

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Perjeta 420 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass med 14 ml konsentrat inneholder 420 mg pertuzumab i en konsentrasjon på 30 mg/ml. Etter fortykning, inneholder én ml av oppløsningen ca. 3,02 mg pertuzumab for startdosen og ca. 1,59 mg pertuzumab for vedlikeholdsdosen (se pkt. 6.6).

Pertuzumab er et humanisert IgG1 monoklonalt antistoff produsert av mammalske celler (ovarieceller fra kinesisk hamster) ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.  
Klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul væske.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

#### Tidlig brystkreft

Perjeta er indisert til bruk i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi ved

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

#### Metastatisk brystkreft

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

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Perjeta bør bare igangsettes av lege med erfaring fra behandling med legemidler mot kreft. Perjeta bør administreres av helsepersonell som er forberedt på å håndtere anafylaksi og gjenopplivingsutstyr bør være tilgjengelig.

#### Dosering

Pasienter behandlet med Perjeta må ha HER2-positiv tumorstatus, definert som en skår på 3+ ved immunhistokjemi (IHC) og/eller en ratio på  $\geq 2,0$  ved *in situ* hybridisering (ISH), fastslått med en validert test. For å sikre nøyaktige og reproducerbare resultater, må testingen utføres ved et spesialisert laboratorium, som kan sikre validering av testprosedyrene. For fullstendig prosedyre for utførelse av analyse og fortolkning, se pakningsvedlegg for validerte HER2-tester.

Anbefalt startdose med pertuzumab er 840 mg administrert som en 60 minutters intravenøs infusjon, deretter etterfulgt hver tredje uke av en vedlikeholdsdose på 420 mg administrert over en periode på 30 til 60 minutter. En observasjonsperiode på 30-60 minutter anbefales etter avslutning av hver

infusjon. Observasjonsperioden bør fullføres før eventuell påfølgende infusjon med trastuzumab eller kjemoterapi (se pkt. 4.4).

Perjeta og trastuzumab bør administreres sekvensielt og skal ikke blandes i samme infusjonspose. Perjeta og trastuzumab kan gis i hvilken som helst rekkefølge. Ved administrering av trastuzumab sammen med Perjeta, er det anbefalt å følge en 3-ukersplan med enten:

- intravenøs infusjon med en startdose av trastuzumab på 8 mg/kg kroppsvekt, deretter etterfulgt hver tredje uke av en vedlikeholdsdose på 6 mg/kg kroppsvekt
- en fast subkutan dose med trastuzumab injeksjon (600 mg) hver tredje uke uavhengig av pasientens kroppsvekt.

Hos pasienter som får et taksan bør Perjeta og trastuzumab administreres før taksanet.

Ved administrering av docetaxel sammen med Perjeta, kan startdosen med docetaxel være 75 mg/m<sup>2</sup>, for deretter å trappes opp til 100 mg/m<sup>2</sup>, avhengig av det valgte doseringsregimet og toleransen av startdosen. Alternativt kan docetaxel gis som 100 mg/m<sup>2</sup> hver tredje uke fra starten, igjen avhengig av det valgte doseringsregimet. Dersom et karboplatin-basert regime benyttes, er anbefalt dose med docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (uten doseøkning). Ved administrering av paklitaxel sammen med Perjeta i adjuvant setting, er anbefalt dose med paklitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> én gang hver uke i 12 ukentlige sykluser.

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

#### *Metastatisk brystkreft*

Perjeta bør administreres i kombinasjon med trastuzumab og docetaxel. Behandling med Perjeta og trastuzumab kan fortsette til sykdomsprogresjon eller uhåndterbar toksisitet selv om behandling med docetaxel er avsluttet.

#### *Tidlig brystkreft*

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

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

#### *Forsinket eller uteglemt dose*

For anbefalinger vedrørende forsinkede eller uteglemt dose, se tabell 1 nedenfor.

**Tabell 1    Anbefalinger ved forsinkede eller uteglemte doser**

Tid mellom to sekvensielle infusjoner	Perjeta	trastuzumab	
		Intravenøs	Subkutan
< 6 uker	Dosen med 420 mg pertuzumab administreres så snart som mulig. Ikke vent til den neste planlagte dosen. Gå deretter tilbake til den opprinnelige tidsplanen.	Dosen med 6 mg/kg trastuzumab intravenøst administreres så snart som mulig. Ikke vent til den neste planlagte dosen. Gå deretter tilbake til den opprinnelige tidsplanen.	Den faste dosen med 600 mg trastuzumab subkutan bør administreres så snart som mulig. Ikke vent til den neste planlagte dosen.
≥ 6 uker	Startdosen med 840 mg pertuzumab bør administreres igjen som en 60-minutters infusjon, etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 420 mg administrert intravenøst hver tredje uke.	Startdosen med 8 mg/kg trastuzumab intravenøst bør administreres igjen over omtrent 90 minutter, etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 6 mg/kg administrert intravenøst hver tredje uke.	

*Dosemodifikasjon*

Dosereduksjon er ikke anbefalt for Perjeta eller trastuzumab. For detaljer vedrørende trastuzumab, se preparatomtale (SmPC).

Pasienter kan fortsette behandling i perioder med reversibel, kjemoterapi-indusert myelosuppresjon, men de bør kontrolleres nøye for nøytropene komplikasjoner i denne tiden. For dosemodifikasjoner av docetaxel og annen kjemoterapi, se relevant SmPC.

Hvis behandling med trastuzumab seponeres, bør behandling med Perjeta seponeres.

*Venstre ventrikkel dysfunksjon*

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

Pasienter med metastatisk brystkreft

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

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

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

## Pasienter med tidlig brystkreft

Pasienter bør ha en LVEF på  $\geq 55$  % før behandling ( $\geq 50$  % etter fullføring av antracyklin-komponenten av kjemoterapi, dersom dette gis). Perjeta og trastuzumab bør holdes tilbake i minst 3 uker ved:

- en reduksjon i LVEF til lavere enn 50 % assosiert med et fall på  $\geq 10$  %-poeng under verdiene før behandling

Perjeta og trastuzumab kan gjenopptas hvis LVEF er gjenopprettet til  $\geq 50$  % eller til en differanse på  $< 10$  % poeng under verdiene før behandling.

### *Eldre pasienter*

Det ble ikke observert noen generelle forskjeller i effekt av Perjeta hos pasienter  $\geq 65$  år og  $< 65$  år. Ingen dosejustering er nødvendig for eldre  $\geq 65$  år. Begrensede data er tilgjengelig for pasienter  $> 75$  år. Se pkt. 4.8 for evaluering av sikkerhet av Perjeta hos eldre pasienter.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det er ikke behov for dosejustering av pertuzumab hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Ingen doseanbefalinger kan gis til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, fordi begrensede farmakokinetiske data er tilgjengelig (se pkt. 5.2).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Sikkerhet og effekt av Perjeta er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Ingen spesielle doseringsanbefalinger kan gis.

### *Pediatrik populasjon*

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

## Administrasjonsmåte

Perjeta administreres som en intravenøs infusjon. Det skal ikke administreres som intravenøs støtdose eller bolus. For instruksjoner om fortykning av Perjeta før administrering, se pkt. 6.2 og 6.6.

For startdosen er det anbefalt en infusjonsperiode på 60 minutter. Dersom startdosen tolereres godt, kan de etterfølgende infusjonene administreres over en periode på 30 minutter til 60 minutter (se pkt. 4.4).

### *Infusjonsreaksjoner*

Infusjonshastigheten kan reduseres eller infusjonen avbrytes hvis pasienten utvikler infusjonsreaksjoner (se pkt. 4.8). Infusjonen kan gjenopptas når symptomene opphører. Behandling med oksygen, beta-agonister, antihistaminer, hurtig i.v. væsketilførsel og antipyretika kan også bidra til å dempe symptomer.

### *Hypersensitivitetsreaksjoner/anafylaksi*

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

### 4.3 Kontraindikasjoner

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

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Sporbarhet

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

#### Venstre ventrikkel dysfunksjon (inkludert kongestiv hjertesvikt)

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

Bruk av Perjeta er ikke undersøkt hos pasienter med; en LVEF verdi < 50 % før oppstart av behandlingen; tidligere hjertesvikt (CHF) i sykehistorien; fall i LVEF til < 50 % ved tidligere adjuvantbehandling med trastuzumab; eller tilstander som kan svekke venstre ventrikkel funksjon, slik som dårlig kontrollert hypertensjon, nylig hjerteinfarkt, alvorlig hjerterytmie som krever behandling eller tidligere kumulativ eksponering for antracykliner til > 360 mg/m<sup>2</sup> doksorubicin eller ekvivalente doser av andre antracykliner.

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

Hjertorisiko skal vurderes nøye og balanseres mot det medisinske behovet til den enkelte pasient før bruk av Perjeta med et antracyklin. Basert på de farmakologiske virkningene av HER2-rettede legemidler og antracykliner kan det forventes at risikoen for hjertetoksisitet er høyere ved samtidig bruk av Perjeta og antracykliner enn ved sekvensiell bruk.

Sekvensiell bruk av Perjeta (i kombinasjon med trastuzumab og et taksan) er undersøkt etter epirubicin- eller doksorubicin-komponenten i mange antracyklin-baserte behandlingsregimer i APHINITY- og BERENICE-studiene. Begrensede sikkerhetsdata er imidlertid tilgjengelig vedrørende samtidig bruk av Perjeta og et antracyklin. I TRYPHAENA-studien ble Perjeta gitt samtidig med epirubicin, som del av FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyklofosfamid)-regimet (se pkt. 4.8 og 5.1). Kun kjemoterapi-naive pasienter ble behandlet og de fikk lave kumulative doser med epirubicin (opptil 300 mg/m<sup>2</sup>). I denne studien var hjertesikkerhet lik den som ble observert hos pasienter som fikk samme behandlingsregime, men med Perjeta administrert sekvensielt (etter FEC-kjemoterapi).

#### Infusjonsreaksjoner

Perjeta har blitt forbundet med infusjonsreaksjoner, inkludert hendelser med fatalt utfall (se pkt. 4.8). Det anbefales at pasienten observeres nøye under og i 60 minutter etter den første infusjonen og under og i 30-60 minutter etter senere infusjoner med Perjeta. Dersom en signifikant infusjonsreaksjon oppstår, skal infusjonshastigheten reduseres eller infusjonen opphøre og egnet medisinsk behandling skal gis. Pasienten skal vurderes og nøye overvåkes inntil alle observerte tegn og symptomer opphører. For pasienter med alvorlige infusjonsreaksjoner bør permanent seponering vurderes. Den kliniske vurderingen bør baseres på alvorlighetsgraden av tidligere reaksjon og responsen på behandling gitt mot bivirkningen (se pkt. 4.2).

### Hypersensitivitetsreaksjoner/anafylaksi

Pasienter bør overvåkes nøye for overfølsomhetsreaksjoner. Alvorlig overfølsomhet, inklusiv anafylaksi og hendelser med fatalt utfall, har blitt observert med Perjeta (se pkt. 4.8). Legemidler til behandling av slike reaksjoner og medisinsk nødutstyr bør være tilgjengelig for øyeblikkelig bruk. Perjeta må seponeres permanent ved overfølsomhetsreaksjoner av NCI-CTCAE grad 4 (anafylaksi), bronkospasme eller akutt lungesviktsyndrom (se pkt. 4.2).

### Febril nøytropeni

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

### Diaré

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

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

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

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Prevensjon

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandling med Perjeta og i 6 måneder etter den siste dosen med pertuzumab.

### Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av pertuzumab hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Perjeta er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

### Amming

Da humant IgG utskilles i morsmelk hos mennesker og potensialet for absorpsjon og skade på spedbarnet er ukjent, må en beslutning tas om ammingen skal opphøre eller om behandlingen skal avsluttes, basert på en avveining mellom fordelene ved amming for barnet og fordelene ved Perjeta-behandling for moren (se pkt. 5.2).

### Fertilitet

Det er ikke utført spesifikke dyrestudier for å undersøke om pertuzumab har noen effekt på fertiliteten. I toksisitetstudier med gjentatt dosering hos cynomolgus-aper kunne ingen sikre konklusjoner trekkes vedrørende innvirkning på mannlige reproduksjonsorganer. Ingen bivirkninger ble observert hos seksuelt modne hunndyr av cynomolgus-aper som var eksponert for pertuzumab (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Basert på rapporterte bivirkninger, har Perjeta liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Svimmelhet kan forekomme under behandling med Perjeta (se pkt. 4.8). Pasienter som opplever infusjonsreaksjoner bør frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner inntil symptomene er borte.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av Perjeta har blitt undersøkt hos mer enn 6000 pasienter i fase I-, II- og III-studier hos pasienter med ulike kreftsykdommer der Perjeta i hovedsak ble brukt i kombinasjon med andre antineoplastiske midler. Studiene omfatter de pivotale studiene CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPHAENA (n=225) og APHINITY (n=4 804) [sammenslått i tabell 2]. Sikkerheten av Perjeta var generelt konsistent på tvers av studiene, selv om forekomsten og de mest vanlige bivirkningene varierte avhengig av om Perjeta ble administrert som monoterapi eller med andre antineoplastiske legemidler.

### Bivirkningstabell

Tabell 2 oppsummerer bivirkningene fra gruppene behandlet med Perjeta i følgende pivotale kliniske studier:

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

I tillegg, er bivirkninger rapportert etter markedsføring inkludert i tabell 2. Ettersom Perjeta ble brukt sammen med trastuzumab og kjemoterapi i disse studiene, er det vanskelig å fastslå årsaksforholdet til en bivirkning av et bestemt legemiddel.

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

Svært vanlige ( $\geq 1/10$ )

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

Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ )

Sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ )

Svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ )

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

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

De vanligste bivirkningene ( $\geq 30\%$ ) fra disse sammenslåtte dataene var diaré, alopeci, kvalme, fatigue, nøytropeni og oppkast. De vanligste bivirkningene med NCI-CTCAE grad 3-4 ( $\geq 10\%$ ) var nøytropeni og febril nøytropeni.



**Tabell 2 Oppsummering av bivirkninger hos pasienter behandlet med Perjeta i kliniske studier<sup>^</sup>, og etter markedsføring<sup>†</sup>**

<b>Organklassesytem</b>	<b><u>Svært vanlige</u></b>	<b><u>Vanlige</u></b>	<b><u>Mindre vanlige</u></b>	<b><u>Sjeldne</u></b>
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Nasofaryngitt	Paronyki Øvre luftveisinfeksjon		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Febril nøytropeni* Nøytropeni Leukopeni Anemi			
Forstyrrelser i immunsystemet	Infusjonsreaksjon <sup>oo</sup> , *	Overfølsomhet <sup>o</sup> , * Legemiddel- overfølsomhet <sup>o</sup> , *	Anafylaktisk reaksjon <sup>o</sup> , *	Cytokin- frigjørings- syndrom <sup>oo</sup>
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Redusert appetitt			Tumorlyse syndrom <sup>†</sup>
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet			
Nevrologiske sykdommer	Perifer nevropati Hodepine Dysgeusi Perifer sensorisk nevropati Svimmelhet Parestesi			
Øyesykdommer	Økt tåreflom			
Hjertesykdommer		Venstre ventrikkel dysfunksjon**	Kongestiv hjertesvikt**	
Karsykdommer	Hetetokter			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste Epistakse Dyspné		Interstitiell lungesykdom Pleural effusjon	
Gastrointestinale sykdommer	Diaré Oppkast Stomatitt Kvalme Forstoppelse Dyspepsi Abdominalsmerte			
Hud- og underhudssykdommer	Håravfall Utslett Negleforstyrrelser Kløe Tørr hud			

<b>Organklassesystem</b>	<b><i>Svært vanlige</i></b>	<b><i>Vanlige</i></b>	<b><i>Mindre vanlige</i></b>	<b><i>Sjeldne</i></b>
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi Artralgi Smerter i ekstremitet			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Slimhinnebetennelse Perifert ødem Fever Fatigue Asteni	Frysninger Smerter Ødem		

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

\* Bivirkninger med dødelig utfall har blitt rapportert.

\*\* Gjennom hele behandlingstiden i alle 4 studier. Forekomsten av venstre ventrikkel dysfunksjon og kongestiv hjertes vikt reflekterer de MedDRA-foretrukne betegnelser rapportert i de enkelte studiene.

° Hypersensitivitet/anafylaktisk reaksjon er basert på en gruppe av betingelser.

°° Infusjonsreaksjon inkluderer en rekke ulike betingelser innen en tidsramme, se "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" under.

† Bivirkninger rapportert etter markedsføring

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Venstre ventrikkel dysfunksjon (LVD)*

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

I den neoadjuvante NEOSPHERE-studien, der pasienter fikk 4 sykluser med Perjeta som neoadjuvant behandling, var forekomsten av LVD (under hele behandlingsperioden) høyere i gruppen som ble behandlet med Perjeta, trastuzumab og docetaxel (7,5 %) sammenlignet med gruppen som ble behandlet med trastuzumab og docetaxel (1,9 %). Det var ett tilfelle av symptomatisk LVD i gruppen behandlet med Perjeta og trastuzumab. I den neoadjuvante TRYPHAENA-studien var forekomsten av LVD (under hele behandlingsperioden) 8,3 % i gruppen behandlet med Perjeta pluss trastuzumab og FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyklofosamid) etterfulgt av Perjeta pluss trastuzumab og docetaxel, 9,3 % i gruppen behandlet med Perjeta pluss trastuzumab og docetaxel gitt etter FEC og 6,6 % i gruppen behandlet med Perjeta i kombinasjon med TCH (docetaxel, karboplatin and trastuzumab). Forekomsten av symptomatisk LVD (kongestiv hjertesvikt) var 1,3 % i gruppen behandlet med Perjeta pluss trastuzumab og docetaxel gitt etter FEC (ekskludert: en pasient som fikk symptomatisk LVD under behandling med FEC før Perjeta pluss trastuzumab og docetaxel) og også 1,3 % i gruppen behandlet med Perjeta i kombinasjon med TCH. Ingen pasienter i gruppen behandlet med Perjeta pluss trastuzumab og FEC etterfulgt av Perjeta pluss trastuzumab og docetaxel fikk symptomatisk LVD.

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

I APHINITY var forekomsten av symptomatisk hjertesvikt (NYHA-klasse III eller IV) med en reduksjon i LVEF på minst 10 prosentpoeng fra baseline og til  $< 50\%$  på  $< 1\%$  (0,8 % av pasienter behandlet med Perjeta vs. 0,4 % av pasienter behandlet med placebo). Blant pasientene som opplevde symptomatisk hjertesvikt hadde 62,5 % av pasientene behandlet med Perjeta og 66,7 % av pasientene behandlet med placebo restituert (definert som 2 etterfølgende LVEF-målinger over 50 %) ved data cut-off. De fleste hendelsene ble rapportert hos pasienter behandlet med antracyklin. Asymptomatiske eller lett symptomatiske (NYHA-klasse II) reduksjoner i LVEF med minst 10 prosentpoeng fra baseline og til  $< 50\%$  ble rapportert hos 2,7 % av pasientene behandlet med Perjeta og 2,9 % av pasientene behandlet med placebo, hvorav 84,4 % av pasientene behandlet med Perjeta og 87,0 % av pasientene behandlet med placebo hadde restituert ved data cut-off.

#### *Infusjonsreaksjoner*

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

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

I neoadjuvante og adjuvante studier ble Perjeta administrert på samme dag som andre studierelaterte behandlinger i alle sykluser. Infusjonsreaksjoner oppsto hos 18,6-25,0 % av pasientene den første dagen Perjeta ble administrert (i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi). Typen og alvorligheten av hendelsene var i overensstemmelse med de som ble observert i CLEOPATRA, når Perjeta ble gitt på samme dag som trastuzumab og docetaxel, og flesteparten av reaksjonene var av mild eller moderat alvorlighetsgrad.

#### *Hypersensitivitetsreaksjoner/anafylaksi*

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

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

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

### *Febril nøytropeni*

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

I NEOSPHERE-studien fikk 8,4 % av pasientene som mottok neoadjuvant behandling med Perjeta, trastuzumab og docetaxel febril nøytropeni, sammenlignet med 7,5 % av pasientene som ble behandlet med trastuzumab og docetaxel. I TRYPHAENA-studien fikk 17,1 % av pasientene som mottok neoadjuvant behandling med Perjeta + TCH febril nøytropeni, sammenlignet med 9,3 % av pasientene behandlet med Perjeta, trastuzumab og docetaxel etter FEC. Uavhengig av type kjemoterapi var forekomsten av febril nøytropeni høyere hos pasienter som fikk 6 sykluser med Perjeta sammenlignet med de som fikk 3 sykluser i TRYPHAENA-studien. I samsvar med CLEOPATRA-studien var forekomsten av nøytropeni og febril nøytropeni blant asiatiske pasienter høyere i begge de neoadjuvante studiene sammenlignet med andre pasienter. I NEOSPHERE-studien fikk 8,3 % av asiatiske pasienter behandlet neoadjuvant med Perjeta, trastuzumab og docetaxel febril nøytropeni sammenlignet med 4,0 % av asiatiske pasienter som ble behandlet neoadjuvant med trastuzumab og docetaxel.

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

### *Diaré*

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

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

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

### *Utslett*

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

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

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

### *Unormale laboratorieverdier*

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

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

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

### Eldre pasienter

Forekomsten av følgende bivirkninger (alle grader) var minst 5% høyere hos pasienter  $\geq 65$  år sammenlignet med pasienter  $< 65$  år: nedsatt appetitt, anemi, redusert vekt, asteni, dysgeusi, perifer nevropati, hypomagnesemi og diaré. Begrensede data er tilgjengelig for pasienter  $> 75$  år.

### Melding av mistenkte bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

Maksimal tolererbar dose av pertuzumab er ikke fastslått. Enkeldoser over 25 mg/kg (1727 mg) har ikke blitt undersøkt i kliniske studier.

I tilfelle overdosering må pasienten overvåkes nøye for tegn eller symptomer på bivirkninger og egnet symptomatisk behandling må igangsettes.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

#### Virkningsmekanisme

Pertuzumab er et rekombinant humanisert monoklonalt antistoff som binder seg spesifikt til det ekstracellulære dimeriseringsdomenet (subdomene II) på den humane epidermale vekstfaktor-reseptor 2 (HER2). Ved binding blokkeres ligand-avhengig heterodimerisering av HER2 med andre medlemmer av HER-familien, inkludert EGFR, HER3 og HER4, og dette hemmer ligand-initiert intracellulær signaloverføring via to store signalveier: mitogen-aktivert protein (MAP) kinase og fosfoinositid 3-kinase (PI3K). Hemming av disse signalveiene kan resultere i henholdsvis stopp i cellevekst og apoptose. I tillegg fremmer pertuzumab antistoff-mediert cellulær cytotoxicitet (ADCC).

Mens pertuzumab alene hemmer proliferasjon av humane tumorceller, viste kombinasjonen av pertuzumab og trastuzumab signifikant økt antitumor-aktivitet i xenograftmodeller, der tumorcellene har overekspresjon av HER2.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av Perjeta ved HER2-positiv brystkreft er støttet av en randomisert fase III-studie og en enarmet fase II-studie av metastatisk brystkreft, to randomiserte neoadjuvante fase II-studier av tidlig brystkreft (én kontrollert), en ikke-randomisert neoadjuvant fase II-studie og en randomisert fase III-studie i adjuvant setting.

Overekspresjon av HER2 ble bestemt ved et sentralt laboratorium og definert som en skår på 3+ ved IHC eller en ISH-amplifikasjonsratio på  $\geq 2,0$  i studiene beskrevet under.

#### Metastatisk brystkreft

##### *Perjeta i kombinasjon med trastuzumab og docetaxel*

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

Perjeta og trastuzumab ble gitt som standard doser i et regime med administrering hver tredje uke. Pasientene ble behandlet med Perjeta og trastuzumab inntil sykdomsprogresjon, tilbakekalling av samtykke eller uhåndterbar toksisitet. Docetaxel ble gitt i en startdose på 75 mg/m<sup>2</sup> som en intravenøs infusjon hver tredje uke i minst 6 sykluser. Dosen med docetaxel kunne opptrappes til 100 mg/m<sup>2</sup> i henhold til utprøverens vurdering hvis startdosen ble godt tolerert.

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

Omtrent halvparten av pasientene i hver behandlingsgruppe hadde hormonreseptor-positiv sykdom (definert som østrogenreseptor (ER)-positiv og/eller progesteronreseptor (PgR)-positiv) og ca.

halvparten av pasientene i hver behandlingsgruppe hadde tidligere fått adjuvant eller neoadjuvant behandling. De fleste av disse pasientene hadde tidligere fått antracyclinbehandling og 11 % av alle pasientene hadde tidligere fått trastuzumab. Totalt 43 % av pasientene i begge behandlingsgruppene hadde tidligere fått røntgenbehandling. Pasientenes mediane LVEF ved utgangspunktet var 65,0 % (i området 50 % - 88 %) i begge gruppene.

Effektresultatene fra CLEOPATRA-studien er sammenfattet i tabell 3. En statistisk signifikant forbedring i IRF-vurdert PFS ble vist i gruppen behandlet med Perjeta sammenlignet med gruppen behandlet med placebo. Resultatene av utprøver-vurdert PFS var omtrent som observert for IRF-vurdert PFS.

**Tabell 3 Sammen drag av effekt fra CLEOPATRA-studien**

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

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

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

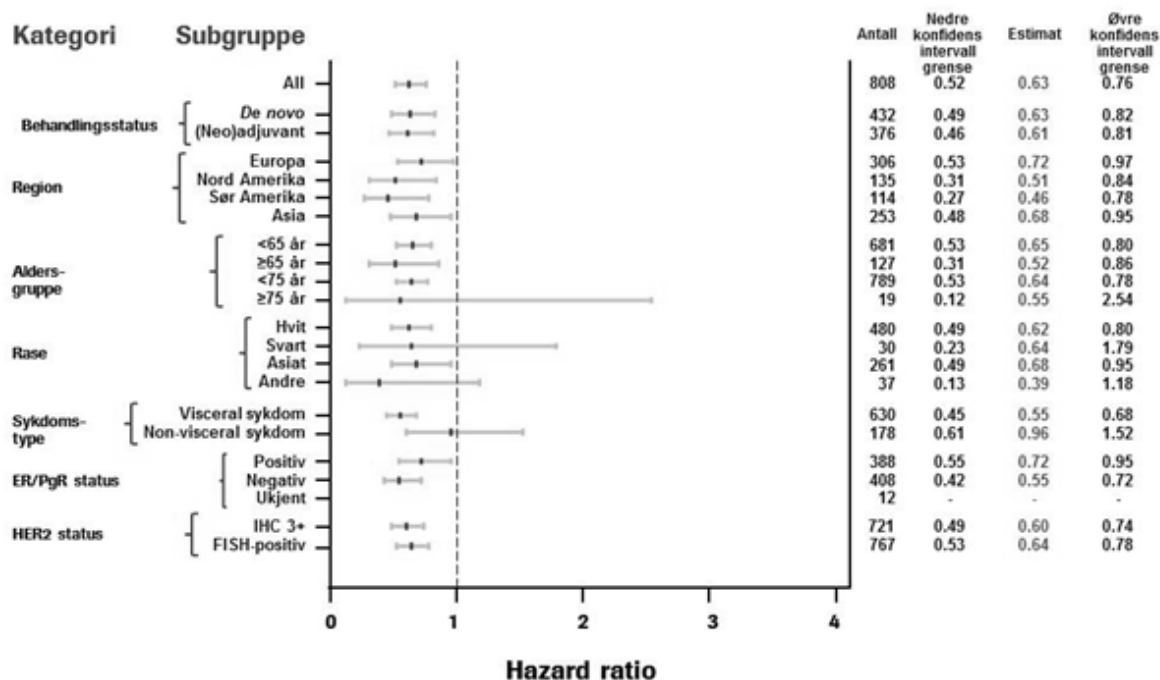
\*\*\* Pasienter med best totalrespons med bekreftet CR eller PR ved RECIST.

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

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

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

**Figur 1 IRF-vurdert PFS av pasient-undergruppe**

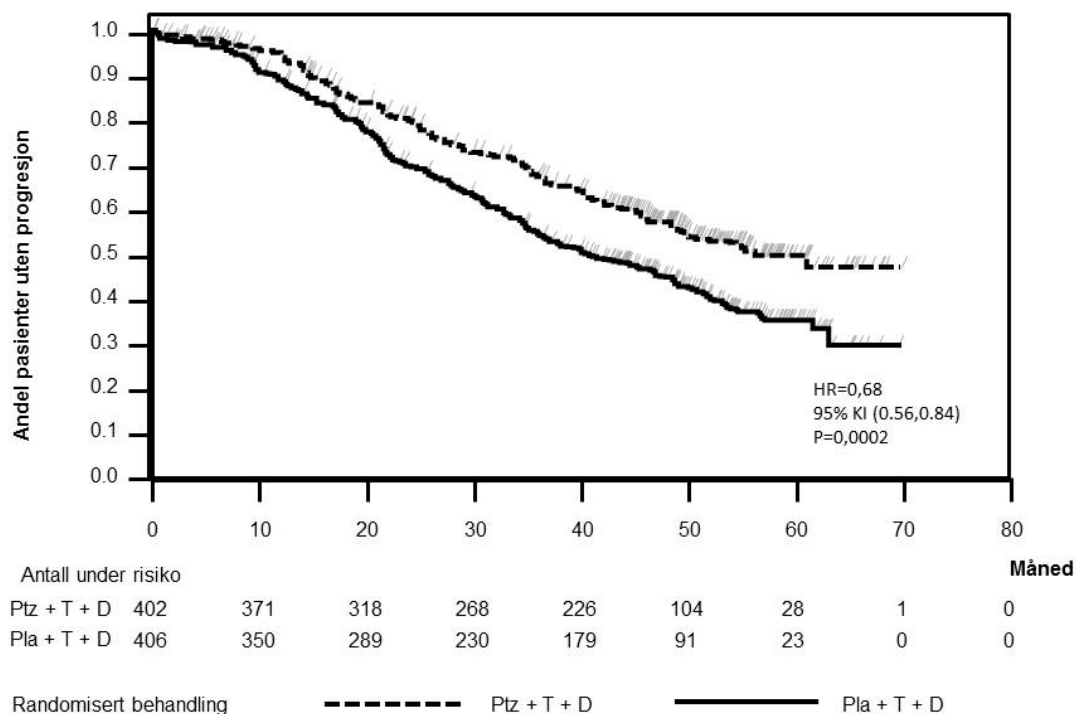


Den hendelsesdrevne, endelige analysen av OS ble utført når 389 pasienter hadde dødd (221 i gruppen behandlet med placebo og 168 i gruppen behandlet med Perjeta). Den statistisk signifikante OS gevinsten i favør av gruppen behandlet med Perjeta, tidligere observert i en interimanalyse av OS (utført ett år etter primæranalysen), ble opprettholdt (HR 0,68, p=0,0002 log-rank test). Median tid til død var 40,8 måneder i gruppen behandlet med placebo og 56,5 måneder i gruppen behandlet med Perjeta (se tabell 3, figur 2).

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



**Figur 2** Kaplan-Meier-kurve for hendelsesdrevet total overlevelse



HR=hasard ratio; KI=konfidens intervall; Pla=placebo, Ptz=pertuzumab (Perjeta); T=trastuzumab (Herceptin); D=docetaxsel

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

#### *Tilleggsinformasjon for støttende klinisk studie*

#### **BO17929** – enarmet studie av metastatisk brystkreft

BO17929 var en ikke-randomisert fase II-studie med pasienter med metastatisk brystkreft med tumorer som hadde progrediert under behandling med trastuzumab.

Behandling med Perjeta og trastuzumab resulterte i en responsrate på 24,2 %, der videre 25,8 % av pasientene opplevde sykdomsstabilisering som varte i minst 6 måneder, noe som indikerte at Perjeta er aktiv etter progresjon på trastuzumab.

#### *Tidlig brystkreft*

#### *Neoadjuvant behandling*

Ved neoadjuvant behandling er lokalavansert og inflammatorisk brystkreft ansett som høy risiko uavhengig av hormonreseptorstatus. Ved brystkreft i tidlig stadium bør tumorstørrelse, grad, hormonreseptorstatus og lymfeknutemetastaser tas med i betraktning ved risikovurderingen.

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

## **NEOSPHERE (WO20697)**

NEOSPHERE er en multinasjonalt, multisenter kontrollert randomisert fase II-studie med Perjeta og ble utført med 417 voksne kvinnelige pasienter med nylig diagnostisert, tidlig inflammatorisk eller lokalavansert HER2-positiv brystkreft (T2-4d; primær tumor > 2 cm i diameter), som ikke tidligere hadde fått trastuzumab, kjemoterapi eller stråleterapi. Pasienter med metastaser, bilateral brystkreft, klinisk viktige kardiale risikofaktorer (se pkt. 4.4) eller LVEF < 55 % ble ikke inkludert. Majoriteten av pasientene var yngre enn 65 år. Pasientene ble randomisert og fikk en av følgende neoadjuvante regimer i 4 sykluser før kirurgi:

- Trastuzumab pluss docetaxsel
- Perjeta pluss trastuzumab og docetaxsel
- Perjeta pluss trastuzumab
- Perjeta pluss docetaxsel

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

Pertuzumab ble gitt intravenøst med en startdose på 840 mg etterfulgt av 420 mg hver tredje uke. Trastuzumab ble gitt intravenøst med en startdose på 8 mg/kg etterfulgt av 6 mg/kg hver tredje uke. Docetaxsel ble gitt intravenøst med en startdose på 75 mg/m<sup>2</sup> etterfulgt av 75 mg/m<sup>2</sup> eller 100 mg/m<sup>2</sup> (hvis tolerert) hver tredje uke. Etter kirurgi fikk alle pasienter 3 sykluser med 5-fluorouracil (600 mg/m<sup>2</sup>), epirubicin (90 mg/m<sup>2</sup>), cyklofosfamid (600 mg/m<sup>2</sup>) (FEC) intravenøst hver tredje uke og trastuzumab intravenøst hver tredje uke for å fullføre 1 år med behandling. Pasienter som bare fikk Perjeta pluss trastuzumab før kirurgi, fikk både FEC og docetaxsel etter kirurgi.

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

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

Effektresultatene er presentert i tabell 4. En statistisk signifikant bedring i pCR-rate (ypT0/is) ble observert hos pasientene som fikk Perjeta pluss trastuzumab og docetaxsel sammenlignet med pasientene som fikk trastuzumab og docetaxsel (45,8 % vs. 29,0 %, p-verdi=0,0141). Det ble observert konsistente resultater uavhengig av definisjonen av pCR. Forskjellen i pCR-rate er antatt å gi utslag i en merkbar klinisk forskjell for det langsiktige utfallet og blir støttet av positive trender i PFS (HR 0,69, 95% KI 0,34, 1.40) and DFS (HR 0,60, 95% KI 0,28, 1,27).

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

### **TRYPHAENA (BO22280)**

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

- 3 sykluser med FEC etterfulgt av 3 sykluser med docetaxsel, gitt samtidig med Perjeta og trastuzumab
- 3 sykluser med FEC alene etterfulgt av 3 sykluser med docetaxsel, gitt samtidig med trastuzumab og Perjeta
- 6 sykluser med TCH i kombinasjon med Perjeta

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

Pertuzumab ble gitt intravenøst med en startdose på 840 mg, etterfulgt av 420 mg hver tredje uke. Trastuzumab ble gitt intravenøst med en startdose på 8 mg/kg etterfulgt av 6 mg/kg hver tredje uke. FEC (5-fluorouracil [500 mg/m<sup>2</sup>], epirubicin [100 mg/m<sup>2</sup>], cyklofosfamid [600 mg/m<sup>2</sup>]) ble gitt intravenøst i tre sykluser hver tredje uke. Docetaxsel ble gitt som en startdose på 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. infusjon hver tredje uke med mulighet for utprøver til å oppskalere til 100 mg/m<sup>2</sup>, hvis dosen var godt tolerert. I gruppen behandlet med Perjeta i kombinasjon med TCH ble docetaxsel gitt intravenøst i en dose på 75 mg/m<sup>2</sup> (ingen doseøkning var tillatt) og karboplatin (AUC 6) ble gitt intravenøst hver tredje uke. Etter kirurgi fikk alle pasientene trastuzumab for å fullføre 1 år med behandling.

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

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

Sammenlignet med publiserte data for liknende regimer uten pertuzumab ble høye pCR-rater observert for alle 3 behandlingsarmer (se tabell 4). Uavhengig av pCR definisjonen som ble benyttet var det godt samsvar mellom resultatene. pCR-raten var lavere i undergruppen av pasienter med hormonreseptor-positiv tumor (i området: 46,2 % til 50,0 %) enn hos pasienter med hormonreseptor-negativ tumor (i området: 65,0 % til 83,8 %). pCR-raten var sammenlignbar hos pasienter med operabel eller lokalavansert sykdom. Det var for få pasienter med inflammatorisk brystkreft til å trekke noen sikre konklusjoner.

**Tabell 4 NEOSPHERE (WO20697) og TRYPHAENA (BO22280): Oversikt over effekt (ITT-populasjonen)**

Parameter	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	Trastuzumab + docetaxel n=107	Perjeta+ Trastuzumab + docetaxel n=107	Perjeta+ trastuzumab n=107	Perjeta + docetaxel n=96	Perjeta+ trastuzumab + FEC→ Perjeta+ trastuzumab + docetaxel n=73	FEC→ Perjeta+ trastuzumab + docetaxel n=75	Perjeta + TCH n=77
pCR-rate i bryst (ypT0/is) n (%) [95% KI] <sup>1</sup>	31 (29,0%) [20,6; 38,5]	49 (45,8%) [36,1; 55,7]	18 (16,8%) [10,3; 25,3]	23 (24,0%) [15,8; 33,7]	45 (61,6%) [49,5; 72,8]	43 (57,3%) [45,4; 68,7]	51 (66,2%) [54,6; 76,6]
Forskjell i pCR-rate <sup>2</sup> [95% KI] <sup>3</sup>		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8 % [-35,1; -8,5]	NA	NA	NA
p-verdi (med Simes korr. for CMH test) <sup>4</sup>		0,0141 (vs. trastuzumab + docetaxel)	0,0198 (vs. trastuzumab + docetaxel)	0,0030 (vs Perjeta+ trastuzumab + docetaxel)	NA	NA	NA
pCR-rate i bryst og lymfeknuter (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 <sup>5</sup>	79 (79,8%)	89 (88,1%)	69 (67,6%)	65 (71,4%)	67 (91,8%)	71 (94,7%)	69 (89,6%)

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

1. 95 % KI for en prøve binominal ved bruk av Pearson-Clopper metoden
2. Behandling Perjeta+trastuzumab+docetaxel og Perjeta+trastuzumab er sammenlignet med trastuzumab+docetaxel mens Perjeta +docetaxel er sammenlignet med Perjeta+trastuzumab+docetaxel
3. Cirka 95 % KI for to forskjellige responsrater ved Hauck-Anderson metoden
4. p-verdi fra Cochran-Mantel-Haenszel testen, med Simes multiplisitetskorrigering
5. Klinisk respons representerer pasienter med totalt best respons av CR eller PR under neoadjuvant perioden (i primær brystlesjon)

## **BERENICE (WO29217)**

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

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

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

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

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

### *Adjuvant behandling*

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

## **APHINITY (BO25126)**

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

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

Pertuzumab og trastuzumab ble administrert intravenøst (se pkt. 4.2) hver 3. uke med oppstart på dag 1 av den første syklusen med taksan, i totalt 52 uker (opptil 18 sykluser) eller inntil tilbakefall, tilbaketrekking av samtykke eller uhåndterbar toksisitet. Standarddoser av 5-fluorouracil, epirubicin, doksorubicin, cyklofosfamid, docetaksel, paklitaksel og karboplatin ble administrert.

Etter fullføring av kjemoterapi fikk pasientene strålebehandling og/eller hormonbehandling etter lokal klinisk standard.

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

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

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

Etter en median oppfølging på 101,2 måneder (8,4 år) ved tredje OS interimanalyse, var antall døde pasienter randomisert til Perjeta-armen 168 døde [7,0 %] sammenlignet med 202 døde [8,4 %] i placeboarmen; HR=0,83, 95 % KI [0,68, 1,02].

Effektresultatene fra APHINITY-studien er oppsummert i tabell 5 og i figur 3.

**Tabell 5 Samlet effekt: ITT-populasjon**

	<b>Perjeta + trastuzumab + kjemoterapi N=2400</b>	<b>Placebo + trastuzumab + kjemoterapi N=2404</b>
<b>Primært endepunkt</b>		
<b>Invasiv sykdomsfri overlevelse (IDFS)*</b>		
Antall (%) pasienter med hendelse	171 (7,1 %)	210 (8,7 %)
HR [95 % KI]	0,81 [0,66, 1,00]	
p-verdi (log-rank test, stratifisert <sup>1</sup> )	0,0446	
3-årig hendelsesfri rate <sup>2</sup> [95 % KI]	94,1 [93,1, 95,0]	93,2 [92,2, 94,3]
<b>Sekundære endepunkter<sup>1</sup></b>		
<b>IDFS inkludert annen primærkreft (ikke-brystkreft)*</b>		
Antall (%) pasienter med hendelse	189 (7,9 %)	230 (9,6 %)
HR [95 % KI]	0,82 [0,68, 0,99]	
p-verdi (log-rank test, stratifisert <sup>1</sup> )	0,0430	
3-årig hendelsesfri rate <sup>2</sup> [95 % KI]	93,5 [92,5, 94,5]	92,5 [91,4, 93,6]
<b>Sykdomsfri overlevelse (DFS)*</b>		
Antall (%) pasienter med hendelse	192 (8,0 %)	236 (9,8 %)
HR [95 % KI]	0,81 [0,67, 0,98]	
p-verdi (log-rank test, stratifisert <sup>1</sup> )	0,0327	
3-årig hendelsesfri rate <sup>2</sup> [95 % KI]	93,4 [92,4, 94,4]	92,3 [91,2, 93,4]
<b>Total overlevelse (OS) **</b>		
Antall (%) pasienter med hendelse	168 (7,0 %)	202 (8,4 %)
HR [95 % KI]	0,83 [0,68, 1,02]	

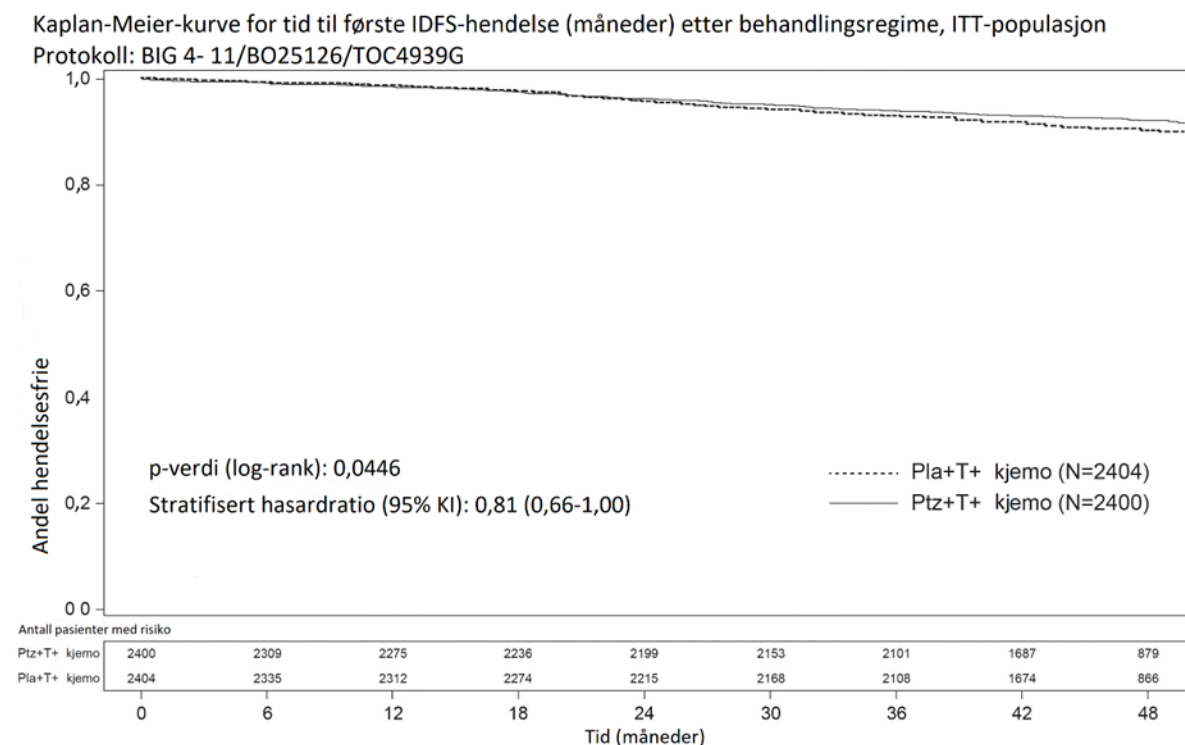
**Forkortelser (tabell 5):** HR: hasard ratio, KI: konfidensintervall

\* Primært invasiv sykdomsfri overlevelsesanalyse, cut-off dato 19. desember 2016.

\*\* Data fra 3. interimanalyse for total overlevelse, cut-off dato 10. januar 2022.

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

**Figur 3 Kaplan-Meier-kurve for invasiv sykdomsfri overlevelse**



IDFS= invasiv sykdomsfri overlevelse, CI= konfidensintervall, Pla= placebo, Ptz= pertuzumab (Perjeta), T= trastuzumab.

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

#### Resultater fra analyse av undergrupper

Ved tidspunktet for primæranalysen var fordelene av Perjeta tydeligere for undergrupper av pasienter med høyere risiko for tilbakefall: pasienter med lymfeknute-positiv eller hormonreseptor-negativ sykdom (se tabell 6).

**Tabell 6 Effekresultater i undergrupper etter lymfeknute- og hormonreseptor-status<sup>1</sup>**

Populasjon	Antall IDFS hendelser/Total N (%)		Ikke-stratifisert HR (95 % KI)
	Perjeta + trastuzumab + kjemoterapi	Placebo + trastuzumab + kjemoterapi	
<b>Lymfeknute-status</b>			
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)
<b>Hormonreseptor-status</b>			
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)

<sup>1</sup> Prespesifiserte analyser av undergrupper uten justering for multiple sammenligninger, derfor er resultatene vurdert å være deskriptive.

Estimater for IDFS-rater i den lymfeknute-positive undergruppen var henholdsvis 92,0 % versus 90,2 % ved 3 år og 89,9 % versus 86,7 % ved 4 år hos pasienter behandlet med Perjeta sammenlignet

med pasienter behandlet med placebo. I den lymfeknute-negative undergruppen var estimater for IDFS-rater henholdsvis 97,5 % versus 98,4 % ved 3 år og 96,2 % versus 96,7 % ved 4 år hos pasienter behandlet med Perjeta sammenlignet med pasienter behandlet med placebo. I den hormonreseptor-negative undergruppen var estimater for IDFS-rater henholdsvis 92,8 % versus 91,2 % ved 3 år og 91,0 % versus 88,7 % ved 4 år hos pasienter behandlet med Perjeta sammenlignet med pasienter behandlet med placebo. I den hormonreseptor-positive undergruppen var estimater for IDFS-rater henholdsvis 94,8 % versus 94,4 % ved 3 år og 93,0 % versus 91,6 % ved 4 år hos pasienter behandlet med Perjeta sammenlignet med pasienter behandlet med placebo.

#### Utfall rapportert av pasient (PRO)

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

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

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

#### Immunogenitet

Pasienter i den pivotale CLEOPATRA-studien ble testet ved flere tidspunkt for antistoffer (ADA) mot Perjeta. 3,3 % (13/389 pasienter) av pasientene behandlet med Perjeta og 6,7 % (25/372 pasienter) av pasientene behandlet med placebo testet positivt for ADA. I BERENICE testet 4,1 % (16/392) av pasientene behandlet med Perjeta positivt for ADA. Ingen av disse pasientene opplevde anafylaktiske reaksjoner/overfølsomhetsreaksjoner som var tydelig relatert til ADA.

#### Pediatrik populasjon

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

En farmakokinetisk populasjonsanalyse ble utført med data fra 481 pasienter på tvers av forskjellige kliniske studier (fase I, II og III) med ulike typer fremskredne maligniteter som hadde fått Perjeta som eneste middel eller i kombinasjon ved pertuzumab-doser i området fra 2 til 25 mg/kg administrert hver tredje uke som en 30-60 minutters intravenøs infusjon.

#### Absorpsjon

Perjeta administreres som en intravenøs infusjon.

#### Distribusjon

I alle kliniske studier var distribusjonsvolumet i det sentrale kompartiment ( $V_c$ ) og det perifere kompartiment ( $V_p$ ) på henholdsvis 3,11 liter og 2,46 liter, for en typisk pasient.

#### Biotransformasjon

Metaboliseringen av pertuzumab er ikke direkte undersøkt. Antistoffer blir vanligvis nedbrutt ved katabolisering.



### Eliminasjon

Gjennomsnittlig clearance (CL) av pertuzumab var 0,235 liter/dag og gjennomsnittlig halveringstid var 18 dager.

### Linearitet/ikke-linearitet

Pertuzumab viste lineær farmakokinetikk innen det anbefalte doseringsområdet.

### Eldre pasienter

Basert på den farmakokinetiske populasjonsanalysen, ble det ikke observert noen signifikant forskjell i farmakokinetikken til pertuzumab mellom pasienter < 65 år (n=306) og pasienter ≥ 65 år (n=175).

### Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført noen bestemt Perjeta-studie for nedsatt nyrefunksjon. Basert på resultatene fra den farmakokinetiske populasjonsanalysen, var pertuzumab-eksponeringen hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [ClCr] 60 til 90 ml/min, n=200) og moderat nedsatt nyrefunksjon (ClCr 30 til 60 ml/min, n=71) omtrent som hos pasienter med normal nyrefunksjon (ClCr større enn 90 ml/min, n=200). Det ble ikke observert noen sammenheng mellom ClCr og pertuzumab eksponering over området for ClCr (27 til 244 ml/min).

### Andre spesielle populasjoner

Den farmakokinetiske populasjonsanalysen tydet ikke på farmakokinetiske ulikheter basert på alder, kjønn eller etnisitet (japaner versus ikke-japaner). Albuminverdier ved baseline og mager kroppsvekt (lean body weight) var de mest signifikante kovariantene som influerte på clearance. Clearance ble redusert hos pasienter med høyere albuminkonsentrasjoner i utgangspunktet og den ble økt hos pasienter med magrere kroppsvekt. Sensitivitetsanalyser utført med anbefalt dose og regime for Perjeta viste imidlertid at de ekstreme verdiene for disse to kovariantene, ikke hadde signifikant innvirkning på evnen til å oppnå målrettede steady-state konsentrasjoner identifisert med prekliniske tumor-xenograftmodeller. Det er derfor ikke behov for dosejustering av pertuzumab basert på disse kovariantene.

De farmakokinetiske resultatene for pertuzumab i NEOSPHERE- og APHINITY-studiene var i samsvar med forventningene fra den tidligere farmakokinetiske populasjonsmodellen. Det ble ikke observert noen forskjeller i farmakokinetikken til pertuzumab hos pasienter med tidlig brystkreft sammenlignet med pasienter med metastatisk brystkreft.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

Toksikologiske reproduksjonsstudier er utført med drektige cynomolgus-aper (gestasjonsdag (GD) 19 til 50) med startdoser på 30 til 150 mg/kg, etterfulgt av doser på 10 til 100 mg/kg annenhver uke. Disse dosenivåene resulterte i klinisk relevante eksponeringer som er 2,5 til 20 ganger større enn anbefalt human dose, basert på  $C_{max}$ . Intravenøs administrering av pertuzumab fra GD 19 til GD 50 (organogeneseperioden) var embryotoksisk, med doseavhengig økning i embryo-føtal død mellom GD 25 og GD 70. Forekomsten av embryo-føtal død var 33, 50 og 85 % hos drektige aper behandlet med pertuzumab annenhver uke med doser på henholdsvis 10, 30 og 100 mg/kg (2,5 til 20 ganger større enn anbefalt human dose, basert på  $C_{max}$ ). Ved keisersnitt på GD 100 ble oligohydramniose, redusert relativ lunge- og nyrevekt og tegn på renal hypoplasia (vha. mikroskop) forenlig med forsinket nyreutvikling påvist i alle doseringsgruppene med pertuzumab. I tillegg ble lungehypoplasia (1 av 6 i 30 mg/kg og 1 av 2 i 100 mg/kg grupper), ventrikulære septumdefekter (1 av 6 i 30 mg/kg gruppe), tynn ventrikkelvegg (1 av 2 i 100 mg/kg gruppe) og mindre skjelettdefekter (ekstern -3 av 6 i 30 mg/kg gruppe) observert i sammenheng med forsinket føtal veksthemming, sekundært til oligohydramniose. Pertuzumab-eksponering ble rapportert for avkom fra alle behandlede grupper, i størrelsesorden 29 % til 40 % av maternalt serumnivå ved GD 100.

Hos cynomolgus-aper ble ukentlig i.v. administrering av pertuzumab i doser opptil 150 mg/kg/dose generelt godt tolerert. Med doser på 15 mg/kg og høyere, ble det sett periodisk lett diaré forbundet med behandlingen. I en undergruppe av apene resulterte kronisk dosering (7 til 26 ukentlige doser) i episoder med alvorlig sekretorisk diaré. Diaréen ble behandlet (med unntak av eutanasi hos ett dyr, 50 mg/kg/dose) ved å gi støttebehandling inkludert intravenøs væskeerstatning.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

Konsentrert eddiksyre  
L-histidin  
Sukrose  
Polysorbat 20  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

5 % glukoseoppløsning skal ikke brukes til fortykning av Perjeta, siden legemidlet er kjemisk og fysikalsk ustabil i en slik oppløsning.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

### **6.3 Holdbarhet**

#### Uåpnet hetteglass

2 år.

#### Fortynnet oppløsning

Kjemisk og fysikalsk stabilitet er vist i 24 timer ved høyst 30 °C og opptil 30 dager ved 2 °C – 8 °C beskyttet mot lys.

Av mikrobiologiske hensyn bør ferdig tilberedt oppløsning brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser brukers ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre fortykning har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortykning av legemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Hetteglass (type 1 glass) med en propp (butylgummi) som inneholder 14 ml oppløsning.

Pakning á 1 hetteglass.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Perjeta inneholder ikke noe antimikrobielt konserveringsmiddel. Det må derfor utvises forsiktighet for å sikre steriliteten av ferdig tilberedt infusjonsoppløsning og den bør tilberedes av helsepersonell.

Perjeta er kun til engangsbruk.

Hetteglasset skal ikke ristes. 14 ml av Perjeta-konsentratet skal trekkes opp fra hetteglasset ved å bruke en steril kanyle og sprøyte og fortynnes i 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsoppløsning i infusjonspose av PVC eller polyolefin (ikke PVC). Etter fortynning, skal én ml av oppløsningen inneholde ca. 3,02 mg pertuzumab (840 mg/278 ml) for startdosen hvor to hetteglass er påkrevet og ca. 1,59 mg med pertuzumab (420 mg/264 ml) for vedlikeholdsdosen hvor ett hetteglass er påkrevet.

Posen bør vendes forsiktig for å blande oppløsningen og unngå skumdannelse.

Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Hvis det observeres partikler eller misfarging, skal ikke oppløsningen brukes. Infusjonen bør administreres umiddelbart etter tilberedning (se pkt. 6.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Perjeta er forlikelig med polyvinylklorid (PVC) eller polyolefin (ikke PVC) poser, inkludert polyetylen.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/813/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 4. mars 2013

Dato for siste fornyelse: 8. desember 2017

## **10. OPPDATERINGSDATO**

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

## **VEDLEGG II**

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

## **A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

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

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP sendes inn:

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

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

<b>Beskrivelse</b>	<b>Forfallsdato</b>
PAES – Effektstudier etter markedsføring: For å gi langsiktige effektdata for DFS og OS, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn resultatene fra studie BO25126 (APHINITY), en randomisert multisenter, dobbeltblindet, placebokontrollert sammenligning av kjemoterapi pluss trastuzumab pluss placebo versus kjemoterapi pluss trastuzumab pluss pertuzumab som adjuvant behandling hos pasienter med operabel HER2-positiv primær brystkreft	November 2025

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**



**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Perjeta 420 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
pertuzumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Ett 14 ml hetteglass inneholder 420 mg pertuzumab i en konsentrasjon på 30 mg/ml.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Konsentrert eddiksyre, L-histidin, sukrose og polysorbat 20.  
Vann til injeksjonsvæsker

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
420 mg/14 ml  
1 x 14 ml

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Til intravenøs bruk etter fortynning  
Skal ikke ristes  
Les pakningsvedlegget før bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTILØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/813/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel

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

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC  
SN  
NN

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

**ETIKETT HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Perjeta 420 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
pertuzumab  
i.v.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Til intravenøs bruk etter fortynning

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

420 mg/14 ml

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Perjeta 420 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning** pertuzumab

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

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

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

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

#### **1. Hva Perjeta er og hva det brukes mot**

Perjeta inneholder virkestoffet pertuzumab og brukes til å behandle voksne pasienter med brystkreft når:

- Brystkreften har blitt bestemt til å være “HER2-positiv” – legen din vil teste deg for dette.
- Kreften har spredd seg til andre deler av kroppen slik som lunger eller lever (metastasert) og har ikke tidligere blitt behandlet med legemidler mot kreft (kjemoterapi) eller andre legemidler beregnet til å angripe HER2, eller at kreften har kommet tilbake i brystet etter tidligere behandling.
- Kreften ikke har spredd seg til andre deler av kroppen og behandlingen skal gis før operasjon (behandling før operasjon kalles neoadjuvant behandling)
- Kreften ikke har spredd seg til andre deler av kroppen og behandlingen skal gis etter operasjon (behandling etter operasjon kalles adjuvant behandling)

I tillegg til Perjeta vil du også få trastuzumab og legemidler som kalles kjemoterapi. Informasjon om disse legemidlene framgår i egne pakningsvedlegg. Spør legen din eller sykepleier om informasjon om disse andre legemidlene.

#### **Hvordan Perjeta virker**

Perjeta er en type legemiddel som kalles et “monoklonalt antistoff”. Det binder seg til spesifikke mål i kroppen din og på kreftcellene.

Perjeta gjenkjenner og binder seg til et mål som kalles “human epidermal vekstfaktor-reseptor 2” (HER2). HER2 finnes i store mengder på overflaten av enkelte kreftceller, der HER2 stimulerer veksten til kreftcellene. Når Perjeta bindes til HER2-kreftcellene, kan dette gi langsommere vekst eller stoppe kreftcellene fra å vokse, eller det kan drepe dem.

#### **2. Hva du må vite før du gis Perjeta**

##### **Du må ikke gis Perjeta**

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

Hvis du er usikker, snakk med legen din eller sykepleier før du gis Perjeta.

## **Advarsler og forsiktighetsregler**

Behandling med Perjeta kan påvirke hjertet. Snakk med legen din eller sykepleier før du får Perjeta:

- hvis du har hatt hjerteproblemer (som hjertesvikt, behandling for alvorlig uregelmessig hjerterytme, ukontrollert høyt blodtrykk, nylig hjerteinfarkt), vil hjertefunksjonen din bli undersøkt før og under behandling med Perjeta og legen din vil ta prøver for å kontrollere om hjertet ditt fungerer ordentlig.
- hvis du har hatt hjerteproblemer ved tidligere behandling med trastuzumab.
- hvis du har tidligere blitt behandlet med et kjemoterapeutisk legemiddel (cellegift) fra klassen som kalles antracykliner, f.eks. doksorubicin eller epirubicin – disse legemidlene kan skade hjertemusklene og øke risikoen for hjerteproblemer med Perjeta.

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

## Infusjonsreaksjoner

Infusjonsreaksjoner, allergiske eller anafylaktiske (alvorligere allergiske) reaksjoner kan forekomme. Legen din eller sykepleier vil kontrollere eventuelle bivirkninger under infusjonen og i 30 til 60 minutter etterpå. Dersom du får en alvorlig reaksjon, vil legen kunne stoppe behandlingen med Perjeta. I svært sjeldne tilfeller har pasienter dødd på grunn av anafylaktisk reaksjon under infusjon med Perjeta. Se avsnitt 4 “Alvorlige bivirkninger” for flere detaljer om infusjonsreaksjonen og hva man skal være oppmerksom på under infusjonen og etterpå.

## Febril nøytropeni (lavt antall hvite blodceller med feber)

Når Perjeta gis med andre behandlinger mot kreft (trastuzumab og kjemoterapi), kan antallet hvite blodceller synke og feber kan oppstå. Hvis du har betennelse i fordøyelseskanalen (f.eks. sår munn eller diaré), kan du ha større sannsynlighet for at denne bivirkningen oppstår.

## Diaré

Behandling med Perjeta kan føre til alvorlig diaré. Pasienter over 65 år har større risiko for å få diaré enn pasienter under 65 år. Diaré er en tilstand hvor kroppen produserer mer vandig avføring enn normalt. Hvis du opplever alvorlig diaré mens du får behandling mot kreft, vil legen din vurdere å starte behandling av diaréen og å avbryte behandlingen med Perjeta inntil diaréen er under kontroll.

## **Barn og ungdom**

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

## **Eldre**

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

## **Andre legemidler og Perjeta**

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

## **Graviditet og amming**

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

- Informer legen din med en gang dersom du blir gravid under behandlingen med Perjeta eller før det har gått 6 måneder etter at behandlingen er avsluttet.
- Spør legen din om du kan amme under eller etter behandling med Perjeta.

Perjeta kan skade ufødte barn. Du må bruke sikker prevensjon under behandling med Perjeta og i 6 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Snakk med legen din om hva som er det beste prevensjonsmidlet for deg.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Perjeta kan ha en liten påvirkning på din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner. Hvis du imidlertid blir svimmel, får infusjonsreaksjoner, allergiske eller anafylaktiske (alvorlige allergiske) reaksjoner, vent til disse har blitt borte før du kjører bil eller bruker maskiner.

### **Natrium**

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

## **3. Hvordan du gis Perjeta**

### **Hvordan du gis dette legemidlet**

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

- Det gis som drypp (intravenøs infusjon) direkte i en blodåre én gang hver tredje uke
- Mengden legemiddel som gis deg og hvor lenge infusjonen vil vare er forskjellig for den første dosen og etterfølgende doser.
- Antallet infusjoner du vil få, er avhengig av hvordan du reagerer på behandlingen og om du får behandling før eller etter operasjon (neoadjuvant eller adjuvant behandling) eller mot kreft som har spredd seg.
- Perjeta gis sammen med annen behandling mot kreft (trastuzumab og kjemoterapi).

### **Den første infusjonen:**

- Du vil få 840 mg med Perjeta over 60 minutter. Din lege eller sykepleier vil sjekke om du får bivirkninger under infusjonen og i 60 minutter etterpå.
- Du vil også få trastuzumab og kjemoterapi.

**Alle etterfølgende infusjoner**, hvis den første infusjonen tåles godt:

- Du vil få 420 mg med Perjeta over 30 til 60 minutter. Din lege eller sykepleier vil sjekke om du får bivirkninger under infusjonen og i 30 til 60 minutter etterpå
- Du vil også få trastuzumab og kjemoterapi

For ytterligere informasjon om dosering av trastuzumab og kjemoterapi (kan også forårsake bivirkninger), se i pakningsvedleggene for disse legemidlene. Snakk med legen din eller sykepleier dersom du har spørsmål om disse legemidlene.

### **Dersom du har glemt å få Perjeta**

Dersom du har glemt eller uteblitt fra en avtale om å få Perjeta, få en ny avtale så raskt som mulig. Hvis det har gått 6 uker eller mer siden ditt siste besøk vil en høyere dose på 840 mg med Perjeta bli gitt til deg.

### **Dersom du avbryter behandling med Perjeta**

Ikke avbryt behandlingen med dette legemidlet uten å ha snakket med legen din først. Det er viktig at du gis alle infusjonene som har blitt anbefalt.

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

#### 4. Mulige bivirkninger

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

##### **Alvorlige bivirkninger**

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

- Svært alvorlig eller vedvarende diaré (avføring 7 eller flere ganger per dag).
- Reduksjon i antallet eller lavt nivå av hvite blodceller (vist ved blodprøve), med eller uten feber. Dette kan øke risikoen for en infeksjon.
- Infusjonsreaksjoner med symptomer som kan være enten milde eller mer alvorlige og kan omfatte kvalme, feber, frysninger, trøtthet, hodepine, nedsatt appetitt, ledd- og muskelsmerter, og hetetokter.
- Allergiske og anafylaktiske (alvorligere allergiske) reaksjoner med symptomer som kan omfatte hevelse i ansikt og svelg med pusteproblemer. I svært sjeldne tilfeller har pasienter dødd på grunn av anafylaktisk reaksjon under infusjon med Perjeta.
- Hjerterproblemer (hjertesvikt) med symptomer som kan omfatte hoste, kortpustethet og hevelse (væskeansamling) i ben eller armer.
- Tumorlysesyndrom (en tilstand som kan forekomme når kreftceller dør fort, som fører til forandringer i nivåene av mineraler og metabolitter i blodet, påvist ved blodprøve). Symptomer kan omfatte nyreproblemer (svakhet, kortpustethet, utmattelse og forvirring), hjerterproblemer (hjerterbank med en raskere eller langsommere hjerterytme), anfall, oppkast eller diaré og prikking i munn, hender eller føtter.

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

##### **Andre bivirkninger omfatter:**

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

- Diaré
- Hårtap
- Kvalme eller oppkast
- Fatigue (tretthet)
- Utslett
- Betennelse i fordøyelseskanalen (f.eks. sår munn)
- Reduksjon i antallet røde blodceller – vist i en blodprøve
- Ledd- eller muskelsmerter, muskelsvakhet
- Forstoppelse
- Redusert appetitt
- Tap av smak eller smaksforandring
- Feber
- Hovne ankler eller andre kroppsdeler på grunn av opphopning av væske
- Søvnproblemer
- Hetetokter
- Svakhet, nummenhet, kribling eller prikking hovedsakelig i føtter og ben
- Neseblod
- Hoste
- Halsbrann
- Tørr, kløende eller akneliknende hud
- Negleforandringer
- Sår hals, rød, sår eller rennende nese, influensalignende symptomer og feber
- Økt tåreproduksjon
- Feber assosiert med farlig lave nivåer av en type hvite blodceller (nøytrofile)
- Smerter i kroppen, armer, ben og mage
- Kortpustethet



- Svimmelhet

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

- En følelse av nummenhet, prikking eller kribling i føtter eller hender; skarp stikkende, bankende, frysende eller brennende smerte; følelse av smerte fra noe som ikke bør være smertefullt, for eksempel lett berøring; mindre i stand til å føle endringer ved varme eller kulde; tap av balanse eller koordinasjon
- Betennelse i neglesengen der neglen og huden møtes
- Øre-, nese- eller halsinfeksjon
- Tilstand med svekket funksjon av hjertets venstre ventrikkel, med eller uten symptomer

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

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

Hvis du opplever noen av bivirkningene nevnt over etter at behandlingen med Perjeta er avsluttet, bør du kontakte legen din øyeblikkelig og informere om at du har tidligere blitt behandlet med Perjeta.

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

#### **Melding av bivirkninger**

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

### **5. Hvordan du oppbevarer Perjeta**

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

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

### **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

#### **Sammensetning av Perjeta**

- Virkestoff er pertuzumab. Hvert hetteglass inneholder totalt 420 mg pertuzumab i en konsentrasjon på 30 mg/ml.
- Andre innholdsstoffer er konsentrert eddiksyre, L-histidin, sukrose, polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker.

### **Hvordan Perjeta ser ut og innholdet i pakningen**

Perjeta er et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Det er en klar til svakt perleaktig (opalsiserende), fargeløs til svakt gul væske. Det leveres som hetteglass inneholdende 14 ml konsentrat. Hver pakning inneholder ett hetteglass.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

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

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

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **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 Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### **Malta**

(See Ireland)

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

Roche  
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

### **Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

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