,0]	93,2 [92,2; 94,3]
<b>Viðbótarendapunktur<sup>1</sup></b>		
<b>Lifun án ífarandi sjúkdóms að meðtöldum nýjum frumkomnum krabbameinum annars staðar en í brjósti*</b>		
Fjöldi sjúklinga með tilvik (%)	189 (7,9%)	230 (9,6%)
Áhættuhlutfall [95% öryggismörk]	0,82 [0,68; 0,99]	
p-gildi (Log-Rank test, lagskipt <sup>1</sup> )	0,0430	
Tíðni 3 ára án tilviks <sup>2</sup> [95% öryggismörk]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
<b>Lifun án sjúkdóms*</b>		
Fjöldi sjúklinga með tilvik (%)	192 (8,0%)	236 (9,8%)
Áhættuhlutfall [95% öryggismörk]	0,81 [0,67; 0,98]	
p-gildi (Log-Rank test, lagskipt <sup>1</sup> )	0,0327	
Tíðni 3 ára án tilviks <sup>2</sup> [95% öryggismörk]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
<b>Heildarlifun**</b>		
Fjöldi sjúklinga með tilvik (%)	168 (7,0%)	202 (8,4%)
Áhættuhlutfall [95% öryggismörk]	0,83 [0,68; 1,02]	

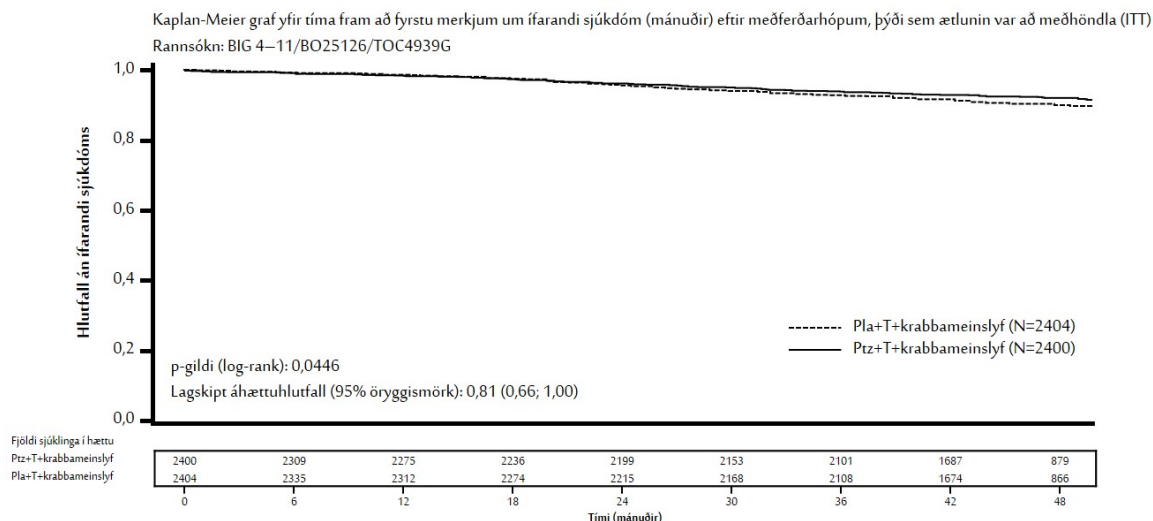
\* Greining á lifun án frumkomins ífarandi sjúkdóms, gagnasnið 19. desember 2016.

\*\* Gögn úr 3. áfangagreiningu á heildarlifun, gagnasnið 10. janúar 2022.

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

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

### Mynd 3 Kaplan-Meier graf yfir lifun án ífarandi sjúkdóms



Pla= lyfleysa; Ptz= pertuzumab (Perjeta); T= trastuzúmb.

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

#### Niðurstöður greininga á undirhópum

Þegar frumgreiningin var framkvæmd var ávinningur af Perjeta greinilegr hjá undirhópum sjúklinga sem voru í mikilli hættu á endurkomu sjúkdóms: sjúklingum með sjúkdóm í eitlum eða hormónaviðtaka-neikvæðan sjúkdóm (sjá töflu 6).

#### Tafla 6 Niðurstöður varðandi virkni í undirhópum eftir sjúkdómsstöðu í eitlum og hormónaviðtakastöðu<sup>1</sup>

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

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

Áætluð tíðni lifunar án ífarandi sjúkdóms meðal sjúklinga með sjúkdóm í eitlum var 92,0% hjá sjúklingum sem fengu Perjeta en 90,2% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eftir 3 ár og 89,9% og



86,7% eftir 4 ár, í sömu röð. Meðal sjúklinga án sjúkdóms í eitlum var áætluð tíðni lifunar án ífarandi sjúkdóms 97,5% hjá sjúklingum sem fengu Perjeta en 98,4% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eftir 3 ár og 96,2% og 96,7% eftir 4 ár, í sömu röð. Meðal sjúklinga með hormónaviðtaka-neikvæðan sjúkdóm var áætluð tíðni lifunar án ífarandi sjúkdóms 92,8% hjá sjúklingum sem fengu Perjeta en 91,2% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eftir 3 ár og 91,0% og 88,7% eftir 4 ár, í sömu röð. Meðal sjúklinga með hormónaviðtaka-jákvæðan sjúkdóm var áætluð tíðni lifunar án ífarandi sjúkdóms 94,8% hjá sjúklingum sem fengu Perjeta en 94,4% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eftir 3 ár og 93,0% og 91,6% eftir 4 ár, í sömu röð.

#### Niðurstöður sem sjúklingar skráðu sjálfir

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

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

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

#### Mótefnamyndun

Mótefni gegn Perjeta (anti-drug antibodies, ADA) voru mæld oft hjá sjúklingum í lykilrannsókninni CLEOPATRA. 3,3% af sjúklingum sem fengu Perjeta (13/389) og 6,7% af sjúklingum sem fengu lyfleysu (25/372) reyndust hafa myndað mótefni gegn lyfinu. Í BERENICE-rannsókninni reyndust 4,1% (16/392) sjúklinga sem fengu Perjeta hafa myndað mótefni gegn lyfinu. Enginn þeirra sjúklinga fann fyrir bráðaofnæmis- eða ofnæmisviðbrögðum sem greinilega tengdust mótefnum gegn lyfinu.

#### Börn

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

### **5.2 Lyfjahvörf**

Þýðisgreining á lyfjahvörfum var gerð á niðurstöðum frá 481 sjúklingi úr mismunandi klínískum rannsóknum (I., II. og III. stigs) með mismunandi langt gengna illkynja sjúkdóma, sem höfðu fengið Perjeta eitt sér eða ásamt öðrum lyfjum, í skömmtum á bilinu 2 til 25 mg/kg af pertuzumabi, sem gefnir voru sem innrennsli á 30-60 mínútum á 3 vikna fresti.

#### Frásög

Perjeta er gefið sem innrennsli í bláæð.

## Dreifing

Í öllum klínískum rannsóknum var dreifingarrúmmál miðlægs hólfis (Vc) 3,11 lítrar og dreifingarrúmmál útlægs hólfis (Vp) 2,46 lítrar hjá dæmigerðum sjúklingi.

## Umbrot

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

## Brotthvarf

Miðgildi úthreinsunar pertuzumabs var 0,235 lítrar/dag og miðgildi helmingunartíma var 18 dagar.

## Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf pertuzumabs eru línuleg á ráðlögðu skammtabili.

## Aldraðir sjúklingar

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi ekki marktækan mun á lyfjahvörfum pertuzumabs hjá sjúklingum < 65 ára (n=306) og sjúklingum ≥ 65 ára (n=175).

## Skert nýrnastarfsemi

Engar sérstakar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun Perjeta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi að útsetning fyrir pertuzumabi hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun [CLcr] 60 til 90 ml/mín, N=200) og miðlungi skerta nýrnastarfsemi (CLcr 30 til 60 ml/mín, N=71) var svipuð og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (CLcr meiri en 90 ml/mín, N=200). Engin tengsl sáust milli CLcr og útsetningar fyrir pertuzumabi á CLcr-bilinu 27 til 244 ml/mín).

## Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Þýðisgreining á lyfjahvörfum benti ekki til neins munar á lyfjahvörfum eftir aldri, kyni eða kynþætti (japanskir sjúklingar bornir saman við aðra sjúklinga). Mikilvægustu mælibreytur (covariates) sem áhrif höfðu á CL voru upphafsgildi albúmíns og líkamsþyngd án fitu (lean body weight). CL minnkaði hjá sjúklingum með hærri upphafsgildi albúmíns og jókst hjá sjúklingum með meiri líkamsþyngd án fitu. Næmisgreiningar sem gerðar voru við ráðlagða skammta og skammtaáætlun fyrir Perjeta sýndu þó að við ystu gildi þessara tveggja mælibreyta höfðu þær engin marktæk áhrif á hæfni til að ná þeirri markþéttni við stöðugt ástand sem fundin var með forklínískum rannsóknum á líkönum sem byggðu á ósamgena græðlingum. Því er ekki nauðsynlegt að aðlaga skammta af pertuzumabi með tilliti til þessara mælibreyta.

Lyfjahvarfaniðurstöður fyrir pertuzumab í NEOSPHERE og APHINITY rannsóknunum voru í samræmi við spár frá fyrra þýðislíkani fyrir lyfjahvörf. Enginn munur sást á lyfjahvörfum pertuzumabs hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein á fyrri stigum og hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

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

Rannsóknir á eituráhrifum á æxlun hafa verið gerðar á þunguðum öpum (cynomolgus monkeys) (frá meðgöngudegi (gestational day, GD) 19 til og með GD50), með upphaflegum skömmtum sem námu

30 til 150 mg/kg og fylgt var eftir með skömmtum sem námu 10 til 100 mg/kg á tveggja vikna fresti. Þessar skammtar leiddu til klínískt mikilvægrar útsetningar sem nam 2,5 til 20-faldri útsetningu á við ráðlagða skammta handa mönnum, byggt á Cmax. Gjöf pertuzumabs í æð frá GD19 til og með GD50 (tímabil líffæramyndunar) hafði eituráhrif á fóstrið og var aukning á dauða fósturvísu/fóstra á bilinu GD25 til GD70 skammtaháð. Tíðni dauða fósturvísu/fóstra var 33% hjá þunguðum kvenkyns öpum sem fengu 10 mg/kg af pertuzumab á tveggja vikna fresti, 50% hjá þeim sem fengu 30 mg/kg og 85% hjá þeim sem fengu 100 mg/kg, respectively (2,5 til 20-falt meira en ráðlagðir skammtar handa mönnum, byggt á Cmax). Við keisaraskurð á GD100 sást legvatnsbrestur, minnkuð hlutfallsleg þyngd lungna og nýrna og smásæjar vísbendingar um nýrnavanvöxt (renal hypoplasia), sem samrýmdust seinkaðri þroskun nýrna, hjá öllum skammtahópum. Að auki sást lungnavanvöxtur (hjá 1 af 6 dýrum sem fengu 30 mg/kg og 1 af 2 dýrum sem fengu 100 mg/kg), op á milli slegla (ventricular septal defects) (hjá 1 af 6 dýrum sem fengu 30 mg/kg), þunnur sleglaveggur (hjá 1 af 2 dýrum sem fengu 100 mg/kg) og minniháttar gallar á beinagrind (útvortis – hjá 3 af 6 dýrum sem fengu 30 mg/kg), en þessar breytingar samrýmast skertum fósturvexti sem afleiðingu af legvatnsbresti. Tilkynnt var um útsetningu fyrir pertuzumab hjá afkvæmum í öllum meðferðarhópum, sem nam 29% til 40% af þéttni í sermi mæðra á GD100.

Vikuleg gjöf pertuzumabs í æð í skömmtum allt að 150 mg/kg/skammt þoldist yfirleitt vel hjá öpum (cynomolgus monkeys). Við skammta 15 mg/kg og stærra varð öðru hvoru vart við vægan meðferðartengdan niðurgang. Hjá undirhópi apa leiddi langvarandi skömmtun (7 til 26 skammtar á viku) til alvarlegra tilvika osmótíksks niðurgangs (secretory diarrhoea). Niðurgangurinn var meðhöndlaður með stuðningsmeðferð, þ.m.t. vökvagjöf í æð (að undanskildu einu dýri sem fékk 50 mg/kg/skammt, sem þurfti að aflífa).

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Ísedik  
L-histidín  
Súkrósi  
Pólýsorbit 20  
Vatn fyrir stungulyf

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má nota glúkósalausn (5%) til að þynna Perjeta, þar sem lyfið var efna- og eðlisfræðilega óstöðugt í slíkum lausnum.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

### 6.3 Geymsluþol

Óopnað hettuglas:

2 ár.

Þynnt lausn:

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klukkustundir við 30°C og í allt að 30 daga við 2°C til 8°C varið ljósi.

Frá örverufræðilegum sjónarhóli á að nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki gert er geymslutími þess við notkun og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og eiga yfirleitt ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2°C til 8°C, nema þynning hafi verið gerð við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát.

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

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

#### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Hettuglas (úr gleri af tegund I) með tappa (úr bútýl gúmmí) sem inniheldur 14 ml af lausn.

Pakkning með 1 hettuglasi.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Perjeta inniheldur engin rotvarnarefni. Því eiga eingöngu heilbrigðisstarfsmenn að útbúa innrennslislausnina og gæta varúðar til að tryggja að tilbúin lausn haldist dauðhreinsuð.

Perjeta er eingöngu einnota.

Ekki má hrista hettuglasið. Draga á 14 ml af Perjeta þykkni úr hettuglasinu með sæfðri nál og sprautu og þynna það í 250 ml innrennslispoka úr PVC eða pólýólefíni án PVC, sem inniheldur 9 mg/ml (0,9%) lausn af natríumklóríði til innrennslis. Eftir þynningu á einn ml lausnar að innihalda u.þ.b. 3,02 mg af pertuzumabi (840 mg/278 ml) fyrir upphafsskammtinn þar sem þörf er á tveimur hettuglösnum og u.þ.b. 1,59 mg af pertuzumabi (420 mg/264 ml) fyrir viðhaldsskammtinn þar sem þörf er á einu hettuglasi.

Hvolfa á pokanum varlega til að blanda lausnina en forðast þó að hún freyði.

Skoða á öll lyf sem gefa á í æð með tilliti til agna og mislitunar áður en þau eru gefin. Ef vart verður við agnir eða mislitun á ekki að nota lausnina. Gefa á innrennslislausnina tafarlaust þegar hún hefur verið útbúin (sjá kafla 6.3).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Perjeta er samrýmanlegt innrennslispokum úr pólývínýlklóríði (PVC) eða pólýólefíni án PVC, þ.m.t. úr pólýetýleni.

### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/813/001

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. mars 2013

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 8. desember 2017.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

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

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## **VIÐAUKI II**

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

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

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

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

• **Áætlun um áhættustjórnun**

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

<b>Lýsing</b>	<b>Tímamörk</b>
<p>Verkunnarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES):  Til að útvega langtímagögn um verkun varðandi lifun án sjúkdóms og heildarlifun skal markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður úr BO25126-rannsókninni (APHINITY), fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði á krabbameinslyfjum ásamt trastuzúmabi og lyfleysu annars vegar og krabbameinslyfjum ásamt trastuzúmabi og pertuzúmabi hins vegar, sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum með skurðtækt, HER2-jákvætt frumkomið brjóstakrabbamein</p>	<p>Nóvember 2025</p>



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

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Perjeta 420 mg innrennslisþykkni, lausn  
pertuzumab

**2. VIRK(T) EFNI**

Eitt 14 ml hettuglas inniheldur 420 mg af pertuzumab í þéttinni 30 mg/ml.

**3. HJÁLPAEFNI**

Ísedik, L-histidín, súkrósi og pólýsorbat 20.  
Vatn fyrir stungulyf

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Innrennslisþykkni, lausn  
420 mg/14 ml  
1 x 14 ml

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

Til notkunar í bláæð eftir þynningu  
Hristið ekki  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

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

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/813/001

**13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>**

Lotunr.

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

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

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

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

PC  
SN  
NN

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

**MERKIMÍÐI Á HETTUGLASI**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Perjeta 420 mg innrennslisþykkni, lausn  
pertuzumab  
i.v.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER<, AÚDKENNI GJAFAR OG LYFS>**

Lot

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

420 mg/14 ml

**6. ANNAÐ**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Perjeta 420 mg innrennslisþykkni, lausn pertuzumab

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

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

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

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

#### 1. Upplýsingar um Perjeta og við hverju það er notað

Perjeta inniheldur virka efnið pertuzumab og er notað til að meðhöndla einstaklinga með brjóstakrabbamein ef:

- sýnt hefur verið fram á að krabbameinið sé af „HER2-jákvæðri“ gerð – læknirinn mun gera próf til að rannsaka það.
- krabbameinið hefur dreift sér til annarra líkamshluta (meinvörp), svo sem lungna eða lifrar, og hefur ekki verið meðhöndlað með krabbameinslyfjum (lyfjameðferð) áður eða með öðrum lyfjum sem eiga að ráðast gegn HER2, eða að krabbameinið hafi komið aftur í brjostið eftir fyrri meðferð.
- krabbameinið hefur ekki dreift sér til annarra líkamshluta og veita á meðferð fyrir skurðaðgerð (meðferð sem veitt er fyrir skurðaðgerð kallast formeðferð).
- krabbameinið hefur ekki dreift sér til annarra líkamshluta og veita á meðferð eftir skurðaðgerð (meðferð sem veitt er eftir skurðaðgerð kallast viðbótarmeðferð).

Auk Perjeta munt þú fá trastuzúmax og krabbameinslyf. Upplýsingar um þessi lyf er að finna í fylgiseðlum með þeim. Biddu lækninn eða hjúkrunarfræðing um upplýsingar um þessi lyf.

#### Hvernig verkar Perjeta

Perjeta tilheyrir lyfjaflokki sem nefnist „einstofna mót efni“, en þau festast við tiltekna sameindir í líkamanum og á krabbameinsfrumunum.

Perjeta þekkir og binst við sameind sem nefnist vaxtarþáttaviðtaki þekjufruma 2 (HER2). HER2 er að finna í miklu magni á yfirborði sumra krabbameinsfrumna, þar sem það örvar vöxt þeirra. Þegar Perjeta binst við HER2 á krabbameinsfrumunum getur það hægt á vexti þeirra, stöðvað hann eða drepit frumurnar.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Perjeta

**Ekki má gefa þér Perjeta:**

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

Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækni þinn eða hjúkrunarfræðing áður en þér er gefið Perjeta.

### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

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

- Ef þú hefur einhvern tímann fengið hjartakvilla (svo sem hjartabilun, meðferð við alvarlegri hjartsláttaróreglu, ómeðhöndlaðan háþrýsting, nýlegt hjartaáfall) verður hjartastarfsemi þín rannsökuð áður en meðferð með Perjeta hefst og meðan á henni stendur og lækningarnir mun gera próf til að kanna hvort hjarta þitt starfar eðlilega.
- Ef þú hefur fengið hjartakvilla meðan á fyrri meðferð með trastuzumabi stóð.
- Ef þú hefur einhvern tímann fengið krabbameinslyf úr flokki antrasýklína, t.d. doxórubicín eða epirubicín – þessi lyf geta skaddað hjartavöðva og aukið hættu á hjartakvillum við notkun Perjeta.

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

### Innrennslisviðbrögð

Innrennslisviðbrögð, ofnæmis- eða bráðaofnæmisviðbrögð (alvarlegri ofnæmisviðbrögð) geta komið fram. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur munu fylgjast með aukaverkunum meðan þú færð lyfið með innrennsli og í 30 til 60 mínútur eftir að því lýkur. Ef alvarleg viðbrögð koma fram gæti læknirinn hætt meðferð með Perjeta. Örsjaldan hafa sjúklingar látist af völdum bráðaofnæmisviðbrögða meðan á innrennsli Perjeta stóð. Ítarlegar upplýsingar um hvers konar innrennslisviðbrögðum þarf að vera á varðbergi gegn meðan á innrennsli stendur og eftir að því lýkur er að finna í kafla 4 „Alvarlegar aukaverkanir“.

### Daufkyrningafæð með hita (lítil fjöldi hvítra blóðkorna og hiti)

Þegar Perjeta er gefið ásamt annarri krabbameinsmeðferð (trastuzumabi og krabbameinslyfjum) getur hvítum blóðkornum fækkað og hiti komið fram. Þú getur verið í aukinni hættu á að fá þessa aukaverkun ef þú ert með bólgu í meltingarvegi (t.d. sárindi í munni eða niðurgang).

### Niðurgangur

Meðferð með Perjeta getur valdið alvarlegum niðurgangi. Sjúklingar eldri en 65 ára eru í meiri hættu á að fá niðurgang en sjúklingar yngri en 65 ára. Niðurgangur er kvilli sem lýsir sér með þunnfljótandi hægðum. Ef þú færð alvarlegan niðurgang meðan þú færð meðferð með krabbameinslyfjunum gæti læknirinn veitt þér meðferð við niðurganginum og gert hlé á meðferð með Perjeta þar til náðst hefur stjórn á honum.

### **Börn og unglingar**

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

### **Notkun handa öldruðum**

Sjúklingar eldri en 65 ára sem fá meðferð með Perjeta eru líklegri til að finna fyrir aukaverkunum svo sem minnkaðri matarlyst, fækkun rauðra blóðkorna, þyngdartapi, þreytutilfinningu, skertu eða breyttu bragðskyni, máttleysi-, dofa eða náladofatilfinningu, einkum í fótum og fótleggjum, og niðurgangi, en sjúklingar yngri en 65 ára.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Perjeta**

Látið lækninginn eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.



## Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi áður en meðferð hefst. Þau munu upplýsa þig um ávinning og áhættu fyrir þig og barnið þitt ef þú færð Perjeta meðan þú ert þunguð.

- Segðu læknum tafarlaust frá því ef þú verður þunguð meðan á meðferð með Perjeta stendur eða innan 6 mánaða eftir að henni lýkur.
- Spyrðu lækinn hvort þér sé óhætt að gefa barni brjóst meðan á meðferð með Perjeta stendur eða eftir að henni lýkur.

Perjeta getur skaðað ófætt barn. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Perjeta stendur og í 6 mánuði eftir að henni lýkur. Ræddu við lækinn um hvaða getnaðarvörn hentar þér best.

## Akstur og notkun véla

Perjeta gæti haft lítils háttar áhrif á hæfni þína til aksturs eða notkunar véla. Ef þú finnur fyrir sundli, innrennslisviðbrögðum, ofnæmis- eða bráðaofnæmisviðbrögðum átt þú þó að bíða þar til þau eru um garð gengin áður en þú ekur eða stjórnar vélum.

## Natríum

Perjeta inniheldur minna en 1 mmól af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## 3. Hvernig nota á Perjeta

### Hvernig er lyfið gefið

Læknir eða hjúkrunarfræðingur á sjúkrahúsi munu gefa þér Perjeta.

- Lyfið er gefið um slöngu í æð (innrennsli í bláæð) á þriggja vikna fresti.
- Magn lyfsins og lengd innrennslisins eru mismunandi í fyrsta skipti og síðari skipti.
- Fjöldi innrennsli sem þú færð fer eftir því hve vel þú svarar meðferðinni og hvort þú færð meðferð fyrir skurðaðgerð (formeðferð), eftir skurðaðgerð (viðbótarmeðferð) eða vegna sjúkdóms sem hefur dreift sér.
- Perjeta er gefið ásamt annarri krabbameinsmeðferð (trastuzúmabi og krabbameinslyfjum).

### Við fyrsta innrennsli

- munt þú fá 840 mg af Perjeta á 60 mínútum.  
Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur munu fylgjast með aukaverkunum meðan á innrennslinu stendur og í 60 mínútur eftir að því lýkur
- munt þú einnig fá trastuzúmab og krabbameinslyf.

### Við síðari innrennsli, ef þú þoldir fyrsta innrennslið vel:

- munt þú fá 420 mg af Perjeta á 30 til 60 mínútum. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur munu fylgjast með aukaverkunum meðan á innrennslinu stendur og í 30 til 60 mínútur eftir að því lýkur
- munt þú einnig fá trastuzúmab og krabbameinslyf.

Vinsamlega kynntu þér frekari upplýsingar um trastuzúmab og krabbameinslyf (sem geta einnig valdið aukaverkunum) í fylgiseðlum með þessum lyfjum. Ræddu við lækinn eða hjúkrunarfræðing ef spurningar vakna varðandi þessi lyf.

### Ef gleymist að nota Perjeta

Ef þú gleymir eða missir af læknisheimsókn til að fá Perjeta skaltu bóka nýjan tíma við fyrsta tækifæri. Ef 6 vikur eða meira hafa liðið frá síðustu komu þinni munt þú fá stærri skammt, 840 mg af Perjeta.

### Ef hætt er að nota Perjeta

Ekki hætta að nota lyfið nema ræða fyrst við lækinn. Það er mikilvægt að þú fái öll innrennsli sem ákveðin hafa verið.

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

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

##### Alvarlegar aukaverkanir

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

- Mjög alvarlegur eða langvarandi niðurgangur (hægðir 7 sinnum á dag eða oftar).
- Fækkun eða lítill fjöldi hvítra blóðfrumna (sést í blóðsýni), með eða án hita, sem getur aukið hættu á sýkingu.
- Innrennslisviðbrögð með einkennum sem geta verið væg eða alvarleg og meðal þeirra geta verið ógleði, hiti, kuldaþrollur, þreytutilfinning, höfuðverkur, lystarleysi, liðverkir, vöðvaverkir og hitaþot.
- Ofnæmis- og bráðaofnæmisviðbrögð (alvarlegri ofnæmisviðbrögð) með einkennum sem geta m.a. verið þroti í andliti og hálsi með öndunarerfiðleikum. Örsjaldan hafa sjúklingar látist af völdum bráðaofnæmisviðbragða meðan á innrennsli Perjeta stóð.
- Hjartakvillar (hjartabilun) með einkennum sem geta m.a. verið hósti, mæði og þroti (vökvasöfnun) á handleggjum og fótleggjum.
- Æxlislýsuheilkenni (kvilli sem getur komið fram þegar krabbameinsfrumur deyja hratt og leiðir til breytinga á gildum steinefna og umbrotsefna í blóðprófi). Meðal einkenna geta verið nýrnvandamál (slappleiki, mæði, þreyta og rugl), hjartavandamál (hjartaflökt með hraðari eða hægari hjartslætti), flog, uppköst eða niðurgangur og náladofi í munni, höndum eða fótum.

Láttu lækni eða hjúkrunarfræðing vita tafarlaust ef þú finnur fyrir einhverri ofangreindra aukaverkana.

**Meðal annarra aukaverkana eru:**

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

- Niðurgangur
- Hárlos
- Ógleði eða uppköst
- Þreytutilfinning
- Útbrot
- Bólga í meltingarvegi (t.d. særindi í munni)
- Fækkun rauðra blóðkorna – sést í blóðprófi
- Lið- eða vöðvaverkir, þróttleysi í vöðvum
- Hægðatregða
- Minnkuð matarlyst
- Tapað eða breytt bragðskyn
- Hiti
- Þrútnir ökkjar eða aðrir líkamshlutar vegna vökvasöfnunar í líkamanum
- Svefnvandamál
- Hitaþot
- Máttleysi, dofi, náladofi einkum í fótum og fótleggjum
- Blóðnasir
- Hósti
- Brjóstsviði
- Húðþurrkur, kláði eða bólur í húð
- Naglakvillar
- Eymsli í hálsi, roði og eymsli í nefi ásamt nefrennsli, flensulík einkenni og hiti
- Aukin táramyndun

- Hiti ásamt hættulega fáum hvítum blóðfrumum af tiltekinni tegund (daufkyrningum)
- Verkur í bók, handleggjum, fótleggjum eða kvið
- Mæði
- Sundtilfinning

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

- Doða- eða náladofatilfinning í fótum eða höndum; sár stingandi, taktfastur, kaldur eða svíðandi verkur; verkur af ástæðum sem ekki ættu að valda verk, svo sem við léttu snertingu; minni geta til að skynja breytingar á hita eða kulda; tap á jafnvægi eða samhæfingu
- Bólga í naglbeði, þar sem neglur og húð mætast
- Háls-, nef- eða eyrnasýking
- Kvilli þar sem starfsemi vinstri slegils hjartans er skert, með eða án einkenna

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

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

Ef þú finnur fyrir einhverju ofangreindra einkenna eftir að meðferð með Perjeta hefur verið hætt skaltu hafa samband við lækni þinn tafarlaust og segja honum/henni frá því að þú hafir áður fengið Perjeta.

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

#### **Tilkynning aukaverkana**

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

## **5. Hvernig geyma á Perjeta**

Heilbrigðisstarfsfólk á sjúkrahúsinu mun geyma Perjeta. Geymsluskilyrði eru eftirfarandi:

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

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Perjeta inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er pertuzumab. Hvert hettuglas inniheldur alls 420 mg af pertuzumabi í þéttinni 30 mg/ml.
- Önnur innihaldsefni eru ísedik, L-histidín, súkrósi, pólýsorbit 20 og vatn fyrir stungulyf.

### **Lýsing á útliti Perjeta og pakkningastærðir**

Perjeta er innrennslisþykkni, lausn. Það er tær eða lítilliga ópallýsandi, litlaus til fölgul lausn. Lyfið er í hettuglasi úr gleri sem inniheldur 14 ml af þykkni.

Hver pakkning inniheldur eitt hettuglas.

#### **Markaðsleyfishafi**

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

#### **Framleiðandi**

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

Roche Pharmaceuticals 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

#### **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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

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

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.