

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Phesgo 600 mg/600 mg injektionsvätska, lösning
Phesgo 1200 mg/600 mg injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Phesgo 600 mg/600 mg injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska à 10 ml lösning innehåller 600 mg pertuzumab och 600 mg trastuzumab.
Varje ml lösning innehåller 60 mg pertuzumab och 60 mg trastuzumab

Phesgo 1200 mg/600 mg injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska à 15 ml lösning innehåller 1200 mg pertuzumab och 600 mg trastuzumab.
Varje ml lösning innehåller 80 mg pertuzumab och 40 mg trastuzumab

Pertuzumab och trastuzumab är humaniserade immunoglobulin (Ig)G1 monoklonala antikroppar, producerade i mammala celler (ovarium från kinesisk hamster) genom rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar till svagt opalskimrande, färglös till svagt brun lösning med pH 5,2-5,8.
Osmolalitet: 275-375 mOsmol/kg (600 mg/600 mg) respektive 270-370 mOsmol/kg (1200 mg/600 mg).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Tidig bröstcancer

Phesgo är indicerat för användning i kombination med kemoterapi vid:

- neoadjuvant behandling av vuxna patienter med HER2-positiv, lokalt avancerad, inflammatorisk bröstcancer eller bröstcancer i tidigt stadium med hög risk för återfall (se avsnitt 5.1)
- adjuvant behandling av vuxna patienter med HER2-positiv tidig bröstcancer med hög risk för återfall (se avsnitt 5.1)

Metastaserad bröstcancer

Phesgo är indicerat för användning i kombination med docetaxel av vuxna patienter med HER2-positiv metastaserad eller lokalt recidiverande icke-resektabel bröstcancer som inte tidigare behandlats med anti-HER2-terapi eller kemoterapi för sin metastaserade sjukdom.

4.2. Dosering och administreringsätt

Behandling med Phesgo bör endast initieras under överinseende av erfaren onkolog och administreras av sjukvårdspersonal med beredskap att hantera anafylaxi. Utrustning för återupplivning bör finnas omedelbart tillgänglig (se avsnitt 4.4).

Det är viktigt att kontrollera märkningen på injektionsflaskan, för att förhindra medicineringsfel och säkerställa att rätt läkemedel bereds och administreras.

Patienter som för närvarande får intravenöst pertuzumab och trastuzumab kan byta till Phesgo. Byte av behandling mellan intravenöst pertuzumab och trastuzumab till Phesgo (eller omvänt), har studerats i studie MO40628 (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Dosering

Patienter som behandlas med Phesgo måste ha HER2-positiv tumörstatus, definierat som 3+ med immunohistokemi (IHC) och/eller ett ratio om $\geq 2,0$ med *in situ*-hybridisering (ISH), enligt analys med en validerad metod.

För att säkerställa noggranna och reproducerbara resultat, ska testerna genomföras i ett specialiserat laboratorium som kan säkerställa validering av testmetoderna. För fullständiga instruktioner om testning och tolkning, se medföljande information i validerade HER2-testningskit.

Rekommenderad dosering och administreringsätt för Phesgo vid tidig och metastaserad bröstcancer, se tabell 1.

Tabell 1: Rekommenderad dosering och administreringsätt för Phesgo

	Dos (oberoende av kroppsvikt)	Ungefärlig duration av subkutan injektion	Observationstid ^{ab}
Laddningsdos	1200 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab	8 minuter	30 minuter
Underhållsdos (var tredje vecka)	600 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab	5 minuter	15 minuter

^aPatienter ska observeras för injektionsrelaterade reaktioner och överkänslighetsreaktioner

^bObservationsperioden ska starta efter administrering av Phesgo och avslutas före administrering av någon efterföljande kemoterapi

Hos patienter som får en taxanbaserad behandling, ska Phesgo ges före taxanläkemedlet.

Vid administrering tillsammans med Phesgo är den rekommenderade initiala docetaxeldosen 75 mg/m². Dosen kan därefter ökas till 100 mg/m², beroende på vald behandlingsregim och om den initiala dosen tolererades väl. Alternativt kan docetaxel ges med doseringen 100 mg/m² var tredje vecka redan från behandlingsstart, återigen beroende på vald behandlingsregim. Om en karboplatinbaserad behandlingsregim används, är den rekommenderade dosen för docetaxel 75 mg/m² under hela behandlingstiden (ingen dosökning). Vid adjuvant behandling med Phesgo är den rekommenderade dosen för paklitaxel 80 mg/m² en gång per vecka i 12 veckovisa behandlingscykler.

Hos patienter som får en antracyklinbaserad behandling, ska Phesgo ges efter att hela den antracyklinbaserade behandlingsregimen har fullföljts (se avsnitt 4.4).

Metastaserad bröstcancer

Phesgo ska ges i kombination med docetaxel. Behandling med Phesgo kan fortsätta fram till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet, även om behandlingen med docetaxel avbryts (se avsnitt 4.4).

Tidig bröstcancer

Vid neoadjuvant behandling ska Phesgo administreras i 3 till 6 cykler i kombination med kemoterapi som en del av en komplett behandlingsregim för tidig bröstcancer (se avsnitt 5.1).

Vid adjuvant behandling ska Phesgo ges i totalt ett år (upp till 18 cykler eller fram till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet, beroende på vilket som inträffar först) som en del av en komplett behandlingsregim för tidig bröstcancer och oavsett tidpunkt för kirurgi. Behandlingen ska inkludera standardmässig antracyklin- och/eller taxan-baserad kemoterapi. Phesgo ska starta på dag 1 av den första taxan-innehållande cykeln och ska fortsätta även om kemoterapin avbryts.

Försenade eller missade doser

Om tiden mellan två på varandra följande doser är:

- mindre än 6 veckor ska underhållsdosen av Phesgo 600 mg/600 mg ges så snart som möjligt. Återgå därefter till dosering var tredje vecka.
- 6 veckor eller mer ska en laddningsdos av Phesgo 1200 mg/600 mg ges igen, därefter följt av underhållsdosen av Phesgo 600 mg/600 mg var tredje vecka.

Dosjustering

Dosreduktion rekommenderas inte för Phesgo. Avbrytande av behandling med Phesgo kan behövas enligt läkarens bedömning.

Patienter kan fortsätta med behandling under perioder av reversibel kemoterapi-inducerad myelosuppression, men under denna tid ska de noggrant övervakas avseende komplikationer till följd av neutropeni.

För dosjustering av docetaxel och andra kemoterapier, se relevant produktresumé (SmPC).

Byte från intravenös administrering av pertuzumab och trastuzumab till Phesgo

- Hos patienter som får intravenöst pertuzumab och trastuzumab och som fått sin dos för mindre än 6 veckor sedan, ska Phesgo administreras som en underhållsdos på 600 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab var tredje vecka för efterföljande doser.
- Hos patienter som får intravenöst pertuzumab och trastuzumab och som fått sin senaste dos för mer än 6 veckor sedan, ska Phesgo administreras som laddningsdos på 1200 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab, följt av underhållsdoser på 600 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab var tredje vecka.

Vänsterkammardysfunktion

Phesgo ska inte administreras under minst 3 veckor, om några tecken och symtom som tyder på hjärtsvikt (CHF) uppstår. Behandling med Phesgo ska permanent avslutas om symtomatisk hjärtsvikt bekräftas (se avsnitt 4.4 för mer information).

Patienter med metastaserad bröstcancer

Före behandlingsstart ska patienter ha en vänsterkammar-ejektionsfraktion (LVEF) på $\geq 50\%$.

Phesgo ska inte ges under minst 3 veckor vid:

- en nedgång av LVEF till mindre än 40 %.
- en LVEF på 40 %-45 % om nedgången är $\geq 10\%$ -enheter sedan behandlingsstart.

Behandling med Phesgo kan återupptas om LVEF har återgått till $> 45\%$, eller till 40-45 % om differensen är $< 10\%$ -enheter sedan behandlingsstart.

Patienter med tidig bröstcancer

Före behandlingsstart ska patienter ha en LVEF på $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ efter avslutning av antracyklinkomponenten av kemoterapi, om sådan givits).

Phesgo ska inte ges under minst 3 veckor, om LVEF minskar till mindre än 50% och fallet är $\geq 10\%$ -enheter sedan behandlingsstart.

Behandling med Phesgo kan återupptas om LVEF återgått till $\geq 50\%$ eller till en nivå som är $< 10\%$ -enheter lägre än vid behandlingsstart.

Särskilda populationer

Äldre

Inga generella skillnader i effekt för Phesgo observerades hos patienter ≥ 65 år och < 65 års ålder. Ingen dosjustering av Phesgo är nödvändig hos patienter ≥ 65 år. Begränsade data finns tillgängliga för patienter > 75 år.

Se avsnitt 4.8 för utvärdering av säkerheten hos äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering av Phesgo behövs inte hos patienter med milt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Inga doseringsrekommendationer kan göras för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion, eftersom endast begränsade farmakokinetiska data finns tillgängliga (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt för Phesgo har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Det är inte troligt att patienter med nedsatt leverfunktion behöver dosjustering av Phesgo. Inga särskilda doseringsjusteringar rekommenderas (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Phesgo hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Det finns inte någon relevant användning av Phesgo i den pediatrika populationen inom indikationen bröstcancer.

Administreringssätt

Phesgo ska enbart administreras som en subkutan injektion. Phesgo är inte avsedd för intravenös administrering.

Injektionsstället ska alterneras enbart mellan vänster och höger lår. Nya injektioner ska ges minst 2,5 cm från föregående ställe på frisk hud och aldrig på områden där huden är röd, har blåmärken, är öm eller hård. Dosen ska inte delas upp mellan två sprutor eller två injektionsställen. Under

behandlingsperioden med Phesgo bör andra läkemedel för subkutan administrering lämpligen injiceras på andra ställen.

Laddningsdosen och underhållsdosen ska administreras under 8 respektive 5 minuter.

Med hänsyn till risken för injektionsrelaterade reaktioner, rekommenderas en observationstid på 30 minuter efter avslutad administrering av Phesgo laddningsdos respektive 15 minuter efter avslutad administrering av underhållsdos (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Injektionsrelaterade reaktioner

Om patienten utvecklar injektionsrelaterade symtom kan injektionshastigheten sänkas, alternativt kan injektionen tillfälligt avbrytas (se avsnitt 4.4 och 4.8). Behandling med syrgas, beta-agonister, antihistaminer, snabba intravenösa vätskor och antipyretika kan också hjälpa till att lindra systemiska symtom.

Överkänslighetsreaktioner/anafylaxi

Infusionen ska omedelbart och permanent avslutas om patienten får en NCI-CTCAE Grad 4 reaktion (anafylaxi), bronkospasm eller akut andnödssyndrom (se avsnitt 4.4 och 4.8).

För instruktioner om användning och hantering av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3. Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4. Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska namnet och batchnumret för det administrerade läkemedlet tydligt noteras i patientens journal.

Vänsterkammardysfunktion (inklusive hjärtsvikt)

Minskningar i LVEF har rapporterats för läkemedel som blockerar HER2-aktivitet, inklusive pertuzumab och trastuzumab. Incidens av symptomatisk systolisk vänsterkammardysfunktion (LVD [CHF=hjärtsvikt]) var högre hos patienter som behandlats med pertuzumab i kombination med trastuzumab och kemoterapi jämfört med trastuzumab och kemoterapi. Majoriteten av fallen med symptomatisk hjärtsvikt som rapporterades vid adjuvant behandling, var patienter som fick antracyklinbaserad kemoterapi (se avsnitt 4.8). Patienter som tidigare fått antracykliner eller strålning mot bröstområdet kan ha en högre risk för minskningar av LVEF, baserat på studier med intravenöst pertuzumab i kombination med trastuzumab och kemoterapi.

Patienter som haft allvarlig hjärtsjukdom, allvarliga medicinska tillstånd, ventrikulär dysrytmi eller riskfaktorer för ventrikulär dysrytmi exkluderades från den pivotala studien FEDERICA med Phesgo vid (neo)adjuvant tidig bröstcancer (EBC).

Phesgo har inte studerats hos patienter med: ett LVEF på <55 % vid EBC respektive <50 % vid MBC före behandlingsstart, en tidigare sjukdomshistoria med hjärtsvikt, tillstånd som skulle kunna försämra vänsterkammardysfunktionen såsom okontrollerad hypertoni, nyligen genomgången hjärtinfarkt, allvarlig hjärtarytmi som kräver behandling eller en tidigare antracyklin-exponering om totalt > 360 mg/m² doxorubicin eller ekvivalent. Pertuzumab i kombination med trastuzumab och kemoterapi har inte heller studerats hos patienter med minskningar i LVEF <50 % under tidigare adjuvant behandling med trastuzumab.

LVEF ska utvärderas innan behandling med Phesgo inleds och med regelbundna intervaller under behandling med Phesgo (t. ex. en gång vid neoadjuvant behandling och var tolfte vecka vid adjuvant behandling eller metastaserad sjukdom) för att säkerställa att LVEF är inom normala värden. Om LVEF har minskat som nämns i avsnitt 4.2 och inte har förbättrats, eller har minskat ytterligare vid efterföljande utvärdering, ska avbrytande av behandling med Phesgo starkt övervägas, såvida inte fördelarna för den enskilda patienten bedöms överväga riskerna.

Risk för hjärtpåverkan ska noggrant övervägas och balanseras mot det medicinska behovet för den enskilda patienten, innan användning av Phesgo och en antracyklin-baserad behandling påbörjas. Baserat på de farmakologiska effekterna av HER2-riktad behandling och antracykliner kan en ökad risk för hjärtoxicitet förväntas vid samtidig användning av Phesgo och antracykliner jämfört med sekventiell användning.

Sekventiell användning av Phesgo (i kombination med taxan) har utvärderats efter doxorubicin-komponenten vid två antracyklin-baserade behandlingsregimer i FEDERICA-studien, medan sekventiell användning av intravenöst pertuzumab (i kombination med trastuzumab och en taxan) har utvärderats efter epirubicin- eller doxorubicin-komponenten vid många antracyklin-baserade behandlingsregimer i studierna APHINITY och BERENICE. Det finns endast begränsade säkerhetsdata tillgängliga avseende samtidig behandling med intravenöst pertuzumab och en antracyklin. I studien TRYPHAENA gavs intravenöst pertuzumab i kombination med trastuzumab, samtidigt med epirubicin, som en del av FEC-behandling (5-fluorouracil, epirubicin, cyklofosfamid) (se avsnitt 4.8 och 5.1). Endast kemoterapinaiva patienter behandlades och de fick en låg kumulativ dos av epirubicin (upp till 300 mg/m²). I denna studie var hjärtsäkerheten jämförbar med den som observerades hos patienter som fick samma behandlingsregim men med pertuzumab administrerat sekventiellt (efter FEC-kemoterapi).

Injektionsrelaterade reaktioner/ infusionsreaktioner (IRR)

Behandling med Phesgo har förknippats med injektionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.8). Injektionsrelaterade reaktioner definierades som en systemisk reaktion med symtom som feber, frossa, huvudvärk, troligen på grund av cytokinfrisättning som inträffar inom 24 timmar från administreringen av Phesgo. Noggrann observation av patienten under injektionen och 30 minuter efter den första laddningsdosen, samt under och 15 minuter efter de efterföljande underhållsdoserna av Phesgo rekommenderas. Om en signifikant injektionsrelaterad reaktion uppstår, ska injektionshastigheten minskas eller injektionen avbrytas och lämpliga medicinska behandlingar administreras. Patienter ska utvärderas och noggrant övervakas tills tecken och symtom helt försvunnit. För patienter med allvarliga injektionsrelaterade reaktioner ska permanent avslutning av behandlingen övervägas. Denna kliniska bedömning ska baseras på svårighetsgraden av den föregående reaktionen och svaret på administrerad behandling av biverkningen (se avsnitt 4.2). Trots att inga händelser med dödlig utgång observerats vid injektionsrelaterade reaktioner med Phesgo ska försiktighet iakttas, eftersom fatala infusionsreaktioner har förknippats med intravenöst pertuzumab i kombination med intravenöst trastuzumab och kemoterapi.

Överkänslighetsreaktioner/anafylaxi

Patienter bör observeras noggrant för överkänslighetsreaktioner. Svår överkänslighet, inklusive anafylaxi och händelser med dödlig utgång, har observerats med pertuzumab i kombination med trastuzumab och kemoterapi (se avsnitt 4.8). Majoriteten av överkänslighetsreaktionerna inträffade inom de första 6-8 cyklerna av behandling med pertuzumab och trastuzumab då de gavs i kombination med kemoterapi. Läkemedel för att behandla sådana reaktioner, såväl som akututrustning, ska vara tillgängliga för omedelbar användning. Behandling med Phesgo måste permanent avslutas om något av följande uppstår: NCI-CTCAE Grad 4 överkänslighetsreaktioner (anafylaxi), bronkospasm eller akut andnödssyndrom (se avsnitt 4.2). Phesgo är kontraindicerat hos patienter med känd överkänslighet för pertuzumab, trastuzumab eller för något av ingående hjälpämnen (se avsnitt 4.3).

Febril neutropeni

Patienter behandlade med Phesgo i kombination med en taxan har ökad risk för febril neutropeni.

Patienter behandlade med intravenöst pertuzumab i kombination med trastuzumab och docetaxel har ökad risk för febril neutropeni jämfört med patienter behandlade med placebo, trastuzumab och docetaxel, särskilt under de första 3 behandlingscyklerna (se avsnitt 4.8). I CLEOPATRA-studien på metastaserad bröstcancer var nadirvärdet för neutrofiler liknande hos pertuzumab-behandlade och placebo-behandlade patienter. Den högre incidensen av febril neutropeni hos pertuzumab-behandlade patienter var förknippad med en högre incidens av mukosit och diarré hos dessa patienter. Symtomatisk behandling för mukosit och diarré ska övervägas. Inga fall av febril neutropeni rapporterades efter avslutad behandling med docetaxel.

Diarré

Phesgo kan framkalla svår diarré. Diarré är vanligast vid samtidig administrering av taxanbehandling. Äldre patienter (≥ 65 år) har en högre risk för diarré jämfört med yngre patienter (< 65 år). Diarré behandlas enligt standardförfarande och riktlinjer. Tidig intervensjon med loperamid, vätske- och elektrolytersättning ska övervägas, särskilt hos äldre patienter, och vid fall med allvarlig eller långdragen diarré. Uppehåll i behandlingen med Phesgo ska övervägas om inga förbättringar av patientens tillstånd uppnås. När diarrén är under kontroll kan behandling med Phesgo återupptas.

Pulmonella komplikationer

Allvarliga pulmonella händelser har rapporterats i samband med trastuzumab-behandling efter marknadsintroduktionen. Dessa fall har vid enstaka tillfällen haft dödlig utgång. Utöver detta har fall av interstitiell lungsjukdom inklusive lunginfiltrat, akut svår andningsinsufficiens (ARDS), lunginflammation, pneumonit, pleurautgjutning, andnöd, akut lungödem, samt andningsinsufficiens rapporterats. Riskfaktorer associerade med interstitiell lungsjukdom inkluderar tidigare eller samtidig behandling med andra anti-neoplastiska terapier kända för att vara associerade med detta, såsom taxaner, gemcitabin, vinorelbin och strålbehandling. Dessa händelser kan uppstå som en del av en infusionsrelaterad reaktion eller med ett fördröjt insättande. Patienter som har dyspné i vila, pga komplikationer av avancerad malignitet och andra sjukdomar, kan ha en ökad risk för pulmonella komplikationer. Dessa patienter ska därför inte behandlas med Phesgo. Försiktighet ska iakttas vid pneumonit, särskilt hos patienter som samtidigt behandlas med taxaner.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenheter, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella interaktionsstudier har utförts.

Pertuzumab

I en substudie omfattande 37 patienter från den randomiserade pivotala CLEOPATRA-studien på metastaserad bröstcancer, observerades inga farmakokinetiska interaktioner mellan pertuzumab och trastuzumab eller mellan pertuzumab och docetaxel. I den populationsfarmakokinetiska analysen har heller inga belägg för interaktion mellan läkemedlen pertuzumab och trastuzumab eller mellan läkemedlen pertuzumab och docetaxel visats. Denna avsaknad av läkemedelsinteraktion bekräftades av farmakokinetiska data från studierna NEOSPHERE och APHINITY.

Fem studier utvärderade pertuzumabs effekter på farmakokinetiken hos samtidigt administrerade cytostatika: docetaxel, paklitaxel, gemcitabin, capecitabin, karboplatin och erlotinib. Det fanns inga

belägg för farmakokinetisk interaktion mellan pertuzumab och något av dessa läkemedel. Farmakokinetiken för pertuzumab i dessa studier var jämförbar med observationer från studier med endast pertuzumab.

Trastuzumab

Inga formella interaktionsstudier har utförts. Kliniskt signifikanta interaktioner mellan trastuzumab och samtidiga läkemedel som använts i kliniska studier har inte observerats.

Trastuzumabs effekt på farmakokinetiken av antineoplastiska medel

Farmakokinetiska data från studierna BO15935 och M77004 hos kvinnor med HER2-positiv metastaserad bröstcancer tyder på att exponeringen av paklitaxel och doxorubicin (och deras huvudmetaboliter 6- α hydroxyl-paklitaxel, POH, och doxorubicinol, DOL) inte förändrades vid närvaro av trastuzumab (8 mg/kg eller 4 mg/kg intravenös startdos följt av 6 mg/kg intravenöst var tredje vecka respektive 2 mg/kg intravenöst varje vecka). Däremot kan trastuzumab höja den totala exponeringen av en doxorubicinmetabolit, (7-deoxi-13 dihydro-doxorubicinon, D7D). Den biologiska aktiviteten av D7D och den kliniska betydelsen av ökad exponering av denna metabolit var oklar.

Data från studie JP16003, en enarmad studie med trastuzumab (4 mg/kg intravenös startdos och 2 mg/kg intravenöst varje vecka) och docetaxel (60 mg/m² intravenöst) utförd på japanska kvinnor med HER2-positiv metastaserad bröstcancer, tyder på att samtidig administrering av trastuzumab inte hade någon farmakokinetisk effekt på docetaxel givet som singeldos. Studie JP19959 var en substudie till BO18255 (ToGA) med manliga och kvinnliga japanska patienter med avancerad ventrikelcancer där farmakokinetiken för capecitabin och cisplatin studerades vid användning med eller utan trastuzumab. Resultaten från denna substudie tyder på att exponeringen av capecitabins biologiskt aktiva metaboliter (t ex 5-FU) inte påverkades av samtidig användning av cisplatin eller av samtidig användning av cisplatin plus trastuzumab. Däremot uppvisade modersubstansen capecitabin högre koncentrationer och längre halveringstid då den kombinerades med trastuzumab. Data tyder också på att farmakokinetiken för cisplatin inte påverkades av samtidig användning av capecitabin eller av samtidig användning av capecitabin plus trastuzumab.

Farmakokinetiska data från studie H4613g/GO01305 hos patienter med metastaserad eller lokalt avancerad inoperabel HER2-positiv cancer tyder på att trastuzumab inte hade någon inverkan på farmakokinetiken för karboplatin.

Antineoplastiska medels effekt på trastuzumabs farmakokinetik

Vid jämförelse av simulerade serumkoncentrationer av trastuzumab efter trastuzumab-monoterapi (4 mg/kg startdos / 2 mg/kg intravenöst en gång i veckan) och observerade serumkoncentrationer hos japanska kvinnor med HER2-positiv metastaserad bröstcancer (studie JP16003), sågs inga tecken på farmakokinetisk effekt på trastuzumab vid samtidig administrering av docetaxel.

Jämförelse av farmakokinetiska resultat från två fas II-studier (BO15935 och M77004) och en fas III-studie (H0648g) i vilka patienterna behandlades med trastuzumab och paklitaxel samtidigt, samt två fas II-studier i vilka trastuzumab administrerades som monoterapi (W016229 och MO16982) hos kvinnor med HER2-positiv metastaserad bröstcancer, tyder på att individuella värden och medelvärden för trastuzumabs dalkoncentrationer i serum varierade inom och mellan studierna - men det fanns ingen tydlig effekt på farmakokinetiken för trastuzumab vid samtidig administrering av paklitaxel.

Jämförelse av farmakokinetiska data för trastuzumab från studie M77004 i vilken kvinnor med HER2-positiv metastaserad bröstcancer behandlades samtidigt med trastuzumab, paklitaxel och doxorubicin, med farmakokinetiska data för trastuzumab från studier med trastuzumab som monoterapi (H0649g) eller i kombination med antracyklin plus cyklofosamid eller paklitaxel (studie H0648g), tyder på att doxorubicin och paklitaxel inte har någon effekt på farmakokinetiken för trastuzumab.

Farmakokinetiska data från studie H4613g/GO01305 tyder på att karboplatin inte hade någon inverkan på farmakokinetiken för trastuzumab.

Samtidig behandling med anastrozol förefaller inte påverka farmakokinetiken för trastuzumab.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/ preventivmetoder

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen med Phesgo och under 7 månader efter den sista dosen.

Graviditet

Djurstudier med pertuzumab har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Det finns endast begränsade data från användning av pertuzumab hos gravida kvinnor.

Från djurstudier är det inte känt om trastuzumab kan påverka reproduktionsförmågan (se avsnitt 5.3). Hos gravida kvinnor som behandlats med trastuzumab efter marknadsintroduktionen, har man dock observerat fall av nedsatt tillväxt och/eller funktion av njurarna hos fostret i samband med oligohydramnios, i vissa fall förknippade med fatal pulmonell hypoplasia hos fostret.

Baserat på de tidigare nämnda djurstudierna och data efter marknadsintroduktionen ska Phesgo undvikas under graviditet, såvida inte de potentiella fördelarna för modern överväger de potentiella riskerna för fostret. Kvinnor som blir gravida ska informeras om risken för fosterskada. Om en gravid kvinna behandlas med Phesgo, eller om en patient blir gravid medan hon får Phesgo eller inom 7 månader efter den senaste Phesgodosen, är noggrann övervakning med ett multidisciplinärt sjukvårdsteam önskvärt.

Amning

Eftersom humant IgG utsöndras i bröstmjölk och möjlig absorption och skadliga effekter på spädbarnet inte är kända, ska kvinnor undvika att amma under behandling med Phesgo och under 7 månader efter sista dosen.

Fertilitet

Pertuzumab

Inga särskilda fertilitetsstudier på djur har genomförts för att utvärdera pertuzumabs effekt. Inga biverkningar på manliga och kvinnliga reproduktionsorgan observerades i en toxicitetsstudie med upprepad dosering i upp till 6 månader hos cynomolgusapor (se avsnitt 5.3).

Trastuzumab

Reproduktionsstudier med cynomolgusapor som fick trastuzumab gav inga belägg för nedsatt fertilitet hos honorna (se avsnitt 5.3).

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Phesgo har mindre effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner baserat på rapporterade biverkningar (se avsnitt 4.8). Patienter som får injektionsrelaterade reaktioner eller yrsel bör avrådas från att framföra fordon och använda maskiner tills symtomen avklingar (se avsnitt 4.4).

4.8. Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna (≥ 30 %) som rapporterades hos patienter som behandlades med Phesgo eller intravenöst pertuzumab i kombination med trastuzumab och kemoterapi, var alopeci, diarré, illamående, anemi, asteni och artralgi.

De vanligaste allvarliga biverkningarna (≥ 1 %) som rapporterades hos patienter som behandlades med Phesgo eller intravenöst pertuzumab i kombination med trastuzumab, var febril neutropeni, hjärtsvikt, pyrex, neutropeni, neutropen sepsis, minskat antal neutrofiler och pneumoni.

Säkerhetsprofilen för Phesgo överensstämde generellt med den kända säkerhetsprofilen för intravenöst pertuzumab i kombination med trastuzumab, med tillägg av reaktioner på injektionsstället (14,9 % jämfört med 0,4 %).

Lista över biverkningar i tabellform

Säkerheten för pertuzumab i kombination med trastuzumab har utvärderats hos 3834 patienter med HER2-positiv bröstcancer i de pivotala studierna CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY och FEDERICA. Den var generellt överensstämmande mellan studierna, även om incidensen och de vanligaste biverkningarna varierade beroende på om pertuzumab i kombination med trastuzumab administrerades med eller utan samtida anti-neoplastiska medel.

Tabell 2 sammanfattar biverkningarna som har rapporterats i samband med användning av pertuzumab i kombination med trastuzumab och kemoterapi i de nedan nämnda pivotala kliniska studierna (n=3834) samt efter marknadsintroduktionen.

- CLEOPATRA, där intravenöst pertuzumab gavs i kombination med docetaxel och trastuzumab till patienter med metastaserad bröstcancer (n=453)
- NEOSPHERE (n=309) och TRYPHAENA (n=218), där pertuzumab gavs neoadjuvant i kombination med trastuzumab och kemoterapi till patienter med lokalt avancerad, inflammatorisk eller tidig bröstcancer
- APHINITY, där pertuzumab gavs adjuvant i kombination med trastuzumab och antracyklinbaserad eller icke-antracyklinbaserad, taxaninnehållande kemoterapi till patienter med tidig bröstcancer (n=2364)
- FEDERICA, där Phesgo (n=243) eller intravenöst pertuzumab och trastuzumab (n=247), gavs i kombination med kemoterapi till patienter med tidig bröstcancer.

Eftersom pertuzumab användes i kombination med trastuzumab och kemoterapi i dessa studier, är det svårt att säkerställa orsakssambandet mellan en biverkning och ett specifikt läkemedel.

Biverkningarna är listade nedan enligt MedDRAs organsystem och frekvenser:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Inom varje frekvensgrupp och organsystem presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2 Sammanfattning av biverkningar hos patienter som behandlats med pertuzumab och trastuzumab i pivotala kliniska studier[^], samt efter marknadsintroduktion[†]

Organsystem	<u>Mycket vanliga</u>	<u>Vanliga</u>	<u>Mindre vanliga</u>	<u>Sällsynta</u>
Infektioner och infestationer	Nasofaryngit	Paronyki Övre luftvägsinfektion		
Blodet och lymfsystemet	Febril neutropeni* Neutropeni Leukopeni Anemi			
Immunsystemet	Infusionsreaktion ^{oo,*}	Överkänslighet ^{o,*} Läkemedels- överkänslighet ^{o,*}	Anafylaktisk reaktion ^{o,*}	Cytokin- frisättnings- syndrom ^{oo}
Metabolism och nutrition	Minskad aptit			Tumörlys- syndrom [†]
Psykiska störningar	Sömnlöshet			
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer neuropati Huvudvärk Smakförändringar Perifer sensorisk neuropati Yrsel Parestesi			
Ögon	Ökat tårflöde			
Hjärtat		Vänsterkamar- dysfunktion **	Hjärtsvikt**	
Blodkärl	Värmevallning			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta Epistaxis (näsblood) Dyspné		Interstitiell lungsjukdom Pleurautgjutning	
Magtarmkanalen	Diarré Kräkning Stomatit			

Organsystem	<i>Mycket vanliga</i>	<i>Vanliga</i>	<i>Mindre vanliga</i>	<i>Sällsynta</i>
	Illamående Förstoppning Dyspepsi Buksmärta			
Hud och subkutan vävnad	Alopeci Utslag Nagelpåverkan Klåda Torr hud			
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi Artralgi Smärta i extremiteter			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Slemhinne-inflammation Perifera ödem Pyrex Trötthet Asteni Reaktion vid injektionsstället ^{°°°}	Frossa Smärta Ödem		

^ Tabell 2 visar poolade data från den totala behandlingsperioden i CLEOPATRA (med data cut off 11 februari 2014; medianantalet pertuzumab-cykler var 24) och från den neoadjuvanta behandlingsperioden i NEOSPHERE (medianantalet pertuzumab-cykler var 4, för alla behandlingsarmar) och TRYPHAENA (medianantalet pertuzumab-cykler var 3–6 för behandlingsarmarna) och från behandlingsperioden i APHINITY (medianantalet pertuzumab-cykler var 18) samt från behandlingsperioden i FEDERICA (medianantal Phesgo-cykler var 7).

* Inklusive biverkningar med dödlig utgång har rapporterats.

** För den totala behandlingsperioden för 5 studier (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY, FEDERICA). Incidensen av vänsterkammardysfunktion och hjärtsvikt reflekterar MedDRA-terminologin rapporterad i de individuella studierna.

° Överkänslighet/anafylaktisk reaktion är baserat på en grupp av termer.

°° Infusionsreaktion inkluderar ett flertal olika termer inom ett tidsintervall definierat som någon systemisk händelse som rapporterats som överkänslighet, anafylaktisk reaktion, akut infusionsreaktion eller cytokinfrisättningsyndrom som uppstår under en infusion eller under samma dag som infusionen givits.

°°° Enbart observerat med Phesgo (relaterat till subkutan administrering).

† Biverkningar rapporterades efter marknadsintroduktionen.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Vänsterkammardysfunktion (LVD)

Phesgo i kombination med kemoterapi

I den pivotala FEDERICA-studien var incidensen av symtomatisk hjärtsvikt (NYHA klass III eller IV) med LVEF minskning på minst 10 %-punkter från före behandlingsstart och till <50 % var 1,2 % för Phesgo-behandlade patienter jämfört med 0,8 % för patienterna som behandlades med intravenöst pertuzumab och trastuzumab. Av patienterna som upplevde symtomatisk hjärtsvikt hade ingen av de Phesgo-behandlade patienterna återhämtat sig vid data cutoff och en patient avbröt Phesgo-behandlingen pga en händelse med symtomatisk hjärtsvikt.

Asymtomatiska eller milda symtomatiska (NYHA klass II) minskningar i LVEF på minst 10 %-enheter från före behandlingsstart och till <50 % (bekräftat med sekundärt LVEF) rapporterades hos 0,8 % av de Phesgo-behandlade patienterna jämfört med 4 % av patienterna som behandlades med

intravenöst pertuzumab och trastuzumab. Av dessa hade en Phesgo-behandlad patient återhämtat sig vid data cutoff, och två patienter avbröt Phesgo-behandlingen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Pertuzumab intravenöst i kombination med trastuzumab och kemoterapi

I den pivotala CLEOPATRA-studien var incidensen av vänsterkammardysfunktion (LVD) under behandling högre i den placebobehandlade gruppen än i den pertuzumab-behandlade gruppen (8,6 % respektive 6,6 %). Incidensen av symtomatisk LVD var också lägre i den pertuzumab-behandlade gruppen (1,8 % i den placebobehandlade gruppen jämfört med 1,5 % i den pertuzumab-behandlade gruppen) (se avsnitt 4.4).

I den neoadjuvanta studien NEOSPHERE, i vilken patienter fick 4 cykler med pertuzumab som neoadjuvant behandling, var incidensen av vänsterkammardysfunktion (LVD) (under den totala behandlingsperioden) högre i gruppen behandlad med pertuzumab, trastuzumab och docetaxel (7,5 %) jämfört med gruppen som behandlades med trastuzumab och docetaxel (1,9 %). Det fanns ett fall av symtomatisk LVD i gruppen som behandlades med pertuzumab och trastuzumab.

I den neoadjuvanta studien TRYPHAENA var incidensen av vänsterkammardysfunktion (LVD) (under den totala behandlingsperioden) 8,3 % i gruppen som behandlades med pertuzumab plus trastuzumab och FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyclofosamid) följt av pertuzumab plus trastuzumab och docetaxel; 9,3 % i gruppen som behandlades med pertuzumab plus trastuzumab och docetaxel efter FEC och 6,6 % i gruppen som behandlades med pertuzumab i kombination med TCH (docetaxel, karboplatin och trastuzumab). Incidensen av symtomatisk LVD (hjärtsvikt) var 1,3 % i gruppen som behandlades med pertuzumab plus trastuzumab och docetaxel efter FEC (detta exkluderar en patient som fick symtomatisk LVD under FEC-behandling före administrering av pertuzumab plus trastuzumab och docetaxel) och även 1,3 % i gruppen som behandlades med pertuzumab i kombination med TCH. Inga patienter i gruppen som behandlades med pertuzumab plus trastuzumab och FEC följt av pertuzumab plus trastuzumab och docetaxel upplevde symtomatisk LVD.

I den neoadjuvanta behandlingsfasen av BERENICE-studien var incidensen av NYHA klass III/IV symtomatisk LVD (hjärtsvikt enligt NCI-CTCAE v.4) 1,5 % i gruppen behandlad med dosintensiv doxorubicin och cyklofosamid (AC) följt av pertuzumab plus trastuzumab och paklitaxel, och ingen av patienterna (0 %) upplevde symtomatisk LVD i gruppen behandlad med FEC följt av pertuzumab i kombination med trastuzumab och docetaxel. Incidensen av asymtomatisk LVD (ejektionsfraktionsminskning enligt NCI-CTCAE v.4) var 7 % i gruppen behandlad med dosintensiv AC följt av pertuzumab plus trastuzumab och paklitaxel och 3,5 % i gruppen behandlad med FEC följt av pertuzumab plus trastuzumab och docetaxel.

I APHINITY-studien var incidensen av symtomatisk hjärtsvikt (NYHA klass III eller IV), med en LVEF-minskning till <50 % och på minst 10%-enheter från behandlingsstart, <1 % (0,6 % av pertuzumab-behandlade patienter jämfört med 0,3 % av placebobehandlade patienter). Av patienterna som upplevde symtomatisk hjärtsvikt, återhämtade sig 46,7 % av pertuzumab-behandlade patienter och 57,1 % av placebobehandlade patienter (definierat som 2 LVEF-mätningar i följd över 50 %) till data cutoff. Majoriteten av händelserna rapporterades hos antracyclin-behandlade patienter. Asymtomatiska eller mildt symtomatiska (NYHA klass II) minskningar i LVEF på minst 10 %-enheter från behandlingsstart och till <50 % rapporterades hos 2,7 % av pertuzumab-behandlade patienter och hos 2,8 % av placebobehandlade patienter, av vilka 79,7 % av de pertuzumab-behandlade patienterna och 80,6 % av de placebo-behandlade patienterna hade återhämtat sig vid data cutoff.

Injektions-/infusionsrelaterade reaktioner

Phesgo i kombination med kemoterapi

I den pivotala studien FEDERICA definierades en injektions-/infusionsrelaterad reaktion som en systemisk reaktion som inträffar inom 24 timmar från administreringen av Phesgo eller intravenöst pertuzumab i kombination med trastuzumab (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Injektionsrelaterade reaktioner rapporterades hos 0,8 % av patienterna behandlade med Phesgo och infusionsrelaterade reaktioner rapporterades hos 10,7 % av patienterna som behandlades med intravenöst pertuzumab och trastuzumab. De flesta av de systemiska injektions-/infusionsrelaterade reaktionerna som sågs med Phesgo eller intravenöst pertuzumab och trastuzumab var frossa, pyrexia eller kräkning.

Reaktioner på injektionsstället, definierat som någon lokal reaktion rapporterad inom 24 timmar efter Phesgo-administrering, rapporterades hos 14,9 % av patienterna som behandlades med Phesgo. Alla reaktionerna var av grad 1 eller 2, och de flesta avsåg antingen smärta eller erytem på injektionsstället.

Pertuzumab intravenöst i kombination med trastuzumab och kemoterapi

En infusionsreaktion definierades i de pivotala studierna som en händelse som rapporterats som överkänslighet, anafylaktisk reaktion, akut infusionsreaktion eller cytokinfrisättningssyndrom som uppstår under en infusion eller under samma dag som infusionen givits. I den pivotala studien CLEOPATRA gavs den initiala laddningsdosen pertuzumab dagen före administrering av trastuzumab och docetaxel, för att möjliggöra undersökning av pertuzumab-relaterade biverkningar. Under första dagen, när endast pertuzumab administrerades, var den totala frekvensen infusionsreaktioner 9,8 % i placebogruppen och 13,2 % i pertuzumabgruppen. Majoriteten av infusionsreaktionerna var milda eller måttliga. De vanligaste infusionsreaktionerna ($\geq 1,0$ %) i pertuzumabgruppen var pyrexia, frossa, trötthet, huvudvärk, asteni, överkänslighet och kräkningar.

Under den andra behandlingscykeln, när alla läkemedel administrerades under samma dag, var de vanligaste infusionsreaktionerna ($\geq 1,0$ %) i pertuzumabgruppen trötthet, läkemedelsöverkänslighet, smakförändringar, myalgi och kräkningar (se avsnitt 4.4).

I de neoadjuvanta och adjuvanta studierna administrerades pertuzumab samma dag som andra studieläkemedel. Infusionsreaktioner inträffade hos 18,6 % - 25,0 % av patienterna på den första dagen med pertuzumab-administrering (i kombination med trastuzumab och kemoterapi).

Händelsernas karaktär och allvarlighetsgrad överensstämde med de som observerades i CLEOPATRA-studien, med företrädesvis milda eller måttliga infusionsreaktioner.

Överkänslighetsreaktioner/anafylaxi

Phesgo i kombination med kemoterapi

I den pivotala studien FEDERICA var den totala frekvensen av rapporterad överkänslighet/anafylaxi, relaterad till riktad HER2-behandling, 1,6 % hos patienterna som behandlades med Phesgo jämfört med 1,2 % hos patienterna som behandlades med intravenöst pertuzumab och trastuzumab.

Ingen patient hade NCI-CTCAE (version 4.0) grad 3-4 (se avsnitt 4.4). En patient drabbades av överkänslighet/anafylaxi vid eller omedelbart efter administrering av Phesgo under den första cykeln, vilket medförde att behandlingen avslutades (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Pertuzumab intravenöst i kombination med trastuzumab och kemoterapi

I den pivotala CLEOPATRA-studien vid metastaserad bröstcancer var den totala frekvensen överkänslighet/anafylaxi (rapporterad av provaren under hela behandlingsperioden) 9,3 % i placebogruppen och 11,3 % i pertuzumabgruppen, av vilka 2,5 % respektive 2,0 % var NCI-CTCAE Grad 3-4. Totalt uppvisade 2 patienter i placebogruppen och 4 patienter i pertuzumabgruppen händelser som beskrevs som anafylaxi av provaren (se avsnitt 4.4).

Sammanfattningsvis var majoriteten av överkänslighetsreaktionerna milda eller måttliga i allvarlighetsgrad och avhjälpes under behandling. Baserat på de behandlingsjusteringar som gjorts i studien, bedömdes de flesta reaktionerna som sekundära till docetaxel-infusioner.

I de neoadjuvanta och adjuvanta studierna överensstämde överkänslighets-/anafylaxihändelserna med de som observerades i CLEOPATRA-studien. I NEOSPHERE-studien upplevde två patienter anafylaxi i den pertuzumab- och docetaxel-behandlade gruppen. I båda studierna TRYPHAENA och APHINITY var den totala frekvensen av överkänslighet/anafylaxi högst i den pertuzumab- och TCH-behandlade gruppen (13,2 % respektive 7,6 %), varav 2,6 % respektive 1,3 % var grad 3-4 enligt NCI-CTCAE.

Febril neutropeni

Phesgo i kombination med kemoterapi

I den pivotala studien FEDERICA inträffade febril neutropeni hos 6,5 % av patienterna behandlade med Phesgo och hos 5,6 % av patienterna behandlade med intravenöst pertuzumab och trastuzumab.

I de pivotala studierna med intravenöst pertuzumab och trastuzumab observerades en högre incidens av febril neutropeni hos intravenöst pertuzumab och trastuzumab-behandlade asiatiska patienter (13,0 %), och på motsvarande sätt var incidensen för febril neutropeni hos Phesgo-behandlade asiatiska patienter också högre (13,7 %).

Pertuzumab intravenöst i kombination med trastuzumab och kemoterapi

I den pivotala studien CLEOPATRA uppvisade majoriteten av patienterna i båda behandlingsgrupperna leukopeni vid åtminstone ett tillfälle (63,0 % av patienterna i pertuzumabgruppen och 58,3 % av patienterna i placebogruppen), i de flesta fall neutropeni (se avsnitt 4.4). Febril neutropeni förekom hos 13,7 % av pertuzumab-behandlade patienter och hos 7,6 % av placebo-behandlade patienter. I båda behandlingsgrupperna var andelen patienter som uppvisade febril neutropeni störst vid första behandlingscykeln och minskade stadigt därefter. En högre incidens av febril neutropeni observerades hos asiatiska patienter i båda behandlingsgrupperna, jämfört med patienter med annat ursprung och från andra geografiska områden. Bland de asiatiska patienterna var incidensen av febril neutropeni högre i den pertuzumab-behandlade gruppen (25,8 %) jämfört med i den placebo-behandlade gruppen (11,3 %).

I NEOSPHERE-studien upplevde 8,4 % av patienterna som gavs neoadjuvant behandling med pertuzumab, trastuzumab och docetaxel febril neutropeni, jämfört med 7,5 % av patienterna som behandlades med trastuzumab och docetaxel. I TRYPHAENA-studien inträffade febril neutropeni hos 17,1 % av patienterna som gavs neoadjuvant behandling med pertuzumab + TCH och hos 9,3 % av patienterna som gavs neoadjuvant behandling med pertuzumab, trastuzumab och docetaxel efter FEC. I TRYPHAENA-studien var incidensen av febril neutropeni högre hos patienter som fick sex cykler med pertuzumab jämfört med patienter som fick tre cykler med pertuzumab, oberoende av vilken kemoterapi som gavs. Liksom i CLEOPATRA-studien observerades en högre incidens av neutropeni och febril neutropeni bland asiatiska patienter, jämfört med andra patienter i de båda neoadjuvanta studierna. I NEOSPHERE-studien upplevde 8,3 % av de asiatiska patienterna som gavs neoadjuvant

behandling med pertuzumab, trastuzumab och docetaxel febril neutropeni, jämfört med 4,0 % av de asiatiska patienterna som gavs neoadjuvant behandling med trastuzumab och docetaxel.

I APHINITY-studien inträffade febril neutropeni hos 12,1 % av pertuzumabbehandlade patienter och hos 11,1 % av placebobehandlade patienter. Liksom i studierna CLEOPATRA, TRYPHAENA och NEOSPHERE observerades en högre incidens av febril neutropeni hos pertuzumabbehandlade asiatiska patienter jämfört med andra raser i APHINITY-studien (15,9 % av pertuzumabbehandlade patienter och 9,9 % av placebobehandlade patienter).

Diarré

Phesgo i kombination med kemoterapi

I den pivotala studien FEDERICA inträffade diarré hos 61,7 % av patienterna behandlade med Phesgo och hos 59,1 % av patienterna behandlade med intravenöst pertuzumab och trastuzumab. Grad ≥ 3 diarré rapporterades hos 7,3 % av patienterna i Phesgogruppen och hos 5,2 % av patienterna behandlade med intravenöst pertuzumab och trastuzumab. Majoriteten av de rapporterade händelserna hade en allvarlighetsgrad på 1 eller 2. Den högsta incidensen av diarré (alla grader) rapporterades under perioden med riktad behandling och taxan-kemoterapi (57,7 % av patienterna i gruppen behandlade med Phesgo jämfört med 53,6 % av patienterna i gruppen som behandlades med intravenöst pertuzumab och trastuzumab) (se avsnitt 4.4).

Pertuzumab intravenöst i kombination med trastuzumab och kemoterapi

I den pivotala CLEOPATRA-studien vid metastaserad bröstcancer förekom diarré hos 68,4 % av de pertuzumab-behandlade patienterna och hos 48,7 % av de placebo-behandlade patienterna (se avsnitt 4.4). De flesta fallen var milda till måttliga i allvarlighetsgrad och förekom under de första behandlingscyklerna. Incidensen av diarré med NCI-CTCAE grad 3-4 var 9,3 % hos pertuzumab-behandlade patienter jämfört med 5,1 % hos placebo-behandlade patienter. Mediandurationen av den längsta episoden var 18 dagar hos pertuzumab-behandlade patienter och 8 dagar hos placebo-behandlade patienter. Patienter med diarré svarade väl på förebyggande behandling med läkemedel mot diarré.

I NEOSPHERE-studien förekom diarré hos 45,8 % av patienterna som gavs neoadjuvant behandling med pertuzumab, trastuzumab och docetaxel, jämfört med 33,6 % av patienterna som behandlades med trastuzumab och docetaxel. I TRYPHAENA-studien förekom diarré hos 72,3 % av patienterna som gavs neoadjuvant behandling med pertuzumab + TCH och 61,4 % av patienterna som gavs neoadjuvant behandling med pertuzumab, trastuzumab och docetaxel efter FEC. I båda studierna var majoriteten av händelserna milda till måttliga i allvarlighetsgrad.

I APHINITY-studien rapporterades en högre incidens av diarré i den pertuzumab-behandlade armen (71,2 %) jämfört med placebo-armen (45,2 %). Grad ≥ 3 diarré rapporterades hos 9,8 % av patienterna i pertuzumab-armen jämfört med 3,7 % i placebo-armen. Majoriteten av de rapporterade händelserna var grad 1 eller 2 i allvarlighetsgrad. Den högsta incidensen av diarré (alla grader) rapporterades under perioden med målstyrd behandling + taxan-kemoterapi (61,4 % av patienterna i pertuzumab-armen jämfört med 33,8 % av patienterna i placebo-armen). Incidensen av diarré var mycket lägre efter avslutad kemoterapi, och påverkade 18,1 % av patienterna i pertuzumab-armen jämfört med 9,2 % av patienterna i placebo-armen i perioden med målstyrd behandling post-kemoterapi.

Utslag

Phesgo i kombination med kemoterapi

I den pivotala studien FEDERICA inträffade utslag hos 18,1 % av patienterna behandlade med Phesgo och hos 21,8 % av patienterna behandlade med intravenöst pertuzumab och trastuzumab. Majoriteten av utslagen var grad 1 eller 2.

Pertuzumab intravenöst i kombination med trastuzumab och kemoterapi

I den pivotala CLEOPATRA-studien vid metastaserad bröstcancer förekom utslag hos 51,7 % av pertuzumab-behandlade patienter jämfört med hos 38,9 % av placebo-behandlade patienter. De flesta fall var av grad 1 eller 2 i allvarlighetsgrad, förekom under de två första behandlingscyklerna och svarade väl på standardbehandling, såsom topikal eller oral behandling mot akne.

I NEOSPHERE-studien förekom utslag hos 40,2 % av patienterna som gavs neoadjuvant behandling med pertuzumab, trastuzumab och docetaxel jämfört med 29,0 % av patienterna som behandlades med trastuzumab och docetaxel. I TRYPHAENA-studien förekom utslag hos 36,8 % av patienterna som gavs neoadjuvant behandling med pertuzumab + TCH och 20,0 % av patienterna som gavs neoadjuvant behandling med pertuzumab, trastuzumab och docetaxel efter FEC. Incidensen av utslag var högre hos patienter som fick sex cykler med pertuzumab jämfört med patienter som fick tre cykler med pertuzumab, oberoende av vilken kemoterapi som gavs.

I APHINITY-studien inträffade utslag hos 25,8 % av patienterna i pertuzumab-armen jämfört med 20,3 % av patienterna i placeboarmen. Majoriteten av händelserna med utslag var grad 1 eller 2.

Avvikande laboratorievärden

Phesgo i kombination med kemoterapi

I den pivotala studien FEDERICA var incidensen av neutropeni av grad 3–4 enligt NCI-CTCAE v. 4 balanserad i de två behandlingsgrupperna (14,5 % för patienter behandlade med Phesgo och 13,9 % av patienterna behandlade med intravenöst pertuzumab och trastuzumab).

Pertuzumab intravenöst i kombination med trastuzumab och kemoterapi

I den pivotala CLEOPATRA-studien vid metastaserad bröstcancer var incidensen av neutropeni av grad 3–4 enligt NCI-CTCAE v. 3 balanserad i de två behandlingsgrupperna (86,3 % av pertuzumab-behandlade patienter och 86,6 % av placebo-behandlade patienter, inklusive 60,7 % respektive 64,8 % neutropeni av grad 4).

I NEOSPHERE-studien var incidensen av neutropeni av grad 3–4 enligt NCI-CTCAE v. 3 74,5 % hos patienter som gavs neoadjuvant behandling med pertuzumab, trastuzumab och docetaxel, jämfört med 84,5 % hos patienter som behandlades med trastuzumab och docetaxel, inklusive 50,9 % respektive 60,2 % neutropeni av grad 4. I TRYPHAENA-studien var incidensen av neutropeni av grad 3–4 enligt NCI-CTCAE v. 3 85,3 % hos patienter som gavs neoadjuvant behandling med pertuzumab + TCH och 77,0 % hos patienter som gavs neoadjuvant behandling med pertuzumab, trastuzumab och docetaxel efter FEC, inklusive 66,7 % respektive 59,5 % neutropeni av grad 4.

I APHINITY-studien var incidensen av NCI-CTCAE v.4 grad 3-4 neutropeni 40,6 % hos patienter behandlade med pertuzumab, trastuzumab och kemoterapi jämfört med 39,1 % hos patienter behandlade med placebo, trastuzumab och kemoterapi, inklusive 28,3 % respektive 26,5 % grad 4 neutropeni.

Immunogenicitet

I likhet med alla terapeutiska proteiner finns risk för ett immunsvär mot pertuzumab och trastuzumab hos patienter som behandlas med Phesgo.

I FEDERICA-studien var incidensen för behandlingsutvecklade antikroppar mot pertuzumab och trastuzumab 6,1 % (15/245 respektive 0,4 % (1/245) hos patienter behandlade med intravenöst pertuzumab och trastuzumab. Bland de patienter som testade positivt för antikroppar mot pertuzumab, detekterades neutraliserande antikroppar mot pertuzumab hos två patienter.

Incidensen för antikroppar mot pertuzumab och trastuzumab som detekterades vid någon tidpunkt (inklusive vid behandlingsstart) var 10,3 % (26/252) respektive 1,2 % (3/252), hos patienter behandlade med intravenöst pertuzumab och trastuzumab. Bland dessa patienter detekterades neutraliserande antikroppar mot pertuzumab hos tre patienter.

Incidensen av behandlingsutvecklade antikroppar mot pertuzumab, trastuzumab och vorhyaluronidas alfa var 8,3 % (20/241), 1,7 % (4/241) respektive 3,8 % (9/238) hos patienter behandlade med Phesgo. Bland dessa patienter, detekterades neutraliserande antikroppar mot pertuzumab hos två patienter och neutraliserande antikroppar mot trastuzumab hos en patient.

Incidensen av antikroppar mot pertuzumab, trastuzumab och vorhyaluronidas alfa, detekterade vid någon tidpunkt (inklusive vid behandlingsstart), var 12,1 % (30/248), 3,2 % (8/248) respektive 9 % (22/245) hos patienter behandlade med Phesgo. Bland dessa patienter detekterades neutraliserande antikroppar mot pertuzumab hos tre patienter, neutraliserande antikroppar mot trastuzumab detekterades hos en patient och neutraliserande antikroppar mot vorhyaluronidas alfa detekterades hos en patient.

Den kliniska relevansen av utveckling av antikroppar mot pertuzumab, trastuzumab eller vorhyaluronidas alfa efter behandling med Phesgo är okänd.

Byte av behandling från intravenöst pertuzumab och trastuzumab till Phesgo eller omvänt

Studie MO40628 studerade byte av behandling mellan intravenöst pertuzumab och trastuzumab och Phesgo subkutant (arm A) och omvänt (arm B), med det primära syftet att utvärdera patientens preferens för Phesgo (se avsnitt 5.1 för detaljer om studiedesignen).

Bland patienterna i arm A var incidensen av biverkningar under cykel 1-3 (intravenös behandling) 77,5% (62/80 patienter) jämfört med 72,5% (58/80 patienter) under cykel 4-6 (subkutan behandling).

Bland patienterna i arm B var incidensen av biverkningar under cykel 1-3 (subkutan behandling) 77,5% (62/80 patienter) jämfört med 63,8% (51/80 patienter) under cykel 4-6 (intravenös behandling), främst beroende på en högre incidens av lokala reaktioner på injektionsstället (alla grad 1 eller 2) under administrering med Phesgo. Före byte av administreringsväg (cykler 1-3) var frekvensen av allvarliga biverkningar, grad 3-biverkningar och behandlingsavbrott på grund av biverkningar låg (<6 %) och jämförbar med frekvensen efter bytet (cykler 4-6).

Inga biverkningar av grad 4 eller 5 rapporterades.

Äldre patienter

I FEDERICA-studien observerades ingen skillnad avseende säkerheten för Phesgo hos patienter ≥ 65 år respektive < 65 års ålder.

Däremot i de pivotala kliniska studierna med pertuzumab (med intravenöst pertuzumab i kombination med trastuzumab) sågs minskad aptit, anemi, viktnedgång, asteni, dysgeusi, perifer neuropati, hypomagnesemi och diarré med en incidens som var $\geq 5\%$ högre hos patienter ≥ 65 år ($n=418$) jämfört med patienter < 65 års ålder ($n=2926$).

Begränsade kliniska data finns tillgängliga avseende patienter > 75 år som behandlats med Phesgo eller intravenöst pertuzumab och trastuzumab. Efter marknadsintroduktionen sågs ingen skillnad i säkerhet för pertuzumab i kombination med trastuzumab hos patienter ≥ 65 år respektive < 65 års ålder.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).*

4.9. Överdoser

Den högsta dosen Phesgo som testats är 1200 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab. Vid fall av överdosering måste patienter noggrant övervakas avseende tecken och symtom på biverkningar. Lämplig symtomatisk behandling ska inledas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar ATC-kod: L01XY02

Verkningsmekanism

Phesgo innehåller pertuzumab och trastuzumab, vilka står för den terapeutiska effekten av detta läkemedel. Phesgo innehåller också vorhyaluronidas alfa, ett enzym som används för ökad dispersion och absorption av substanser i läkemedelsberedningen vid subkutan administrering.

Pertuzumab och trastuzumab är rekombinanta humaniserade IgG1 monoklonala antikroppar som riktar sig mot human epidermal tillväxtfaktor-receptor 2 (HER2). Båda substanserna binder till distinkta HER2-subdomäner utan konkurrens och har kompletterande mekanismer för att hämma HER2 signalering:

- Pertuzumab binder specifikt till den extracellulära dimeriseringsdomänen (subdomän II) på HER2 och blockerar därigenom ligandberoende heterodimerisering av HER2 med andra HER-familjemedlemmar, inklusive epidermal tillväxtfaktor-receptor (EGFR), HER3 och HER4. Som ett resultat av detta hämmar pertuzumab ligand-initierad intracellulär signalering genom två huvudsakliga signalvägar, mitogenaktiverat protein (MAP)-kinas och fosfoinositid 3-kinas (PI3K). Hämmning av dessa signalvägar kan resultera i både stoppad celltillväxt och apoptos.
- Trastuzumab binder till subdomän IV på den extracellulära domänen av HER2-proteinet för att hämma ligand-oberoende, HER2-medierad proliferation och signalering i humana tumörceller som överuttrycker HER2.

Dessutom medierar båda substanserna antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet (ADCC). *In vitro* utövar både pertuzumab och trastuzumab ADCC, främst hos cancerceller som överuttrycker HER2 jämfört med cancerceller som inte överuttrycker HER2.

Klinisk effekt och säkerhet

Detta avsnitt presenterar den kliniska erfarenheten från Phesgo (fast doskombination med pertuzumab och trastuzumab) samt från intravenöst pertuzumab i kombination med trastuzumab hos patienter som överuttrycker HER2 vid tidig eller metastaserad bröstcancer.

Kliniska erfarenheter av Phesgo hos patienter med HER2-positiv tidig bröstcancer

Den kliniska erfarenheten av Phesgo baseras på data från en klinisk fas III-studie (FEDERICA WO40324) och en klinisk fas II-studie (PHRANCESCA MO40628) hos patienter med överuttryck av HER2 vid tidig bröstcancer. Överuttryck av HER2 bestämdes vid ett centrallaboratorium och definierades som 3+ med immunohistokemi (IHC) eller ett ratio om $\geq 2,0$ med *in situ*-hybridisering (ISH) i studien som beskrivs nedan.

FEDERICA WO40324

FEDERICA är en öppen, randomiserad multicenter-studie utförd på 500 patienter under neoadjuvant och adjuvant behandling. De hade HER2-positiv tidig bröstcancer, som var operabel eller lokalt avancerad (inklusive inflammatorisk) samt var nod-positiv eller hade en storlek på > 2 cm. Patienterna randomiserades till att få 8 cykler med neoadjuvant kemoterapi med samtidig administrering av 4 cykler med antingen Phesgo eller intravenöst pertuzumab och trastuzumab under cykel 5-8. Prövarna valde en av följande neoadjuvant kemoterapi till var och en av patienterna:

- 4 cykler med doxorubicin (60 mg/m^2) och cyklofosamid (600 mg/m^2) varannan vecka följt av paklitaxel (80 mg/m^2) varje vecka i 12 veckor.
- 4 cykler med doxorubicin (60 mg/m^2) och cyklofosamid (600 mg/m^2) var tredje vecka följt av 4 cykler docetaxel (75 mg/m^2 under den första cykeln och sedan 100 mg/m^2 vid efterföljande cykler enligt prövarens omdöme) var tredje vecka

Efter kirurgi fortsatte patienterna sin behandling med Phesgo alternativt intravenöst pertuzumab och trastuzumab, i enlighet med behandlingen före kirurgi, i ytterligare 14 cykler för att fullfölja 18 cykler med riktad HER2-behandling. Patienterna fick också adjuvant strålning och endokrin behandling enligt lokala riktlinjer. Under den adjuvanta perioden tilläts byte från intravenöst trastuzumab till subkutan trastuzumab enligt prövarens bedömning. Riktad HER2-behandling administrerades var 3 vecka enligt följande tabell (tabell 3):

Tabell 3: Dosering och administrering av Phesgo, intravenöst pertuzumab, intravenöst trastuzumab, och subkutan trastuzumab

Läkemedel	Administrering	Dos	
		Laddningsdos	Underhållsdos
Phesgo	Subkutan injektion	1200 mg/600 mg	600 mg/600 mg
Pertuzumab	Intravenös infusion	840 mg	420 mg
Trastuzumab	Intravenös infusion	8 mg/kg	6 mg/kg
Trastuzumab	Subkutan injektion	600 mg	

FEDERICA utformades för att visa non-inferiority för Phesgo jämfört med intravenöst pertuzumab med avseende på dalkoncentration i serum (C_{trough}) i cykel 7 (dvs före dosen i cykel 8), vilket var primärt effektmått. Ytterligare sekundära effektmått inkluderade non-inferiority av cykel 7-dalkoncentrationen (C_{trough}) för trastuzumab i serum med Phesgo jämfört med intravenöst trastuzumab, effekt (lokalt utvärderat totalt patologiskt komplett respons, tpCR), och säkerhetsresultat. De båda

behandlingsarmarna var demografiskt välbalanserade och medianåldern för patienterna som behandlades i studien var 51 år. Majoriteten av patienterna hade hormonreceptor-positiv sjukdom (61,2 %), nodpositiv sjukdom (57,6 %), och var kaukasier (65,8 %).

För non-inferiority-exponeringar av pertuzumab och trastuzumab från Phesgo, se avsnitt 5.2. För säkerhetsprofilen, se avsnitt 4.8.

Analysresultat för det sekundära effektmåttet tpCR (lokalt utvärderad), definierat som avsaknad av invasiv sjukdom i bröst och axill (ypT0/is, ypN0), redovisas i tabell 4.

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

	Phesgo (n = 248)	Intravenöst pertuzumab + trastuzumab (n=252)
tpCR (ypT0/is, ypN0)	148 (59,7 %)	150 (59,5 %)
Exakt 95 % KI för tpCR frekvens ¹	(53,28; 65,84)	(53,18; 65,64)
Skillnad i tpCR frekvens(subkutan minus intravenös arm)	0,15	
95 % KI för skillnaden i tpCR ² frekvens	-8,67 till 8,97	

¹ Konfidensintervall för ett binomialprov med användning av Pearson-Clopper metoden

² Hauck-Anderson kontinuitets-korrektion har använts i denna beräkning

PHRANCESCA (MO40628)

Studien MO40628 undersökte säkerheten för byte mellan intravenöst pertuzumab och trastuzumab till Phesgo subkutan eller omvänt (se avsnitt 4.8) med patientpreferensen för antingen intravenös eller subkutan administreringsväg som primärt effektmått: 85 % av patienterna föredrog subkutan administreringsväg, 13,8 % föredrog intravenös administrering och 1,2 % hade ingen preferens avseende administreringsväg. Totalt 160 patienter inkluderades in denna två-armede, cross-over-studie: 80 patienter randomiserades till arm A (3 cykler av intravenöst pertuzumab och trastuzumab, följt av 3 cykler med Phesgo) och 80 patienter randomiserades till arm B (3 cykler med Phesgo följt av 3 cykler med intravenöst pertuzumab och trastuzumab). Vid primäranalysen var medianexponeringen av adjuvant pertuzumab och trastuzumab (både IV och SC administrering) 11 cykler (intervall: 6 till 15).

Klinisk erfarenhet av intravenöst pertuzumab i kombination med trastuzumab vid HER2-positiv bröstcancer

Klinisk erfarenhet av intravenöst pertuzumab i kombination med trastuzumab baseras på data från två randomiserade, neoadjuvanta, fas II-studier vid tidig bröstcancer (en kontrollerad), en icke-randomiserad neoadjuvant fas-II studie, en randomiserad fas III-studie vid adjuvant behandlingssituation och en randomiserad fas III-studie samt en enarmad fas II-studie vid metastaserad bröstcancer. Överuttryck av HER2 bestämdes vid ett centrallaboratorium och definierades som 3+ med immunohistokemi (IHC) eller ett ratio om $\geq 2,0$ med *in situ*-hybridisering (ISH) i studierna som beskrivs nedan.

Tidig bröstcancer

Neoadjuvant behandling

I den neoadjuvanta behandlingssituationen anses lokalt avancerad och inflammatorisk bröstcancer som högrisk oavsett hormonreceptorstatus. Vid tidigt stadium av bröstcancer ska tumörstorlek, grad, hormonreceptorstatus och lymfkörtelmetastaser tas i beaktande i riskbedömningen.

Indikationen vid neoadjuvant behandling av bröstcancer baseras på att en förbättring i andelen patologisk komplett respons visas och tenderar till förbättring av sjukdomsfri överlevnad (DFS), vilket dock inte fastställer eller exakt mäter en nytta när det gäller långsiktiga resultat, såsom överlevnad (OS) eller sjukdomsfri överlevnad.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE är en fas II-, multicenter, multinationell, randomiserad och kontrollerad studie med pertuzumab som genomfördes på 417 vuxna kvinnliga patienter med nyligen diagnosticerad, tidig, inflammatorisk eller lokalt avancerad HER2-positiv bröstcancer (T2-4d, primär tumör > 2 cm i diameter) som inte erhållit tidigare trastuzumab-behandling, kemoterapi eller strålbehandling. Patienter med metastaser, bilateral bröstcancer, kliniskt viktiga hjärtriskfaktorer (se avsnitt 4.4) eller LVEF < 55 % inkluderades inte. Majoriteten av patienterna var yngre än 65 år.

Patienter randomiserades till att få en av följande neoadjuvanta behandlingar i 4 cykler före kirurgi:

- Trastuzumab i kombination med docetaxel
- Pertuzumab i kombination med trastuzumab och docetaxel
- Pertuzumab i kombination med trastuzumab
- Pertuzumab i kombination med docetaxel.

Randomiseringen var stratifierad efter bröstcancertyp (operabel, lokalt avancerad eller inflammatorisk) och östrogenreceptor (ER)- eller progesteron(PgR)-positivitet.

Pertuzumab gavs intravenöst med en startdos på 840 mg, följt av 420 mg var tredje vecka. Trastuzumab gavs intravenöst med en startdos på 8 mg/kg, följt av 6 mg/kg var tredje vecka. Docetaxel gavs intravenöst med en startdos på 75 mg/m², följt av 75 mg/m² eller 100 mg/m² (om dosen tolererades) var tredje vecka. Efter kirurgi fick alla patienter 3 cykler av 5-fluorouracil (600 mg/m²), epirubicin (90 mg/m²) och cyklofosfamid (600 mg/m²) (FEC) givet intravenöst var tredje vecka och trastuzumab administrerat intravenöst var tredje vecka för att fullfölja ett års behandling. Patienter som endast fick pertuzumab plus trastuzumab före kirurgi fick senare både FEC och docetaxel efter kirurgi.

Det primära effektmåttet i studien var andel patologisk komplett respons (pCR) i bröstet (ypT0/is). Sekundära effektmått var klinisk responsfrekvens, frekvens av bröstsparande kirurgi (endast T2-3-tumörer), sjukdomsfri överlevnad (DFS) och progressionsfri överlevnad (PFS). Ytterligare explorativa pCR-frekvenser omfattade nodal status (ypT0/isN0 och ypTON0).

Demografin var välbalanserad (medianåldern var 49–50 år, majoriteten var kaukasier [71 %]) och alla patienter var kvinnor. Totalt 7 % av patienterna hade inflammatorisk bröstcancer, 32 % hade lokalt avancerad bröstcancer och 61 % hade operabel bröstcancer. Cirka hälften av patienterna i varje behandlingsgrupp hade hormonreceptor-positiv sjukdom (definierad som ER-positiv och/eller PgR-positiv).

Effektresultaten presenteras i tabell 5. En statistiskt signifikant förbättring av pCR-frekvens (ypT0/is) observerades hos patienter som fick pertuzumab i kombination med trastuzumab och docetaxel jämfört med patienter som fick trastuzumab och docetaxel (45,8 % jämfört med 29,0 %, p-värde = 0,0141). Ett samstämt resultatmönster observerades oavsett pCR-definition. Skillnaden i pCR-frekvens kan sannolikt översättas till en kliniskt meningsfull skillnad i långtidsutfall och stöds av positiva trender i PFS (hazard ratio [HR] = 0,69; 95 % KI 0,34; 1,40) och DFS (HR = 0,60; 95 % KI 0,28; 1,27).

pCR-frekvenser och graden av behandlingsnytta med pertuzumab (pertuzumab plus trastuzumab och docetaxel jämfört med patienter som fick trastuzumab och docetaxel) var lägre i undergruppen av patienter med hormonreceptor-positiva tumörer (skillnad på 6 % i pCR i bröstet) än för patienter med hormonreceptor-negativa tumörer (skillnad på 26,4 % i pCR i bröstet). pCR-frekvenser var liknande hos patienter med operabel kontra lokalt avancerad sjukdom. För få patienter med inflammatorisk

bröstcancer inkluderades i studien för att dra några definitiva slutsatser, men pCR-frekvensen var högre hos patienter som fick pertuzumab i kombination med trastuzumab och docetaxel.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA är en randomiserad, multicenter, klinisk fas II-studie som genomfördes på 225 vuxna kvinnliga patienter med HER2-positiv lokalt avancerad, operabel eller inflammatorisk bröstcancer (T2-4d, primär tumör > 2 cm i diameter) som inte erhållit tidigare trastuzumab-behandling, kemoterapi eller strålbehandling. Patienter med metastaser, bilateral bröstcancer, kliniskt betydelsefulla hjärtriskfaktorer (se avsnitt 4.4) eller LVEF < 55 % inkluderades inte. Majoriteten av patienterna var yngre än 65 år. Patienter randomiserades till att få en av följande tre neoadjuvanta behandlingar före kirurgi:

- 3 cykler med FEC följt av 3 cykler med docetaxel, alla givna samtidigt som pertuzumab och trastuzumab
- 3 cykler med enbart FEC följt av 3 cykler med docetaxel, med samtidig administrering av trastuzumab och pertuzumab
- 6 cykler med TCH i kombination med pertuzumab.

Randomiseringen var stratifierad enligt bröstcancertyp (operabel, lokalt avancerad eller inflammatorisk) och ER- och/eller PgR-positivitet.

Pertuzumab gavs intravenöst med en startdos på 840 mg, följt av 420 mg var tredje vecka. Trastuzumab gavs intravenöst med en startdos på 8 mg/kg, följt av 6 mg/kg var tredje vecka. FEC (5-fluorouracil [500 mg/m²], epirubicin [100 mg/m²] och cyklofosamid [600 mg/m²]) gavs intravenöst var tredje vecka under 3 cykler. Docetaxel gavs som intravenös infusion med en startdos på 75 mg/m² var tredje vecka med möjlighet till dosökning till 100 mg/m² enligt provarens beslut om startdosen tolererades väl. I gruppen som behandlades med pertuzumab i kombination med TCH gavs dock docetaxel intravenöst vid 75 mg/m² (ingen dosökning var tillåten) och karboplatin (AUC 6) gavs intravenöst var tredje vecka. Efter kirurgi fick alla patienter trastuzumab för att fullgöra ett års behandling.

Det primära resultatmålet för denna studie var hjärtsäkerhet under studiens neoadjuvanta behandlingsperiod. Sekundära effektmått var pCR-frekvens i bröstet (ypT0/is), DFS, PFS och OS.

Demografin var välbalanserad mellan behandlingsarmarna (medianåldern var 49–50 år, majoriteten var kaukasier [77 %]) och alla patienter var kvinnor. Totalt hade 6 % av patienterna inflammatorisk bröstcancer, 25 % hade lokalt avancerad bröstcancer och 69 % hade operabel bröstcancer. Cirka hälften av patienterna i varje behandlingsgrupp hade ER-positiv och/eller PgR-positiv sjukdom.

Jämfört med publicerade data för liknande behandlingar utan pertuzumab, observerades höga pCR-frekvenser i alla 3 behandlingsarmar (se tabell 5). Ett samstämmigt resultatmönster observerades oavsett vilken pCR-definition som användes. pCR-frekvenserna var lägre i undergruppen av patienter med hormonreceptor-positiva tumörer (intervall från 46,2 % till 50,0 %) än hos patienter med hormonreceptor-negativa tumörer (intervall från 65,0 % till 83,8 %).

pCR-frekvenserna var liknande hos patienter med operabel och lokalt avancerad sjukdom. Det var för få patienter med inflammatorisk bröstcancer för att dra några definitiva slutsatser.

Tabell 5 NEOSPHERE (WO20697) och TRYPHAENA (BO22280): översikt över effektdata ("Intention to treat"-population)

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

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

1. 95 % KI för ett binominalt stickprov med Pearson-Clopper-metoden.
2. Behandling pertuzumab + trastuzumab + docetaxel och pertuzumab + trastuzumab jämförs med trastuzumab + docetaxel, medan pertuzumab + docetaxel jämförs med pertuzumab + trastuzumab + docetaxel.
3. Cirka 95 % KI för skillnad mellan två responsfrekvenser med Hauck-Anderson-metoden.
4. p-värde från Cochran-Mantel-Haenszel-test, med "Simes multiplicity"-justering.
5. Klinisk respons representerar patienter med den bästa totala responsen för CR eller PR under den neoadjuvanta perioden (i den primära bröstlesionen).

BERENICE (WO29217)

BERENICE är en icke-randomiserad, öppen, multicenter, multinationell, Fas II-studie utförd med 401 patienter med HER2-positiv lokalt avancerad, inflammatorisk eller tidigt stadium av bröstcancer (med primära tumörer > 2 cm i diameter eller nod-positiv sjukdom).

BERENICE-studien inkluderade två parallella grupper av patienter. Patienter som ansågs lämpliga för neoadjuvant behandling med trastuzumab plus antracyclin/taxanbaserad kemoterapi allokerades att få en av följande två behandlingsregimer före kirurgi enligt följande:

- Kohort A - 4 cykler med dosintensiv doxorubicin och cyklofosfamid administrerat varannan vecka, följt av 4 cykler pertuzumab i kombination med trastuzumab och paklitaxel
- Kohort B - 4 cykler av FEC, följt av 4 cykler pertuzumab i kombination med trastuzumab och docetaxel.

Efter kirurgi fick alla patienter pertuzumab och trastuzumab intravenöst var tredje vecka för att fullgöra 1 års behandling.

Det primära effektmåttet för BERENICE-studien är hjärtsäkerhet i den neoadjuvanta fasen av studien. Det primära effektmåttet för hjärtsäkerhet, dvs incidensen av NYHA klass III/IV LVD och minskning av LVEF, överensstämde med tidigare data från den neoadjuvanta behandlingsfasen (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Adjuvant behandling

Vid adjuvant behandling, baserat på data från APHINITY-studien, definieras patienter med HER2-positiv tidig bröstcancer med hög risk för återfall som patienter med lymfkörtelpositiv eller hormonreceptornegativ sjukdom.

APHINITY (BO25126)

APHINITY är en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter, fas III-studie som genomfördes på 4804 patienter med HER2-positiv tidig bröstcancer som hade fått sin primärtumör avlägsnad med kirurgi före randomisering. Patienterna randomiserades därefter till att få pertuzumab eller placebo, i kombination med adjuvant trastuzumab och kemoterapi. Prövarna valde en av följande antracyclin-baserade eller icke-antracyclin-baserade kemoterapier på individuell basis:

- 3 eller 4 cykler med FEC eller 5-fluorouracil, doxorubicin och cyklofosfamid (FAC), följt av 3 eller 4 cykler med docetaxel eller 12 cykler med paklitaxel varje vecka
- 4 cykler med AC eller epirubicin och cyklofosfamid (EC), följt av 3 eller 4 cykler med docetaxel eller 12 cykler med paklitaxel varje vecka
- 6 cykler med docetaxel i kombination med karboplatin

Med start dag 1 av den taxan-innehållande cykeln gavs pertuzumab och trastuzumab intravenöst (se avsnitt 4.2) var tredje vecka i totalt 52 veckor (upp till 18 cykler) eller till recidiv, återtaget medgivande eller oacceptabel toxicitet. Standarddoser gavs av 5-fluorouracil, epirubicin, doxorubicin, cyklofosfamid, docetaxel, paklitaxel och karboplatin.

Efter fullföljd kemoterapi fick patienterna strålning och/eller hormonbehandling enligt lokala riktlinjer.

Primär effektparameter för studien var invasiv sjukdomsfri överlevnad (IDFS), definierad som tiden från randomisering till första händelsen av ipsilateral lokalt eller regionalt invasivt bröstcancerrecidiv, distalt recidiv, kontralateral invasiv bröstcancer, eller död oavsett orsak. Sekundära effektparametrar var IDFS inklusive en andra primär cancer (ej bröstcancer), överlevnad (OS), sjukdomsfri överlevnad (DFS), recidivfritt intervall (RFI) och distalt recidivfritt intervall (DRFI).

Demografin var välbalanserad mellan de två behandlingsarmarna. Medianåldern var 51 år, och över 99 % av patienterna var kvinnor. Majoriteten av patienterna hade nod-positiv (63 %) och/eller hormonreceptorpositiv sjukdom (64 %), samt var kaukasier (71 %).

Efter en median-uppföljningstid på 45,4 månader uppvisade APHINITY-studien en 19 %-ig relativ riskreduktion (HR = 0,81; 95 % KI 0,66; 1,00; p-värde 0,0446) för recidiv eller död hos patienter som randomiserades till att få pertuzumab, jämfört med patienter som randomiserades till att få placebo.

Effektresultaten från APHINITY-studien sammanfattas i tabell 6 och i figur 1.

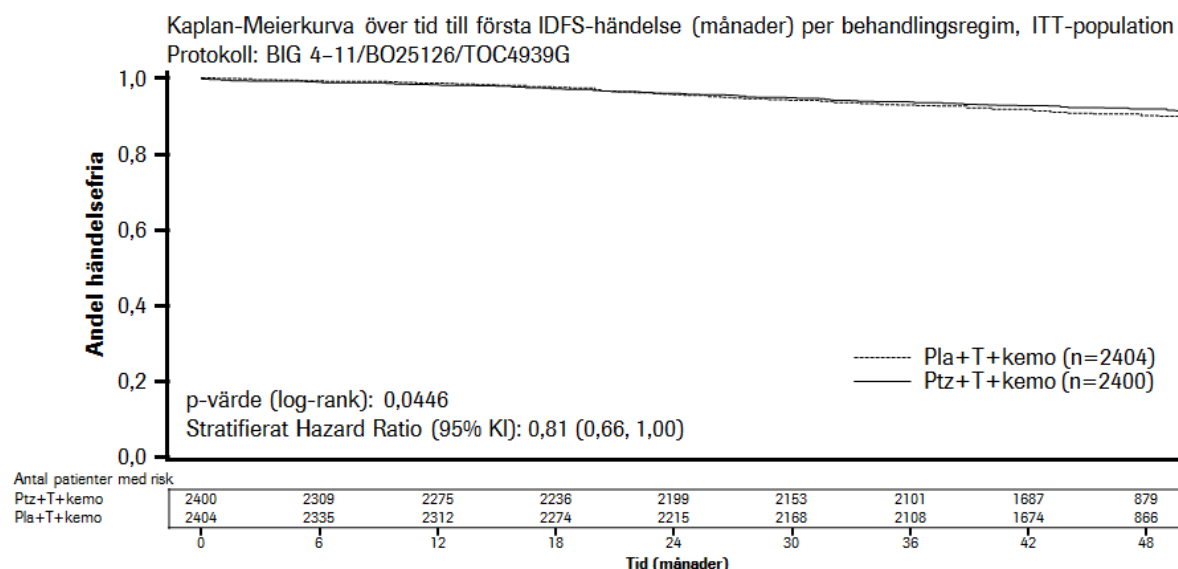
Tabell 6 Effektresultat: ”Intention to treat”-populationen

	pertuzumab + trastuzumab + kemoterapi n=2400	placebo + trastuzumab + kemoterapi n=2404
Primärt effektmått		
Invasiv sjukdomsfri överlevnad (IDFS)		
Antal (%) av patienterna med händelse	171 (7,1 %)	210 (8,7 %)
HR [95% KI]	0,81 [0,66; 1,00]	
p-värde (Log-Rank test, stratifierat ¹)	0,0446	
3 års händelsefri frekvens ² [95 % KI]	94,1 [93,1; 95,0]	93,2 [92,2; 94,3]
Sekundära effektmått¹		
IDFS inklusive andra primär icke-bröstcancer		
Antal (%) av patienterna med händelse	189 (7,9 %)	230 (9,6 %)
HR [95 % KI]	0,82 [0,68; 0,99]	
p-värde (Log-Rank test, stratifierat ¹)	0,0430	
3 års händelsefri frekvens ² [95 % KI]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
Sjukdomsfri överlevnad (DFS)		
Antal (%) av patienterna med händelse	192 (8,0 %)	236 (9,8 %)
HR [95 % KI]	0,81 [0,67; 0,98]	
p-värde (Log-Rank test, stratifierat ¹)	0,0327	
3 års händelsefri frekvens ² [95 % KI]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
Överlevnad (OS)³		
Antal (%) av patienterna med händelse	80 (3,3 %)	89 (3,7 %)
HR [95% KI]	0,89 [0,66; 1,21]	
p-värde (Log-Rank test, stratifierat ¹)	0,4673	
3 års händelsefri frekvens ² [95 % KI]	97,7 [97,0; 98,3]	97,7 [97,1; 98,3]

Förklaring till förkortningar (tabell 6): HR: Hazard Ratio; KI: Konfidensintervall

1. Alla analyser stratifierade efter nod-status, protokollversion, central hormonreceptor-status, och adjuvant kemoterapibehandling.
2. 3-års händelsefri frekvens deriverat från Kaplan-Meier-estimat.
3. Data från första interimanalysen.

Figur 1 Kaplan-Meierkurva över invasiv sjukdomsfri överlevnad (IDFS)



IDFS= invasiv sjukdomsfri överlevnad; KI= Konfidensintervall; Pla= placebo; Ptz= pertuzumab; T= trastuzumab.

Estimatet av IDFS vid 4 år var 92,3 % i gruppen behandlade med pertuzumab jämfört med 90,6 % i gruppen behandlade med placebo. Vid tidpunkten för estimatet var median-uppföljningstiden 45,4 månader.

Resultat av subgruppsanalyser

Vid tidpunkten för den primära analysen var fördelarna med pertuzumab mer uppenbara i undergrupper av patienter med hög risk för återfall: patienter med nod-positiv eller hormonreceptor-negativ sjukdom (se tabell 7).

Tabell 7 Effekresultat i subgrupper efter nodstatus och hormonreceptorstatus¹

Population	Antal IDFS händelser/total n (%)		Ej stratifierad HR (95 % KI)
	pertuzumab + trastuzumab + kemoterapi	placebo + trastuzumab + kemoterapi	
Nodstatus			
Positiv	139/1503 (9,2 %)	181/1502 (12,1 %)	0,77 (0,62; 0,96)
Negativ	32/897 (3,6 %)	29/902 (3,2 %)	1,13 (0,68; 1,86)
Hormonreceptorstatus			
Negativ	71/864 (8,2 %)	91/858 (10,6 %)	0,76 (0,56; 1,04)
Positiv	100/1536 (6,5 %)	119/1546 (7,7 %)	0,86 (0,66; 1,13)

¹ Fördefinierade subgruppsanalyser utan justering för multipla jämförelser och därmed betraktas resultaten som deskriptiva.

Uppskattningar av IDFS-frekvens i den lymfkörtelpositiva subgruppen var 92,0 % jämfört med 90,2 % vid 3 år och 89,9 % jämfört med 86,7 % vid 4 år hos pertuzumab-behandlade patienter jämfört med placebobehandlade patienter. I den lymfkörtelnegativa subgruppen var uppskattningar av IDFS-frekvenser 97,5 % jämfört med 98,4 % vid 3 år och 96,2 % jämfört med 96,7 % vid 4 år hos pertuzumab-behandlade patienter jämfört med placebobehandlade patienter. I undergruppen av patienter vars tumörer var hormonreceptornegativa var uppskattningar av IDFS-frekvensen 92,8 % jämfört med 91,2 % vid 3 år och 91,0 % jämfört med 88,7 % vid 4 år hos patienter behandlade med pertuzumab jämfört med placebobehandlade patienter.

I undergruppen av patienter vars tumörer var hormonreceptorpositiva var uppskattningar av IDFS-frekvensen 94,8 % jämfört med 94,4 % vid 3 år och 93,0 % jämfört med 91,6 % vid 4 år hos pertuzumab-behandlade patienter jämfört med placebobehandlade patienter.

Patientrapporterade resultat (PRO) av livskvalitet

Sekundära effektmått omfattade bedömningen av patientrapporterat globalt hälsotillstånd, roll och fysisk funktion samt behandlingssymtom med hjälp av EORTC QLQ-C30 och EORTC QLQ-BR23 frågeformulär. I analyserna av patientrapporterade resultat ansågs en 10-punktskillnad kliniskt relevant.

Patienternas fysiska funktion, globala hälsotillstånd och diarrésymtom visade en kliniskt relevant förändring under kemoterapi i båda behandlingsarmarna. Den genomsnittliga minskningen från behandlingsstart vid tiden för fysisk funktion var -10,7 (95 % KI -11,4; -10,0) i pertuzumab-armen och -10,6 (95 % KI -11,4; -9,9) i placeboarmen; det globala hälsotillståndet var -11,2 (95 % KI -12,2; -10,2) i pertuzumab-armen och -10,2 (95 % KI -11,1; -9,2) i placebo-armen. Förändring i diarrésymtom ökade till +22,3 (95 % KI 21,0; 23,6) i pertuzumab-armen jämfört med +9,2 (95 % KI 8,2; 10,2) i placebo-armen.

Därefter, under den riktade behandlingen, återvände den fysiska funktionen och de globala hälsotillståndsvärdena återgick till nivåerna före behandlingsstart i båda behandlingsarmarna. Diarrésymtomen återgick till nivåerna före behandlingsstart efter HER2-behandling i pertuzumab-armen. Tillägget av pertuzumab till trastuzumab plus kemoterapi påverkade inte patienternas övergripande rollfunktion under studiens gång.

Metastaserad bröstcancer

Pertuzumab i kombination med trastuzumab och docetaxel

CLEOPATRA (WO20698) är en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad, fas III-studie som inkluderade 808 patienter med HER2-positiv metastaserad eller lokalt recidiverande icke-resektabel bröstcancer. Patienter med kliniskt viktiga hjärtriskfaktorer inkluderades inte (se avsnitt 4.4). På grund av exklusion av patienter med hjärnmetastaser finns inga tillgängliga data för pertuzumabs effekt på hjärnmetastaser. Det finns mycket begränsade data tillgängliga från patienter med lokalt recidiverande icke-resektabel sjukdom. Patienter randomiserades 1:1 för att behandlas med placebo + trastuzumab + docetaxel eller pertuzumab + trastuzumab + docetaxel.

Standarddoser av pertuzumab och trastuzumab gavs i ett 3-veckors-schema. Patienter behandlades med pertuzumab och trastuzumab fram till sjukdomsprogress, återtaget samtycke eller ohanterlig toxicitet. Docetaxel gavs som en initial dos på 75 mg/m² som intravenös infusion var tredje vecka under minst 6 behandlingscykler. Docetaxel-dosen kunde efter prövarens bedömning höjas till 100 mg/m² om den initiala dosen tolererades väl.

Det primära effektmåttet i studien var progressionsfri överlevnad (PFS), bedömd av en oberoende granskningskommitté (IRF) och definierad som tiden från randomiseringsdatum till datum för sjukdomsprogress eller död (oavsett anledning), om död förekom inom 18 veckor efter senaste tumörbedömning. Sekundära effektmått var överlevnad, progressionsfri överlevnad (PFS) (prövarbedömd), tumörrespons (ORR), responsduration, och tid till symtomprogression enligt "FACT B Quality of Life"-frågeformulär om livskvalitet.

Ungefär hälften av patienterna i varje behandlingsgrupp hade hormonreceptor-positiv sjukdom (definierat som ER-positiv och/eller PgR-positiv) och ungefär hälften av patienterna i varje behandlingsgrupp hade fått tidigare adjuvant eller neoadjuvant behandling. De flesta av dessa patienter hade tidigare fått antracyklinnehållande behandling och 11 % av alla patienter hade tidigare fått trastuzumab. Totalt 43 % av patienterna i båda behandlingsgrupperna hade tidigare fått strålbehandling. Patienternas median-LVEF vid inklusion var 65,0 % (intervall 50 % - 88 %) i båda grupperna.

Resultaten från CLEOPATRA-studien avseende klinisk effekt är sammanfattade i tabell 8. En statistiskt signifikant förbättring i IRF-bedömd PFS visades i den pertuzumab-behandlade gruppen jämfört med den placebo-behandlade gruppen. Värdena för prövarbedömd PFS var samma som värdena för IRF-bedömd PFS.

Tabell 8: Sammanfattning av effektdata i CLEOPATRA-studien

Parameter	Placebo+ trastuzumab + docetaxel n=406	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel n=402	HR (95 % KI)	p-värde
Progressionsfri överlevnad (oberoende bedömning) – primärt effektmått*				
Antal patienter med en händelse	242 (59 %)	191 (47,5 %)	0,62	<0,0001
Antal månader i median	12,4	18,5	[0,51;0,75]	
Överlevnad – sekundärt effektmått**				
Antal patienter med en händelse	221 (54,4 %)	168 (41,8 %)	0,68	0,0002
Antal månader i median	40,8	56,5	[0,56;0,84]	
Tumörrespons (ORR)^ – sekundärt effektmått				
Antal patienter med mätbar sjukdom	336	343	Skillnad i ORR: 10,8 % [4,2; 17,5]	0,0011
Antal responders***	233 (69,3 %)	275 (80,2 %)		
95 % KI för ORR	[64,1; 74,2]	[75,6; 84,3]		
Komplett respons (CR)	14 (4,2 %)	19 (5,5 %)		
Partiell respons (PR)	219 (65,2 %)	256 (74,6 %)		
Stabil sjukdom (SD)	70 (20,8 %)	50 (14,6 %)		
Progressiv sjukdom (PD)	28 (8,3 %)	13 (3,8 %)		
Responsduration † ^				
n=	233	275		
Antal veckor i median	54,1	87,6		
95 % KI för median	[46;64]	[71;106]		

* Primär analys av progressionsfri överlevnad, sista datum 13:e maj 2011.

** Event-driven slutgiltig analys av överlevnad, sista datum 11:e februari 2014.

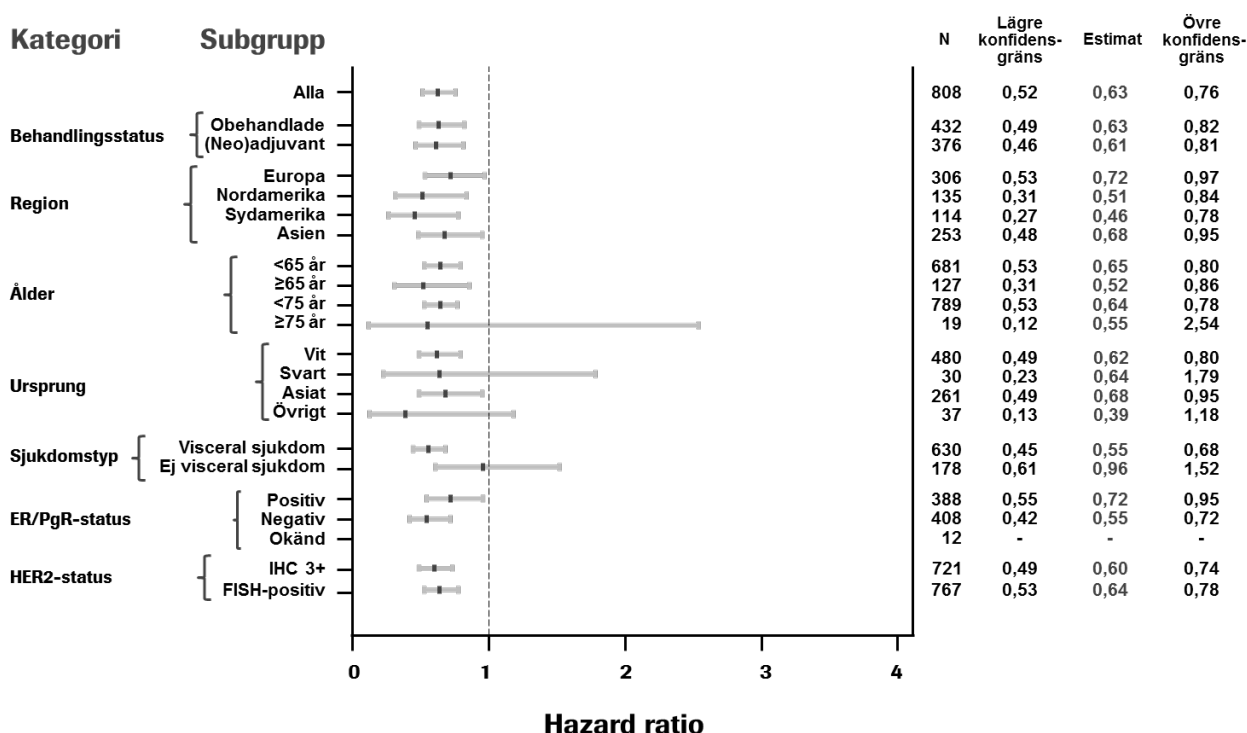
*** Patienter som uppnått komplett eller partiell respons som bästa tumörsvår, bekräftad enligt RECIST-kriterier.

† Utvärderat hos patienter som uppnått komplett eller partiell respons som bästa tumörsvår.

^ Tumörrespons och responsduration är baserade på tumörbedömningar utförda av en oberoende bedömningsnämnd.

Samstämmiga resultat sågs mellan fördefinierade undergrupper av patienter inklusive undergrupperna baserade på stratifieringsfaktorerna geografisk region och tidigare adjuvant/neoadjuvant behandling eller obehandlad metastaserad bröstcancer (se Figur 1). En post hoc explorativ analys visade att för patienter som tidigare fått trastuzumab (n=88) var HR för IRF-bedömd PFS 0,62 (95 % KI 0,35; 1,07) jämfört med 0,60 (95 % KI 0,43; 0,83) för patienter som hade fått tidigare behandling som inte inkluderade trastuzumab (n=288).

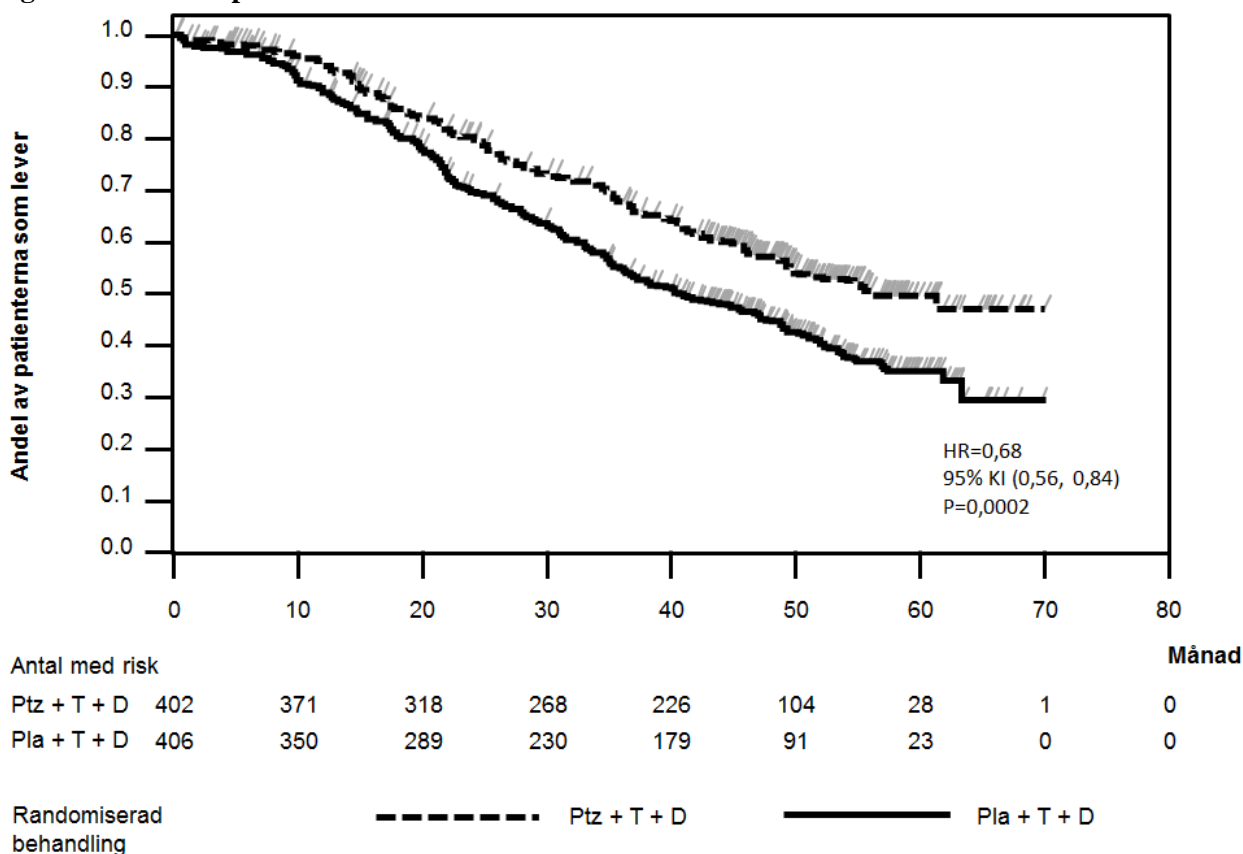
Figur 2 IRF-bedömd progressionsfri överlevnad uppdelad på patient-subgrupper



Den event-drivna slutliga analysen av överlevnad utfördes när 389 patienter avlidit (221 i den placebobebehandlade gruppen och 168 i den pertuzumab-behandlade gruppen). Den statistiskt signifikanta överlevnadsfördelen för den pertuzumab-behandlade gruppen, tidigare observerad vid en interimanalys av överlevnad (utförd ett år efter primäranalysen), var bibehållen (HR = 0,68; p = 0,0002 log-ranktest). Mediantiden till död var 40,8 månader i den placebobebehandlade gruppen och 56,5 månader i den pertuzumab-behandlade gruppen (se tabell 8, figur 3).

En deskriptiv analys av överlevnad utfördes vid studiens slut när 515 patienter avlidit (280 i den placebobebehandlade gruppen och 235 i den pertuzumab-behandlade gruppen). Den visade att den statistiskt signifikanta överlevnadsfördelen för den pertuzumab-behandlade gruppen bibehölls över tid efter en median uppföljningstid på 99 månader (HR = 0,69; p < 0,0001 log-ranktest). (Mediantiden till död var 40,8 månader i den placebobebehandlade gruppen och 57,1 månader i den pertuzumab-behandlade gruppen). Riktmärke för uppskattad överlevnad efter 8 år var 37 % i den pertuzumab-behandlade gruppen och 23 % i den placebobebehandlade gruppen.

Figur 3 Kaplan-Meier-kurva för event-driven överlevnad



HR = Hazard ratio; KI = konfidensintervall; Pla = placebo; Ptz = pertuzumab; T = trastuzumab; D = docetaxel.

Inga signifikanta skillnader mellan de två behandlingsgrupperna sågs i hälsorelaterad livskvalité bedömd via FACT-B TOI-PFB-värden.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Phesgo, för alla grupper av den pediatrika populationen för bröstcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska resultat för det primära effektmåttet för dalkoncentrationen för pertuzumab cykel 7 (C_{trough}) (dvs före dos i cykel 8), visade "non-inferiority" för pertuzumab inom Phesgo (geometriskt medelvärde 88,7 mikrog/ml) jämfört med intravenöst pertuzumab (geometriskt medelvärde 72,4 mikrog/ml) med ett geometriskt medelvärde för kvoten på 1,22 (90 % KI: 1,14-1,31). Den lägre gränsen för det två-sidiga 90 %-iga konfidensintervallet för det geometriska medelvärdet av kvoten av pertuzumab inom Phesgo och intravenöst pertuzumab var 1,14, dvs större än den fördefinierade marginalen på 0,8.

Farmakokinetiska resultat för det sekundära effektmåttet för dalkoncentrationen för trastuzumab cykel 7 (C_{trough}) (dvs före dos i cykel 8), visade "non-inferiority" för trastuzumab inom Phesgo (geometriskt medelvärde 57,5 mikrog/ml) jämfört med intravenöst trastuzumab (geometriskt medelvärde 43,2 mikrog/ml) med ett geometriskt medelvärde för kvoten på 1,33 (90 % KI: 1,24-1,43).

Absorption

Medianvärdet för maximal serumkoncentration (C_{max}) för pertuzumab inom Phesgo var 157 mikrog/ml och tiden för maximal koncentration (T_{max}) var 3,82 dagar. Baserat på populationsfarmakokinetisk analys var den absoluta biotillgängligheten 0,712 och den första ordningens absorptions hastigheten (K_a) var 0,348 (1/dag).

Medianvärdet för C_{max} för trastuzumab inom Phesgo var 114 mikrog/ml och T_{max} var 3,84 dagar. Baserat på populationsfarmakokinetisk analys var den absoluta biotillgängligheten 0,771 och K_a var 0,404 (1/dag).

Distribution

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys var distributionsvolymen för centralt kompartiment (V_c) för pertuzumab inom Phesgo hos en typisk patient 2,77 liter.

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys var V_c för subkutant trastuzumab hos en typisk patient 2,91 liter.

Metabolism

Metabolismen för Phesgo har inte studerats direkt. Antikroppar bryts principiellt ned via katabolism.

Elimination

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys var clearance för pertuzumab inom Phesgo 0,163 l/dag och eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) var ungefär 24,3 dagar.

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys var clearance för trastuzumab inom Phesgo 0,111 l/dag. Trastuzumab uppskattas nå koncentrationer som är <1 mikrog/ml (cirka 3 % av populationspredikterade $C_{min,ss}$, eller ungefär 97 % washout) hos minst 95 % av patienterna 7 månader efter den sista dosen.

Äldre patienter

Inga studier har utförts för att undersöka farmakokinetiken för Phesgo hos äldre patienter.

I populationsfarmakokinetiska analyser av pertuzumab inom Phesgo och intravenöst pertuzumab, tycktes inte ålder ha signifikant påverkan på farmakokinetiken för pertuzumab.

I populationsfarmakokinetiska analyser av subkutant och intravenöst trastuzumab har det visats att ålder inte påverkar dispositionen av trastuzumab.

Nedsatt njurfunktion

Inga studier har utförts för att undersöka farmakokinetiken för Phesgo hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys av pertuzumab inom Phesgo och intravenöst pertuzumab, visades att nedsatt njurfunktion inte påverkar exponeringen av pertuzumab. Däremot var bara begränsade data från patienter med svår njurfunktionsnedsättning inkluderade i populationsfarmakokinetiska analyser.

I populationsfarmakokinetiska analyser av subkutant och intravenöst trastuzumab har det visats att nedsatt njurfunktion inte påverkar dispositionen av trastuzumab.

Nedsatt leverfunktion

Inga formella farmakokinetiska studier har genomförts med patienter med nedsatt leverfunktion. Baserat på populationsfarmakokinetisk analys av pertuzumab inom Phesgo, visades att lindrig leverfunktionsnedsättning inte påverkar exponeringen av pertuzumab. Dock var endast begränsade data från patienter med lindrig leverfunktionsnedsättning inkluderade i de populationsfarmakokinetiska analyserna. IgG1-molekyler som pertuzumab och trastuzumab kataboliserar av vitt distribuerade proteolytiska enzymer som inte begränsas till hepatisk vävnad. Därför är det inte troligt att förändringar i leverfunktionen påverkar eliminationen av pertuzumab och trastuzumab.

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga dedikerade studier har utförts med kombinationen av subkutan pertuzumab, trastuzumab och vorhyaluronidas alfa.

Pertuzumab

Inga särskilda fertilitetsstudier på djur har genomförts för att utvärdera pertuzumabs effekt. Ingen definitiv konklusion om skadliga effekter på de manliga reproduktionsorganen har kunnat göras i en toxicitetsstudie med upprepad dosering hos cynomolgusapor.

Reproduktionstoxikologiska studier har genomförts på dräktiga cynomolgusapor (dräktighetsdag 19 till 50) med initiala doser på 30 till 150 mg/kg följt av doser på 10 till 100 mg/kg varannan vecka. Dessa dosnivåer resulterade i kliniskt relevanta exponeringar som var 2,5 till 20 gånger högre än rekommenderad subkutan dos för människa, baserat på C_{max} . Intravenös administrering av pertuzumab från dräktighetsdag 19 till 50 (perioden för organogenesen) var embryotoxisk, med dosberoende ökning av embryo-/fosterdöd mellan dräktighetsdag 25 till 70. Incidensen för förlust av embryo/foster var 33, 50 och 85 % hos dräktiga aphonor behandlade med pertuzumab-doser om 10, 30 och 100 mg/kg varannan vecka (4-35 gånger större än rekommenderad dos för människa, baserat på C_{max}). Vid kejsarsnitt på dräktighetsdag 100 identifierades följande i alla pertuzumab-dos-grupperna: oligohydramnios, minskade relativa lung- och njurvikter samt belägg för renal hypoplasi (vid mikroskopanalys) förenligt med försenad njurutveckling. Dessutom, förenligt med begränsningar i fostertillväxt, noterades sekundärt till oligohydramnios, lung-hypoplasi (1 av 6 i gruppen 30 mg/kg och 1 av 2 i gruppen 100 mg/kg), ventrikulär septumdefekt (1 av 6 i gruppen 30 mg/kg), tunn kammarvägg (1 av 2 i gruppen 100 mg/kg) och mindre defekter i skelettet (externa - 3 av 6 i gruppen 30 mg/kg). Pertuzumab-exponering rapporterades hos avkomma från alla behandlingsgrupper, vid nivåer på 29 % till 40 % av serumnivåer hos modern vid dräktighetsdag 100.

Subkutan administrering av pertuzumab (250 mg/kg/vecka under 4 veckor) och intravenös administrering av pertuzumab en gång i veckan med doser upp till 150 mg/kg/vecka tolererades väl hos cynomolgus-apor, förutom uppkomst av diarré. Med intravenösa pertuzumabdoser på 15 mg/kg och högre noterades intermittent lindrig behandlingsrelaterad diarré. I en undergrupp av apor resulterade kronisk dosering (26 vecko-doser) i episoder av allvarlig sekretorisk diarré. Diarrén behandlades (med undantag för dödshjälp till ett djur, 50 mg/kg/dos) med symtomlindring inklusive intravenös vätskesättningsbehandling.

Trastuzumab

Reproduktionsstudier har utförts på cynomolgusapor via intravenös administrering av doser upp till 16 gånger den humana underhållsdosen av trastuzumab i Phesgo (600 mg-formuleringen). Inga tecken på nedsatt fertilitet eller fosterskada har noterats. Transport av trastuzumab över till placentan har observerats under tidig (dag 20-50 av gestation) och sen (dag 120-150 av gestation) period av fosterutveckling.

Det fanns inga tecken på vare sig akuttoxicitet eller toxicitet efter upprepad dosering i studier på upp till 6 månader. Inte heller sågs några belägg för reproduktionstoxicitet vad gäller teratogenicitet, kvinnlig fertilitet eller sen graviditetstoxicitet/placenta-överföring. Trastuzumab är inte genotoxiskt. I en studie med trehalos, som är ett betydande hjälpämne i läkemedlet, visades ingen toxicitet.

Inga långtidsstudier på djur har utförts med trastuzumab för att fastställa möjlig karcinogenicitet eller påverkan på manlig fertilitet.

En studie har utförts med digivande cynomolgusapor som fått intravenösa trastuzumabdoser upp till 16 gånger den humana underhållsdosen om 600 mg trastuzumab i Phesgo-formuleringen. Studien visade att trastuzumab utsöndras i bröstmjölk *post partum*. Exponeringen för trastuzumab *in utero* och förekomsten av trastuzumab i serum hos nyfödda apor associerades inte med några skadliga effekter avseende deras tillväxt eller utveckling från födseln till 1 månads ålder.

Hyaluronidas

Hyaluronidas finns i de flesta vävnader i människokroppen. Prekliniska data för rekombinant humant hyaluronidas visar ingen särskild risk för människa, baserat på gängse toxikologiska studier med upprepad dosering inklusive säkerhetsfarmakologiska mått. Reproduktionstoxikologiska studier med vorhyaluronidas alfa visade toxicitet på embryon/foster hos möss vid hög systemexponering, men uppvisade ingen teratogen risk.

En singeldos-studie på kaniner och en 13-veckors toxicitetsstudie med upprepad dosering på cynomolgusapor genomfördes med trastuzumab i subkutan formulering. Kaninstudien utformades för att specifikt undersöka lokala toleransaspekter. 13-veckorsstudien utformades för att bekräfta att subkutan administreringsväg, och användningen av hjälpämnet vorhyaluronidas alfa, inte hade någon effekt på trastuzumabs säkerhet. Trastuzumab subkutan formulering tolererades väl både lokalt och systemiskt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Vorhyaluronidas alfa
L-histidin
L-histidinhydrokloridmonohydrat
 α, α -trehalosdihydrat
Sackaros
L-metionin
Polysorbat 20 (E432)
Vatten för injektionsvätskor

6.2. Inkompatibiliteter

Phesgo är en bruksfärdig lösning och får inte spädas eller blandas med några andra läkemedel.

6.3. Hållbarhet

18 månader

Efter att lösningen dragits upp i sprutan (ur injektionsflaskan) är läkemedlet fysikaliskt och kemiskt stabilt i 28 dagar vid 2 °C – 8 °C i skydd från ljus och i 24 timmar (sammanlagd tid i injektionsflaskan och sprutan) vid rumstemperatur (max. 30 °C) i svagt dagsljus.

Eftersom Phesgo inte innehåller något antimikrobiellt konserveringsmedel, ska läkemedlet ur

mikrobiologisk synpunkt användas omedelbart. Om inte användningen sker omedelbart är tillämplad förvaringstid och förvaringsbetingelser före användning användarens ansvar och bör vanligtvis inte vara längre än 24 timmar i 2°C till 8°C, såvida inte förberedelserna av sprutan gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3 och 6.6.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Phesgo 600 mg/600 mg injektionsvätska, lösning

Förpackning med en 15 ml injektionsflaska av typ I borosilikatglas med fluororessin-laminerad gummiprop, innehållande 10 ml lösning med 600 mg pertuzumab och 600 mg trastuzumab. Proppen är förseglad med aluminium och täckt med ett orange snäpplock av plast.

Phesgo 1200 mg/600 mg injektionsvätska, lösning

Förpackning med en 20 ml injektionsflaska av typ I borosilikatglas med fluororessin-laminerad gummiprop, innehållande 15 ml lösning med 1200 mg pertuzumab och 600 mg trastuzumab. Proppen är förseglad med aluminium och täckt med ett grönt snäpplock av plast.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Phesgo skall inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgningar före administrering. Om partiklar eller missfärgning observeras, ska injektionsflaskan kasseras enligt gällande anvisningar.

Injektionsflaskan får inte skakas.

En spruta, en överföringsnål och en injektionsnål behövs för att dra upp Phesgo-lösning från injektionsflaskan och injicera det subkutant. Phesgo kan injiceras med hypodermiska injektionsnålar med dimension (gauge) mellan 25G-27G och längd mellan 3/8"(10 mm)-5/8"(16 mm). Phesgo är kompatibel med rostfritt stål, polypropylen, polykarbonat, polyetylen, polyuretan, polyvinylklorid och fluorinerad etylenpolypropylen.

Eftersom Phesgo inte innehåller något antimikrobiellt konserveringsmedel, ska läkemedlet ur mikrobiologisk synpunkt användas omedelbart. Om det inte används omedelbart ska beredning ske under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Efter överföring av lösningen till sprutan, är det rekommenderat att byta ut överföringsnålen mot en prop för att undvika uttorkning av lösningen i sprutan och för att inte riskera kvaliteten på läkemedlet. Märk sprutan med den avtagbara etiketten. En hypoderm injektionsnål måste fästas i sprutan omedelbart före administrering, följt av volymjustering till 15 ml om Phesgo 1200 mg/600 mg används eller 10 ml om Phesgo 600 mg/600 mg används.

Phesgo är endast avsett för engångsanvändning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 21 december 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu><, och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DE AKTIVA SUBSTANSERNA AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiva substanser av biologiskt ursprung

Pertuzumab

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

Trastuzumab

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Tyskland

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Phesgo 600 mg/600 mg injektionsvätska, lösning

pertuzumab/trastuzumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 600 mg pertuzumab och 600 mg trastuzumab i 10 ml lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Vorhyaluronidas alfa

L-histidin

L-histidinhydrokloridmonohydrat

α,α -trehalosdihydrat

sackaros

polysorbat 20

L-metionin

vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

10 ml = 600 mg/600 mg

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för subkutan användning

Får ej skakas

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1497/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC {nummer}

SN {nummer}

NN {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Phesgo 600 mg/600 mg injektionsvätska

pertuzumab/trastuzumab

Endast för subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Endast för subkutan injektion

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

10 ml = 600 mg/600 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Phesgo 1200 mg/600 mg injektionsvätska, lösning

pertuzumab/trastuzumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 1200 mg pertuzumab och 600 mg trastuzumab i 15 ml lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Vorhyaluronidas alfa

L-histidin

L-histidinhydrokloridmonohydrat

α,α -trehalosdihydrat

sackaros

polysorbat 20

L-metionin

vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

15 ml = 1200 mg/600 mg

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för subkutan användning

Får ej skakas

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1497/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC {nummer}

SN {nummer}

NN {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Phesgo 1200 mg/600 mg injektionsvätska

pertuzumab/trastuzumab

Endast för subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Endast för subkutan injektion

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

15 ml = 1200 mg/600 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Phesgo 600 mg/600 mg injektionsvätska, lösning
Phesgo 1200 mg/600 mg injektionsvätska, lösning
pertuzumab/trastuzumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Phesgo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Phesgo
3. Hur du får Phesgo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Phesgo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Phesgo är och vad det används för

Phesgo är ett cancerläkemedel som innehåller två aktiva substanser: pertuzumab och trastuzumab.

- Pertuzumab och trastuzumab är monoklonala antikroppar. De är utvecklade för att fästa på en specifik plats på cellerna, kallad "human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2" (HER2).
- HER2 finns i stora mängder på ytan av vissa cancerceller och stimulerar cellernas tillväxt.
- Genom att fästa på HER2 på cancercellerna kan pertuzumab och trastuzumab göra deras tillväxt långsammare eller döda dem.

Phesgo finns tillgängligt i två olika styrkor. Se avsnitt 6 för ytterligare information.

Phesgo används för att behandla vuxna patienter med bröstcancer som är av typen HER2-positiv – din läkare kommer att undersöka dig för detta. Läkemedlet kan användas då:

- canceren har spridit sig till andra delar av kroppen såsom lungor och lever (metastaserad) eller canceren har kommit tillbaka i bröstet och området runt bröstet men kan inte opereras bort
- och ingen behandling med cancerläkemedel (kemoterapi) eller andra läkemedel som är utformade för att fästa på HER2 har givits.
- canceren har inte spridit sig till andra delar av kroppen och behandlingen ska ges antingen före kirurgi (neoadjuvant behandling) eller efter kirurgi (adjuvant behandling).

Som en del av din behandling med Phesgo kommer du också få andra läkemedel som kallas kemoterapi. Information om dessa läkemedel finns i separata bipacksedlar. Fråga din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om information om dessa andra läkemedel.

2. Vad du behöver veta innan du får Phesgo

Du ska inte få Phesgo:

- om du är allergisk mot pertuzumab, trastuzumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om du är osäker, rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får Phesgo.

Varningar och försiktighet

Hjärtproblem

Behandling med Phesgo kan påverka hjärtat. Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Phesgo om:

- du tidigare haft hjärtproblem (såsom hjärtsvikt, behandling för allvarlig oregelbunden hjärtrytm, okontrollerat högt blodtryck, nyligen genomgången hjärtinfarkt). Din läkare kommer att kontrollera att ditt hjärta fungerar som det ska före och under behandlingen med Phesgo.
- du haft hjärtproblem i samband med tidigare behandling med något läkemedel som innehåller trastuzumab.
- du tidigare behandlats med kemoterapi från gruppen av cancerläkemedel som kallas antracykliner, såsom doxorubicin eller epirubicin – dessa läkemedel kan skada hjärtmuskeln och öka risken för hjärtproblem vid behandling med Phesgo.
- du tidigare fått strålning mot bröstområdet, eftersom det kan öka risken för hjärtproblem.

Om något av ovanstående stämmer in på dig (eller om du är osäker), tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Phesgo. Se avsnitt 4 "Allvarliga biverkningar" för mer information gällande tecken på hjärtproblem.

Injektionsreaktioner

Injektionsreaktioner kan uppstå. De är allergiska reaktioner och kan vara allvarliga.

Om du får någon allvarlig reaktion kan din läkare eventuellt avbryta behandlingen med Phesgo. Se avsnitt 4 "Allvarliga biverkningar" för mer information gällande injektionsreaktioner som kan uppstå under injektionen eller därefter.

Din läkare eller sjuksköterska kommer att observera dig och kontrollera om du får några biverkningar under injektionen och:

- under ytterligare 30 minuter efter den första injektionen med Phesgo.
- under ytterligare 15 minuter efter de påföljande injektionerna med Phesgo

Om du får någon allvarlig reaktion kan din läkare eventuellt avbryta behandlingen med Phesgo.

Lågt antal vita blodkroppar och feber (Febril neutropeni)

När Phesgo ges tillsammans med kemoterapi kan antalet vita blodkroppar minska och feber kan uppstå. Om du har någon inflammation i matsmältningskanalen (t.ex. sår i munnen eller diarré), kan risken vara större att du får denna biverkning. Om febern kvarstår i flera dagar, kan det vara ett tecken på försämring av ditt tillstånd och du ska kontakta din läkare.

Diarré

Behandling med Phesgo kan orsaka svår diarré. Patienter över 65 år har en högre risk att drabbas av diarré, jämfört med patienter yngre än 65 år. Om du upplever svår diarré under din cancerbehandling, kan din läkare ge dig läkemedel mot diarrén. Din läkare kan också eventuellt avbryta din behandling med Phesgo tills diarrén är under kontroll.

Barn och ungdomar

Phesgo bör inte användas till patienter under 18 år, eftersom det saknas information om behandling av denna åldersgrupp.

Äldre patienter över 65 år

Patienter som är över 65 år får oftare biverkningar som nedsatt aptit, minskat antal röda blodkroppar, viktminskning, trötthet, förlorad eller förändrad smak, svaghet, domningar, stickande eller pirrande känsla (främst i fötter och ben) samt diarré, jämfört med patienter yngre än 65 år.

Andra läkemedel och Phesgo

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

Innan behandlingen börjar måste du tala om för din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är gravid eller ammar, eller om du tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.

Din läkare kommer att prata med dig om fördelarna och nackdelarna, för dig och ditt barn, med att ta Phesgo under graviditet.

- Tala genast om för din läkare om du blir gravid under behandlingen med Phesgo eller under 7 månader efter avslutad behandling. Phesgo kan skada det ofödda barnet. Du bör använda effektiva preventivmedel under behandlingen med Phesgo och under 7 månader efter att behandlingen avslutats.
- Diskutera med din läkare om du kan amma under eller efter behandling med Phesgo.

Körförmåga och användning av maskiner

Phesgo kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Om du får symtom som yrsel, frossa, feber eller någon injektionsreaktion eller allergisk reaktion (som beskrivs i avsnitt 4), ska du inte köra bil eller använda maskiner förrän dessa symtom har försvunnit.

Phesgo innehåller natrium:

Phesgo innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d v s är näst intill natriumfritt.

3. Hur du får Phesgo

Phesgo kommer att ges till dig av en läkare eller sjuksköterska på ett sjukhus eller en mottagning. Phesgo ges som en injektion under huden (subkutan injektion).

- Injektioner kommer att ges var tredje vecka.
- Du kommer att få injektionen först i det ena låret sedan i det andra. Du kommer fortsatt få injektionerna i omväxlande det ena och det andra låret.
- Din läkare eller sjuksköterska kommer se till att varje injektion ges på ett nytt ställe (minst 2,5 cm från ett tidigare injektionsställe) och där huden inte är röd, har blåmärken, är öm eller hård.
- Andra injektionsställen ska användas för andra läkemedel.

Start av behandling (laddningsdos)

- Phesgo 1200 mg/600 mg kommer att ges under din hud under 8 minuter. Din läkare eller sjuksköterska kommer kontrollera om du får biverkningar under injektionen och under 30 minuter efteråt.
- Du kommer också att få kemoterapi.

Efterföljande injektioner (underhållsdoser), som kommer att ges om den första injektionen inte gav allvarliga biverkningar:

- Phesgo 600 mg/600 mg kommer att ges under din hud under 5 minuter. Din läkare eller sjuksköterska kommer kontrollera om du får biverkningar under injektionen och under 15 minuter efteråt.
- Du kommer också att få kemoterapi beroende på läkarens ordination.
- Antalet injektioner du kommer att få beror på:
 - hur du svarar på behandlingen
 - om du får behandling före eller efter kirurgi eller om sjukdomen spridit sig.

För ytterligare information om laddningsdos och underhållsdos, se avsnitt 6.

För ytterligare information om dosering av kemoterapi (vilket också kan ge biverkningar), läs bipacksedeln för dessa läkemedel. Om du har frågor om dem, rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Om du har glömt att använda Phesgo

Om du missat din bokade tid för att få Phesgo ska en ny tid bokas så snart som möjligt. Beroende på hur lång tid som gått mellan två besök, kommer din läkare besluta vilken styrka av Phesgo du ska ges.

Om du slutar att använda Phesgo

Avsluta inte din behandling med detta läkemedel utan att tala med din läkare först. Det är viktigt att du får alla injektioner i behandlingskuren vid rätt tid var tredje vecka. Detta hjälper läkemedlet att fungera så bra som möjligt.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Tala genast om för läkare eller sjuksköterska om du observerar någon av följande biverkningar:

- **Hjärtproblem:** långsammare eller snabbare hjärtrytm än vanligt, eller hjärtflimmer och symtom som hosta, andnöd och svullnad (vätskeansamling) i armar eller ben.
- **Injektionsrelaterade reaktioner:** kan vara milda eller mer allvarliga och kan innefatta illamående, feber, frossa, trötthet, huvudvärk, aptitlöshet, led- och muskelvärk och värmevallningar.
- **Diarré:** kan vara lindrig eller måttlig, men kan också vara mycket svår (vattning avföring 7 eller fler gånger per dag) eller ihållande.
- **Minskat antal vita blodkroppar** (påvisas med blodprov): kan förekomma tillsammans med eller utan feber.
- **Allergiska reaktioner:** svullnad av ansikte och hals/luftvägar, andningssvårigheter; kan vara tecken på allvarlig allergisk reaktion.
- **Tumörlyssyndrom** (ett tillstånd som kan inträffa då cancerceller dör snabbt). Symptomen kan innefatta:
 - problem med njurarna (tecknen innefattar svaghet, andfåddhet, trötthet och förvirring)
 - hjärtproblem (tecknen innefattar hjärtfladder med en snabbare eller långsammare hjärtrytm)
 - kramper, kräkningar eller diarré samt stickningar i munnen, händerna eller fötterna.

Tala genast om för läkare eller sjuksköterska om du observerar något av ovanstående biverkningar.

Övriga biverkningar

Mycket vanliga (fler än 1 av 10 patienter):

- Håravfall
- Hudutslag
- Inflammation i matsmältningskanalen (t.ex. ont i munnen)
- Minskat antal röda blodkroppar (påvisas med blodprov)
- Muskelsvaghet
- Förstoppning
- Ändrad eller förlust av smak
- Sömlöshet
- Känsla av svaghet, domning, pirrande eller stickande känsla, framför allt i fötter och ben
- Näsblod
- Halsbränna
- Torr, kliande eller akneliknande hud
- Smärta vid injektionsstället, hudrodnad och blåmärken vid injektionsstället
- Nagelbesvär, såsom missfärgning liknande vita eller mörka streck eller förändrad nagelfärg
- Halsont, röd, öm eller rinnande näsa, influensaliknande symtom och feber, vilket kan leda till infektion i öron, näsa eller hals
- Ökad tårproduktion
- Värk i kroppen, armar, ben och mage

Vanliga biverkningar (upp till 1 av 10 patienter):

- Känsla av domningar, stickningar eller pirningar i händerna
- Skarp stickande, bultande, isande eller brännande smärta
- Smärtkänslor för något som inte ska vara smärtsamt, såsom lätt beröring
- Minskad förmåga att känna temperaturförändringar
- Försämrad balans eller koordination
- Inflammation i nagelbädden där nagel och hud möts
- Tillstånd där hjärtats vänstra del inte fungerar ordentligt, med eller utan symtom

Mindre vanliga (upp till 1 av 100 patienter):

- Bröstsymtom såsom torrhosta eller andnöd (möjliga symtom på interstitiell lungsjukdom, ett tillstånd med vävnadsskador runt luftsäckarna i lungorna)
- Vätska runt lungorna som orsakar svårigheter att andas

Om du får någon av biverkningarna ovan, tala med läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

Om du får några av ovanstående symtom efter att behandling med Phesgo har avslutats, ska du kontakta läkare omedelbart. Tala om att du tidigare behandlats med Phesgo.

Några av biverkningarna kan bero på din bröstcancer. Om du får Phesgo samtidigt med kemoterapi, kan några av biverkningarna orsakas av de andra medicinerna.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).* Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Phesgo ska förvaras

Phesgo kommer att förvaras av sjukvårdspersonal på sjukhuset eller kliniken. Läkemedlet skall förvaras enligt följande:

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

- Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg. dat och på injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).
- Får ej frysas.
- Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
- Då injektionsflaskan öppnats ska lösningen användas omedelbart. Läkemedlet ska inte användas om lösningen innehåller synliga partiklar eller om färgen är felaktig (se avsnitt 6).
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad Phesgo innehåller

De aktiva substanserna är pertuzumab och trastuzumab.

- **Underhållsdos:** En injektionsflaska à 10 ml lösning innehåller 600 mg pertuzumab och 600 mg trastuzumab. Varje ml innehåller 60 mg pertuzumab och 60 mg trastuzumab.
- **Laddningsdos:** En injektionsflaska à 15 ml lösning innehåller 1200 mg pertuzumab och 600 mg trastuzumab. Varje ml innehåller 80 mg pertuzumab och 40 mg trastuzumab.

Övriga innehållsämnen är vorhyaluronidas alfa, L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, α, α -trehalosdihydrat, sackaros, L-metionin, polysorbat 20 och vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 ”Phesgo innehåller natrium”).

Phesgos utseende och förpackningsstorlekar

Phesgo är en lösning för injektion. Den är en klar till svagt opalskimrande, färglös till svagt brun lösning som tillhandahålls i injektionsflaskor av glas. Varje förpackning innehåller en injektionsflaska med antingen 10 ml eller 15 ml lösning.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning, om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See United Kingdom)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

Frankrike

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Irland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast <{månad ÅÅÅÅ}>.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>, och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.