

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Poherdy 420 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 14 ml:n injektioampulli sisältää 420 mg pertutsumabia (pitoisuus 30 mg/ml).

Laimentamisen jälkeen yksi ml liuosta sisältää noin 3,02 mg pertutsumabia aloitusannosta varten ja noin 1,59 mg pertutsumabia ylläpitoannosta varten (ks. kohta 6.6).

Pertutsumabi on nisäkkään (kiinanhamsterin munasarja) soluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettu humanisoitu monoklonaalinen IgG1-vasta-aine.

### Apuaine(et), joiden vaikutukset tunnetaan

Yksi ml liuosta sisältää 30 mg sorbitolia. Yksi injektioampulli sisältää 420 mg sorbitolia.

Yksi ml liuosta sisältää 0,20 mg polysorbaattia 20. Yksi injektioampulli sisältää 2,8 mg polysorbaattia 20.

Katso täydellinen apuaineluettelo kohdasta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen neste, jonka pH-arvo on 5,7–6,3 ja osmolaliteetti 180–240 mOsmol/kg.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Varhaisvaiheen rintasyöpä

Poherdy on tarkoitettu käytettäväksi yhdistelmänä trastutsumabin ja solunsalpaajahoitoon kanssa

- HER2-positiivista, paikallisesti edennyt, inflammatorista tai varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavien aikuispotilaiden neoadjuvanttihoitoon, kun taudin uusiutumisriski on suuri (ks. kohta 5.1)
- varhaisvaiheen HER2-positiivista rintasyöpää sairastavien aikuispotilaiden adjuvanttihoitoon, kun taudin uusiutumisriski on suuri (ks. kohta 5.1).

#### Metastasoitunut rintasyöpä

Poherdy on tarkoitettu käytettäväksi yhdistelmänä trastutsumabin ja doetakselin kanssa HER2-positiivista metastasoitunutta tai paikallisesti uusiutunutta leikkaushoitoon soveltumatonta rintasyöpää sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, kun potilas ei ole aiemmin saanut metastasoituneen taudin hoitoon anti-HER2-hoitoa eikä solunsalpaajahoitoa.

## 4.2 Annostus ja antotapa

Poherdyn hoidon saa aloittaa vain syöpälääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa. Poherdyn infuusion antajan pitää olla terveydenhuollon ammattilainen, jolla on valmius anafylaksian hoitoon, ja ensiapuvälineiden on oltava heti saatavilla.

### Annostus

Poherdyn hoitoa saavilla potilailla on oltava HER2-positiivinen kasvain, mikä määritellään immunohistokemiallisella menetelmällä (IHC3+) ja/tai validoidulla *in situ* -hybridisaatiomenetelmällä (ISH) määritettynä suhdelukuna  $\geq 2,0$ .

Tarkkojen ja toistettavissa olevien tulosten varmistamiseksi testaus on tehtävä erikoistuneessa laboratoriossa, joka voi varmistaa testausmenetelmien validoinnin. Ks. validoidun HER2-testimenetelmän pakkausselosteesta lisätietoja määrityksen toteuttamisesta ja tulkinnasta.

Pertutsumabihoitoon aloitukseen suositeltu aloitusannos on 840 mg 60 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon, minkä jälkeen annetaan kolmen viikon välein ylläpitoannoksena 420 mg 30–60 minuutin kestoisena infuusiona. Jokaisen infuusion päättymisen jälkeen suositellaan potilaan tarkkailua 30–60 minuutin ajan. Myöhemmät trastutsumabi- tai solunsalpaajainfuusioiden annetaan vasta tarkkailujakson päätyttyä (ks. kohta 4.4).

Poherdyn ja trastutsumabi pitää antaa peräkkäin eikä niitä saa sekoittaa samaan infuusiopussiin. Poherdyn ja trastutsumabi voidaan antaa kummassa tahansa järjestyksessä. Kun Poherdyn valmisteen kanssa annetaan trastutsumabia, trastutsumabihoitoon suositellaan noudattamaan kolmen viikon hoito-ohjelmaa joko

- laskimoon annettavana infuusiona, jolloin hoito aloitetaan suositellulla trastutsumabin aloitusannostuksella 8 mg/painokg, minkä jälkeen annetaan kolmen viikon välein ylläpitoannos 6 mg/painokg

tai

- injektiona ihon alle, jolloin trastutsumabia annetaan vakioannos (600 mg) kolmen viikon välein riippumatta siitä, mikä potilaan paino on.

Potilaan saadessa taksaania Poherdyn ja trastutsumabi pitää antaa ennen taksaania.

Poherdyn valmisteen kanssa annettaessa dosetakselihoito voidaan aloittaa annoksella 75 mg/m<sup>2</sup>, joka voidaan sen jälkeen suurentaa annokseen 100 mg/m<sup>2</sup> valitun hoito-ohjelman mukaan ja sen mukaan, miten potilas sietää aloitusannoksen. Dosetakselihoito voidaan vaihtoehtoisesti antaa alusta lähtien annoksina 100 mg/m<sup>2</sup> kolmen viikon välein, tällöinkin valitun hoito-ohjelman mukaan. Jos noudatetaan karboplatiinia sisältävää hoito-ohjelmaa, suositeltu dosetakseliannos on aina 75 mg/m<sup>2</sup> (ei annoksen suurentamista). Suositeltu paklitakseliannos on 80 mg/m<sup>2</sup> kerran viikossa 12 viikon hoitosykleinä annettaessa Poherdyn valmisteen kanssa adjuvanttihoitona.

Potilaan saadessa jotakin antrasykliiniä sisältävää hoitoa Poherdyn ja trastutsumabi pitää antaa koko antrasykliinihoidon päätyttyä (ks. kohta 4.4).

### *Metastasoitunut rintasyöpä*

Poherdyn valmistetta pitää antaa yhdistelmänä trastutsumabin ja dosetakselin kanssa. Poherdyn ja trastutsumabihoitoa voidaan jatkaa niin kauan, kunnes tauti etenee tai ilmaantuu haittavaikutuksia, jotka eivät ole hoidettavissa, vaikka dosetakselihoito lopetettaisiin.

### *Varhaisvaiheen rintasyöpä*

Neoadjuvanttihoitossa Poherdy-valmistetta annetaan yhdistelmänä trastutsumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa 3–6 hoitosykliä osana varhaisvaiheen rintasyövän kokonaishoitoa (ks. kohta 5.1).

Adjuvanttihoitossa Poherdy-valmistetta annetaan yhdistelmänä trastutsumabin kanssa yhteensä yhden vuoden ajan (18 hoitosykliin asti tai kunnes tauti uusiutuu tai ilmaantuu haittavaikutuksia, jotka eivät ole hoidettavissa, riippumatta siitä, mikä näistä tapahtuu ensin) osana varhaisvaiheen rintasyövän kokonaishoitoa ja riippumatta leikkauksen ajankohdasta. Hoitoon pitää kuulua tavanomainen antrasykliiniä ja/tai taksaania sisältävä solunsalpaajahoido. Poherdy- ja trastutsumabihoito pitää aloittaa ensimmäisen taksaania sisältävän hoitosyklin 1. päivänä ja sitä pitää jatkaa, vaikka solunsalpaajahoido lopetettaisiin.

#### *Annosten viivästyminen tai antamattajääminen*

Lisätietoja annosten viivästyistä tai antamatta jäämistä koskevista suosituksista: Taulukko 1.

**Taulukko 1 Annosten viivästyistä tai antamatta jäämistä koskevat suositukset**

Kahden peräkkäisen infuusion välinen aika	Poherdy	Trastutsumabi	
		Laskimoon (i.v.)	Ihon alle (s.c.)
< 6 viikkoa	Poherdyannos 420 mg pitää antaa mahdollisimman pian. Älä odota seuraavaan suunniteltuun antoajankohtaan. Jatka sen jälkeen alkuperäisen hoito-ohjelman noudattamista.	Trastutsumabiannos 6 mg/kg pitää antaa laskimoon mahdollisimman pian. Älä odota seuraavaan suunniteltuun antoajankohtaan. Jatka sen jälkeen alkuperäisen hoito-ohjelman noudattamista.	Trastutsumabin vakioannos 600 mg pitää antaa ihon alle mahdollisimman pian. Älä odota seuraavaan suunniteltuun antoajankohtaan.
≥ 6 viikkoa	Poherdy-valmisteen latausannos 840 mg pitää antaa uudelleen 60 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon, minkä jälkeen annetaan kolmen viikon välein ylläpitoannos 420 mg laskimoon.	Trastutsumabin latausannos 8 mg/kg pitää antaa uudelleen noin 90 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon, minkä jälkeen annetaan kolmen viikon välein ylläpitoannos 6 mg/kg laskimoon.	

#### *Annosmuutokset*

Poherdy- tai trastutsumabiannoksen pienentämistä ei suositella. Katso trastutsumabia koskevat tarkemmat tiedot valmisteyhteenvedosta.

Potilaan hoitoa voidaan jatkaa silloinkin, jos hänellä esiintyy solunsalpaajahoidosta aiheutunutta korjautuvaa luuydinlamaa, mutta potilasta on seurattava tällöin tarkoin, jotta neutropenian ilmaantuminen voidaan havaita. Katso lisätietoja dosetakselin ja muiden solunsalpaajien annosmuutoksista kyseisen valmisteen valmisteyhteenvedosta.

Jos trastutsumabihoito lopetetaan, Poherdy-hoito on lopetettava.

#### *Sydämen vasemman kammin vajaatoiminta*

Poherdy- ja trastutsumabihoito pitää keskeyttää vähintään kolmeksi viikoksi, jos oireet ja löydökset viittaavat kongestiiviseen sydämen vajaatoimintaan. Poherdy-hoito pitää lopettaa mikäli oireinen sydämen vajaatoiminta vahvistetaan (ks. tarkemmat tiedot kohdasta 4.4).

### Metastasoitunutta rintasyöpää sairastavat potilaat

Potilaan vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pitää olla ennen hoitoa  $\geq 50\%$ . Poherdy- ja trastutsumabihoito pitää keskeyttää vähintään kolmen viikon ajaksi, jos

- LVEF pienenee alle  $40\%$ :n
- LVEF on  $40\text{--}45\%$  ja se on pienentynyt  $\geq 10$  prosenttiyksikköä hoitoa edeltäneistä arvoista.

Poherdy- ja trastutsumabihoitoa voidaan jatkaa, jos LVEF on palautunut  $> 45\%$ :iin tai  $40\text{--}45\%$ :iin, ja ero hoitoa edeltäneisiin arvoihin on  $< 10$  prosenttiyksikköä.

### Varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavat potilaat

Potilaan vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pitää olla ennen hoitoa  $\geq 55\%$  ( $\geq 50\%$  antrasykliinisolunsaalpaajahoidonannon päättymisen jälkeen, jos sitä annetaan). Poherdy- ja trastutsumabihoito pitää keskeyttää vähintään kolmen viikon ajaksi, jos

- LVEF pienenee alle  $50\%$ :n ja se on pienentynyt  $\geq 10$  prosenttiyksikköä hoitoa edeltäneistä arvoista.

Poherdy- ja trastutsumabihoitoa voidaan jatkaa, jos LVEF on palautunut  $\geq 50\%$ :iin tai ero hoitoa edeltäneisiin arvoihin on  $< 10$  prosenttiyksikköä.

### *Iäkkäät potilaat*

Pertutsumabihoiton tehossa ei havaittu yleisesti eroja  $\geq 65$ -vuotiaiden ja  $< 65$ -vuotiaiden potilaiden välillä. Annosta ei tarvitse muuttaa  $\geq 65$ -vuotiailla potilailla. Yli  $75$ -vuotiaista potilaista on vähän tietoja saatavissa. Ks. kohdasta 4.8 lisätietoja pertutsumabihoiton turvallisuuden arvioinnista iäkkäille potilaille.

### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden pertutsumabiannosta ei tarvitse muuttaa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon ei voida antaa annossuosituksia, koska farmakokineettisiä tietoja on saatavissa vähän (ks. kohta 5.2).

### *Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Pertutsumabin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Erityisiä annossuosituksia ei voida antaa.

### *Pediatriset potilaat*

Pertutsumabin tehoa ja turvallisuutta alle  $18$  vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Pertutsumabin käyttö ei ole aiheellista rintasyövän hoidossa tässä ikäryhmässä.

### Antotapa

Poherdy annetaan infuusiona laskimoon. Valmistetta ei saa antaa nopeana infuusiona eikä boluksena laskimoon. Katso kohdista 6.2 ja 6.6 ohjeet Poherdy-valmisteen laimentamisesta ennen valmisteen antoa.

Aloitusannoksen yhteydessä suositeltu infuusion kesto-aika on  $60$  minuuttia. Jos potilas sietää ensimmäisen infuusion hyvin, seuraavat infuusiot voidaan antaa  $30\text{--}60$  minuutin kestoaisina (ks. kohta 4.4).

## *Infuusioreaktiot*

Jos potilaalle kehittyy infuusioreaktio, saattaa olla tarpeen hidastaa infuusionopeutta tai keskeyttää infuusion anto (ks. kohta 4.8). Infuusion antoa voidaan jatkaa kun oireet ovat hävinneet. Oireita voidaan lievittää myös antamalla hoitona happea, beeta-agonisteja, antihistamiineja, nopeaa iv-nesteytystä ja kuumelääkkeitä.

## *Yliherkkyyksireaktiot/anafylaksia*

Infuusion anto on keskeytettävä heti pysyvästi, jos potilaalle ilmaantuu NCI-CTCAE-luokituksen gradus 4 -reaktio (anafylaksia), bronkospasmi tai akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ks. kohta 4.4).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Poherdys on vasta-aiheinen potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI). Ennen hoidon aloittamista HFI on suljettava pois potilaan sairaushistorian tai kliinisten seikkojen perusteella (ks. kohta 4.4).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi potilaalle annetun valmisteen nimi ja eränumero on dokumentoitava (tai kirjattava) selkeästi.

#### Sydämen vasemman kammion toimintahäiriö (mukaan lukien kongestiivinen sydämen vajaatoiminta)

HER2-aktiivisuutta salpaavien lääkevalmisteiden, pertutsumabi mukaan lukien, käytön yhteydessä on raportoitu vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pienenemistä. Oireisen vasemman kammion systolisen toimintahäiriön (kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan) ilmaantuvuus oli suurempi pertutsumabia yhdistelmänä trastutsumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa saaneilla potilailla verrattuna trastutsumabia ja solunsalpaajahoidon saaneisiin potilaisiin. Potilailla, jotka ovat aikaisemmin saaneet antrasykliinejä tai sädehoitoa rintakehän alueelle, saattaa olla suurempi vasemman kammion ejektiofraktion pienenemisen riski. Oireista sydämen vajaatoimintaa raportoitiin useimmiten adjuvanttihoidon yhteydessä potilailla, jotka saivat antrasykliiniä sisältävää solunsalpaajahoidon (ks. kohta 4.8).

Pertutsumabia ei ole tutkittu seuraavissa potilasryhmissä: hoitoa edeltävä vasemman kammion ejektiofraktio < 50 %; potilaalla aiemmin esiintynyt kongestiivista sydämen vajaatoimintaa; potilaan vasemman kammion ejektiofraktio pienentynyt < 50 %:iin aiemman trastutsumabista koostuneen liitännäishoidon aikana tai potilaalla on tila, joka saattaa heikentää vasemman kammion toimintaa (esim. huonossa hoitotasapainossa oleva verenpainetauti, äskettäin sairastettu sydäninfarkti, vakavat hoitoa vaativat sydämen rytmihäiriöt) tai aiempi antrasykliinihoito, joka vastaa kumulatiivisesti > 360 mg/m<sup>2</sup> doksorubisiinia tai vastaavaa.

Vasemman kammion ejektiofraktio on tutkittava ennen pertutsumabihoidon aloittamista sekä säännöllisesti pertutsumabihoidon aikana (esim. kerran neoadjuvanttihoidon aikana ja 12 viikon välein adjuvanttihoidon aikana tai jos tauti on metastasoitunut), jotta varmistetaan, että vasemman kammion ejektiofraktio on normaaliarvojen puitteissa. Jos vasemman kammion ejektiofraktio on pienentynyt siten kuin kohdassa 4.2 on mainittu eikä kohenemista todeta tai jos se on seuraavalla arviointikerralla pienentynyt edelleen, pertutsumabi- ja trastutsumabihoidon lopettamista on harkittava vakavasti, ellei hyötyjen yksittäiselle potilaalle arvioida olevan riskiä suuremmat.

Sydänriski pitää ottaa tarkoin huomioon ja arvioida yksilöllisesti potilaan hoitotarpeen suhteen ennen kuin pertutsumabia käytetään yhdistelmänä jonkin antrasykliinin kanssa. HER2-reseptoriin

vaikuttavien lääkeaineiden ja antrasykliinien farmakologisten vaikutusten perusteella sydäntoksisuuden riskin voidaan olettaa olevan suurempi käytettäessä pertutsumabia ja antrasykliinejä samanaikaisesti kuin peräkkäin.

Pertutsumabin (yhdistelmänä trastutsumabin ja jonkin taksaanin kanssa) käyttöä peräkkäin epirubisiini- tai doksorubisiinihoidon jälkeen monissa antrasykliinipohjaisissa yhdistelmähoidoissa on tutkittu APHINITY- ja BERENICE-tutkimuksissa. Pertutsumabin ja antrasykliinin samanaikaisen käytön turvallisuudesta on kuitenkin vain suppeita tietoja saatavissa. Pertutsumabia annettiin TRYPHAENA-tutkimuksessa samanaikaisesti epirubisiinin kanssa, jota käytettiin osana FEC-hoitoa (5-fluorourasiili, epirubisiini, syklofosfamidi) (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Hoitoa saivat vain potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoidoa, ja he saivat pieniä kumulatiivisia epirubisiiniannoksia (enintään 300 mg/m<sup>2</sup>). Tässä tutkimuksessa sydäntä koskeva turvallisuus oli samankaltainen kuin silloin, kun potilaat saivat samaa hoitoa, mutta pertutsumabia annettiin FEC-solunsalpaajahoidon jälkeen.

### Infuusioreaktiot

Pertutsumabihoitoon on liittynyt infuusioreaktioita, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapahtumia (ks. kohta 4.8). Potilasta pitää tarkkailla ensimmäisen pertutsumabi-infuusion aikana ja 60 minuutin ajan sen jälkeen, ja 30–60 minuutin ajan seuraavien pertutsumabi-infuusioiden jälkeen. Jos merkittävä infuusioreaktio ilmaantuu, infuusionopeutta on hidastettava tai infuusion anto keskeytettävä. Potilaalle on tällöin annettava asianmukaista hoitoa. Potilas on tutkittava ja hänen tilaansa on seurattava tarkoin, kunnes oireet ja löydökset häviävät täysin. Jos infuusioreaktio on vaikea-asteinen, hoidon lopettamista pysyvästi pitää harkita. Tätä koskevan kliinisen arvion pitää perustua edellisen reaktion vaikeusasteeseen ja haittavaikutukseen annettuun hoitoon saatuun vasteeseen (ks. kohta 4.2).

### Yliherkkyysoireet/anafylaksia

Potilaita pitää seurata tarkoin yliherkkyysoireiden havaitsemiseksi. Pertutsumabihoitoon aikana on havaittu vaikea-asteisia yliherkkyysoireitä, anafylaksiaa ja kuolemaan johtaneita tapahtumia (ks. kohta 4.8). Lääkevalmisteet tällaisten reaktioiden hoitamiseen sekä ensiapuvälineet on oltava välittömästi saatavilla. Jos potilaalle ilmaantuu NCI-CTCAE-luokituksen gradus 4 -yliherkkyysoireitä (anafylaksia), bronkospasmi tai akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, pertutsumabihoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2).

### Kuumeinen neutropenia

Pertutsumabilla, trastutsumabilla ja dosetakselilla hoidetuilla potilailla on suurentunut kuumeisen neutropenian riski verrattuna potilaisiin, joita hoidetaan lumelääkkeellä, trastutsumabilla ja dosetakselilla. Riski on suurentunut erityisesti hoidon ensimmäisten kolmen syklin aikana (ks. kohta 4.8). Neutrofiilien määrät olivat metastasoitunutta rintasyöpää koskeneessa CLEOPATRA-tutkimuksessa alhaisimmillaan samanlaiset sekä pertutsumabihoitoa saaneilla potilailla että lumelääkehoitoa saaneilla potilailla. Kuumeisen neutropenian suurempi esiintyvyys pertutsumabihoitoa saaneissa potilaissa liittyi limakalvotulehdusten ja ripulin korkeampaan esiintyvyyteen. Limakalvotulehdusten ja ripulin oireenmukaista hoitoa pitää harkita. Kuumeisen neutropenian haittatapahtumia ei raportoitu dosetakselin annon lopettamisen jälkeen.

### Ripuli

Pertutsumabi saattaa aiheuttaa vaikean ripulin. Ripuli on yleisintä taksaanien samanaikaisessa käytössä. Iäkkäillä potilailla (≥ 65-vuotiailla) ripulin riski on suurempi kuin nuoremmilla potilailla (≤ 65-vuotiailla). Ripuli hoidetaan tavanomaisten hoitokäytäntöjen ja ohjeistojen mukaisesti. Varhaista hoitoa loperamidilla, nesteytyksellä ja elektrolyyttien korvaushoidolla pitää harkita, etenkin iäkkäille potilaille sekä silloin, jos ripuli on vaikea-asteista tai pitkittyy. Jos potilaan tila ei lieydy yhtään, on harkittava pertutsumabihoitoon keskeyttämistä. Kun ripuli on saatu hallintaan, pertutsumabihoito voi aloittaa uudestaan.

## Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

### Sorbitoli

Yksi millilitra tätä lääkevalmistetta sisältää 30 mg sorbitolia (E420). Potilaat, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), eivät saa käyttää tätä lääkevalmistetta. HFI-potilaille kehittyy usein spontaani vastenmielisyys fruktoosia sisältäviä elintarvikkeita kohtaan, ja heillä saattaa olla erilaisia oireita, kuten oksentelu, ruoansulatuskanavan vaivat, apaattisuus sekä pituuden ja painon kehityksen hidastuminen. Tästä syystä ennen Poherdy-valmisteen antamista on selvítettävä, onko potilaalla perinnölliseen fruktoosi-intoleranssiin viittaavia oireita. Infuusio on keskeytettävä välittömästi, jos lääkevalmistetta annetaan vahingossa potilaalle, jolla epäillään fruktoosi-intoleranssia. Potilaan verensokeri on palautettava tällöin normaalille tasolle ja elintoimintoja on tuettava tehohoidossa (ks. kohta 4.3).

### Polysorbaatti 20

Yksi injektiopullo tätä lääkevalmistetta sisältää 2,8 mg polysorbaattia 20 sekä yhdessä millilitrassa sitä on 0,2 mg. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

### Natriumpitoisuus

Poherdy sisältää alle 1 mmol natriumia kohti (23 mg), eli se on käytännössä natriumiton.

Poherdy kuitenkin laimennetaan natriumkloridiliuokseen 9 mg/ml (0,9 %) infuusiota varten. Tämä tulee ottaa huomioon potilailla, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota (ks. kohta 6.6).

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Metastasoitunutta rintasyöpää koskeneen satunnaistetun CLEOPATRA-pivotaalitutkimuksen 37 potilaan osatutkimuksessa ei todettu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia pertutsumabin ja trastutsumabin tai pertutsumabin ja dosetakselin välillä. Pertutsumabin ja trastutsumabin tai pertutsumabin ja dosetakselin välillä ei todettu lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia myöskään farmakokineettisessä populaatioanalyysissä. NEOSPHERE- ja APHINITY-tutkimusten farmakokineettiset tiedot varmistivat, ettei lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia esiinny.

Pertutsumabin vaikutusta samanaikaisesti annettujen solunsalpaajien (dosetakselin, paklitakselin, gemsitabiinin, kapesitabiinin, karboplatiinin ja erlotinibin) farmakokinetiikkaan selvitettiin viidessä tutkimuksessa. Pertutsumabin ja näiden lääkeaineiden välillä ei todettu viitteitä farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista. Pertutsumabin farmakokinetiikka oli näissä tutkimuksissa vastaava kuin tutkimuksissa, joissa sitä tutkittiin ainoana lääkeaineena.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskauden ehkäisy

Hedelmällisessä iässä olevien naisten pitää käyttää tehokasta raskauden ehkäisyä Poherdy-hoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan viimeisen Poherdy-annoksen jälkeen.

### Raskaus

Pertutsumabin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävää tutkimustietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Poherdy-valmistetta ei suositella annettavaksi raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille ilman tehokasta ehkäisyä.

### Imetys

Koska ihmisen IgG erittyy rintamaitoon eikä mahdollisesta imeytymisestä tai lapselle aiheutuvasta haitasta ole tietoja, päätöksen imetyksen tai hoidon lopettamisesta on perustuttava imetyksen hyötyyn imetettävälle lapselle ja naisen Poherdy-hoidosta saamaan hyötyyn (ks. kohta 5.2).

### Hedelmällisyys

Eläimillä ei ole tehty erityisiä hedelmällisyystutkimuksia pertutsumabin vaikutusten selvittämiseksi. *Cynomolgus*-apinoilla tehdyistä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneista tutkimuksista ei voida tehdä varmoja päätelmiä miehen lisääntymiselimiin kohdistuvista haittavaikutuksista. Pertutsumabin annon seurauksena sukukypsiin *cynomolgus*-naarasapinoihin ei havaittu kohdistuvan haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Pertutsumabilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Pertutsumabihoidon aikana voi esiintyä huimausta (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle ilmaantuu infuusioreaktio, häntä on kehoitettava välttämään auton ajamista ja koneiden käyttämistä, kunnes oireet häviävät.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Pertutsumabin turvallisuutta on tutkittu yli 6000 potilaalla faasin I, II ja III tutkimuksissa, joissa oli mukana eri syöpätyyppejä sairastavia potilaita, joita hoidettiin pääasiassa pertutsumabilla yhdistelmänä muiden kasvainten kasvua estävien lääkeaineiden kanssa. Tällaisia tutkimuksia olivat pivotaalitutkimukset CLEOPATRA (n = 808), NEOSPHERE (n = 417), TRYPHAENA (n = 225) ja APHINITY (n = 4804) (yhdistetyt tiedot: Taulukko 2). Pertutsumabin turvallisuus oli kaikissa tutkimuksissa yleensä yhdenmukainen, mutta haittavaikutusten ilmaantuvuudessa ja yleisimmin esiintyvissä haittavaikutuksissa oli eroja sen mukaan, annettiinkö pertutsumabia monoterapiana vai samanaikaisesti kasvainten kasvua estävien lääkeaineiden kanssa.

### Haittavaikutustaulukko

Taulukko 2 sisältää yhteenvedon seuraavien kliinisten pivotaalitutkimusten pertutsumabiryhmien haittavaikutuksista:

- CLEOPATRA, jossa metastasoitunutta rintasyöpää sairastaville potilaille annettiin pertutsumabia yhdistelmänä dosetakselin ja trastutsumabin kanssa (n = 453)
- NEOSPHERE (n = 309) ja TRYPHAENA (n = 218), joissa paikallisesti edennyttä, tulehduksellista tai varhaisvaiheen rintasyöpää sairastaville potilaille annettiin neoadjuvanttihoitona pertutsumabia yhdistelmänä trastutsumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa
- APHINITY, jossa varhaisvaiheen rintasyöpää sairastaville potilaille annettiin adjuvanttihoitona pertutsumabia yhdistelmänä trastutsumabin ja antrasykliiniä sisältävän tai sisältämättömän, taksaania sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa (n = 2364).

Taulukko 2 sisältää lisäksi valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset. Koska pertutsumabia käytettiin näissä tutkimuksissa trastutsumabin ja solunsalpaajien kanssa, on vaikeaa varmistaa haittatapahtuman syy-yhteys tiettyyn lääkevalmisteeseen.

Haittavaikutukset luetellaan seuraavassa MedDRA-elinjärjestelmän ja esiintymistiheysluokan mukaisesti:

Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ )

Yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ )

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa ja elinjärjestelmässä haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Näiden yhdistettyjen tietojen perusteella yleisimmät haittavaikutukset ( $\geq 30\%$ ) olivat ripuli, alopesia, pahoinvointi, väsymys, neutropenia ja oksentelu. Yleisimmät NCI-CTCAE-luokkien 3–4 haittavaikutukset ( $\geq 10\%$ ) olivat neutropenia ja kuumeinen neutropenia.

**Taulukko 2 Yhteenveto haittavaikutuksista pertutsumabia saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa<sup>^</sup> sekä valmisteen markkinoille tulon jälkeen<sup>†</sup>**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b><u>Hyvin yleinen</u></b>	<b><u>Yleinen</u></b>	<b><u>Melko harvinainen</u></b>	<b><u>Harvinainen</u></b>
Infektiot	Nasofaryngiitti	Kynnenvierus-tulehdus Ylempien hengitysteiden infektio		
Veri ja imukudos	Kuumeinen neutropenia* Neutropenia Leukopenia Anemia			
Immuunijärjestelmä	Infuusioreaktio <sup>oo, *</sup>	Yliherkkyys <sup>o, *</sup> Yliherkkyys lääkeaineelle <sup>o, *</sup>	Anafylaktinen reaktio <sup>o, *</sup>	Sytokiinioireyhtymä <sup>oo</sup>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Heikentynyt ruokahalu			Tuumorilyysi- oireyhtymä <sup>†</sup>
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus			
Hermosto	Perifeerinen neuropatia Päänsärky Makuaistin häiriöt Perifeerinen sensorinen neuropatia Huimaus Parestesia			
Silmät	Lisääntynyt kyynelvuoto			
Sydän		Sydämen vasemman kammion toimintahäiriö **	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta**	
Verisuonisto	Kuumat aallot			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä Nenäverenvuoto Hengenahdistus		Interstitiaalinen keuhkosairaus Pleuraeffuusio	
Ruoansulatuselimistö	Ripuli Oksentelu Stomatiitti Pahoinvointi Ummetus Dyspepsia Vatsakipu			
Iho ja ihonalainen kudokset	Alopesia Ihottuma			

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b><u>Hyvin yleinen</u></b>	<b><u>Yleinen</u></b>	<b><u>Melko harvinainen</u></b>	<b><u>Harvinainen</u></b>
	Kynsien häiriöt Kutina Ihon kuivuminen			
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky Nivelsärky Raajakipu			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Limakalvojen tulehdus Raajojen turvotus Kuume Väsytys Voimattomuus	Vilunväreet Kipu Turvotus		

^ Taulukko 2 sisältää yhdistetyt tiedot CLEOPATRA-tutkimuksen koko hoitojaksosta (tietojen keruun katkaisupäivä 11. helmikuuta 2014; pertutsumabihoitosyklien lukumäärän mediaani oli 24) sekä NEOSPHERE-tutkimuksen (pertutsumabihoitosyklien lukumäärän mediaani kaikissa hoitoryhmissä oli 4) ja TRYPHAENA-tutkimuksen (pertutsumabihoitosyklien lukumäärän mediaani kaikissa hoitoryhmissä oli 3–6) neoadjuvanttihoitojaksosta sekä APHINITY-tutkimuksen hoitojaksosta (pertutsumabihoitosyklien lukumäärän mediaani oli 18).

\* kuolemaan johtaneita haittavaikutuksia on raportoitu

\*\* kaikkien 4 tutkimuksen koko hoitojakso, vasemman kammion toimintahäiriöiden ja kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus kuvastavat yksittäisissä tutkimuksissa raportoituja MedDRA Preferred Terms – termien mukaisia haittavaikutuksia

°Yliherkkyys/anafylaktinen reaktio kuvaa usean haittavaikutuksen ryhmää

°°Infuusioreaktio sisältää useita haittavaikutuksia saman ajanjakson aikana. Ks. ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset” alla.

† Valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

#### *Vasemman kammion toimintahäiriö*

Vasemman kammion toimintahäiriöiden ilmaantuvuus oli metastasoitunutta rintasyöpää koskeneen CLEOPATRA-pivotaalitutkimuksen hoitojakson aikana suurempi lumehoitoa saaneessa ryhmässä (8,6 %) kuin pertutsumabihoitoa saaneessa ryhmässä (6,6 %). Myös oireisen vasemman kammion toimintahäiriön ilmaantuvuus oli pertutsumabihoitoa saaneessa ryhmässä pienempi (lumehoitoa saaneessa ryhmässä 1,8 % vs. pertutsumabihoitoa saaneessa ryhmässä 1,5 %) (ks. kohta 4.4).

Potilaat saivat neoadjuvanttihoitoa koskeneessa NEOSPHERE-tutkimuksessa neoadjuvanttihoitona neljä pertutsumabihoitosykliä. Vasemman kammion toimintahäiriön ilmaantuvuus (koko hoitojakson aikana) oli pertutsumabi-, trastutsumabi- ja dosetakselihoitoa saaneessa ryhmässä suurempi (7,5 %) verrattuna trastutsumabi- ja dosetakselihoitoa saaneeseen ryhmään (1,9 %). Yhdellä pertutsumabi- ja trastutsumabihoitoa saaneen ryhmän potilaalla oli oireinen vasemman kammion toimintahäiriö.

Vasemman kammion toimintahäiriön ilmaantuvuus (koko hoitojakson aikana) oli neoadjuvanttihoitoa koskeneessa TRYPHAENA-tutkimuksessa pertutsumabin ja trastutsumabin yhdistelmää sekä FEC-hoitoa (minkä jälkeen potilaat saivat pertutsumabia yhdistelmänä trastutsumabin ja dosetakselin kanssa) saaneessa ryhmässä 8,3 %, pertutsumabia yhdistelmänä trastutsumabin ja dosetakselin kanssa ja sen jälkeen FEC-hoitoa (5-fluorourasiili, epirubisiini, syklofosfamidi) saaneessa ryhmässä 9,3 % ja pertutsumabia yhdistelmänä TCH-hoidon (dosetakseli, karboplatiini ja trastutsumabi) kanssa saaneessa ryhmässä 6,6 %. Oireisen vasemman kammion toimintahäiriön (kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan) ilmaantuvuus oli pertutsumabia yhdistelmänä trastutsumabin ja dosetakselin kanssa ja sen jälkeen FEC-hoitoa saaneessa ryhmässä 1,3 % (tässä ei ole mukana potilasta jolla oli oireinen vasemman kammion toimintahäiriö FEC-hoidon aikana ennen kuin potilas sai pertutsumabia yhdistelmänä trastutsumabin ja dosetakselin kanssa) ja pertutsumabia yhdistelmänä TCH-hoidon kanssa saaneessa ryhmässä myös 1,3 %. Pertutsumabia yhdistelmänä trastutsumabin ja FEC-hoidon

kanssa ja sen jälkeen pertutsumabia yhdistelmänä trastutsumabin ja dosetakselin kanssa saaneessa ryhmässä yhdelläkään potilaalla ei ollut oireista vasemman kammion toimintahäiriötä.

NYHA-luokan III/IV oireisen vasemman kammion systolisen toimintahäiriön (NCI-CTCAE-luokituksen [v.4] mukainen kongesttiivinen sydämen vajaatoiminta) ilmaantuvuus oli BERENICE-tutkimuksen neoadjuvanttijaoksossa lyhyen antovälin doksorubisiini- ja syklofosamidihoidon (adjuvanttisolunsalpaajahoidon) ja sen jälkeen pertutsumabia yhdistelmänä trastutsumabin ja paklitakselin kanssa saaneessa ryhmässä 1,5 %, mutta oireista vasemman kammion systolista toimintahäiriötä ei esiintynyt yhdelläkään potilaalla (0 %) FEC-hoidon ja sen jälkeen pertutsumabia yhdistelmänä trastutsumabin ja dosetakselin kanssa saaneessa ryhmässä. Oireettoman vasemman kammion systolisen toimintahäiriön ilmaantuvuus (NCI-CTCAE-luokituksen [v.4] mukainen ejektiofraktion pieneneminen) oli lyhyen antovälin adjuvanttisolunsalpaajahoidon ja sen jälkeen pertutsumabia yhdistelmänä trastutsumabin ja paklitakselin kanssa saaneessa ryhmässä 7 % ja FEC-hoidon ja sen jälkeen pertutsumabia yhdistelmänä trastutsumabin ja dosetakselin kanssa saaneessa ryhmässä 3,5 %.

Oireisen sydämen vajaatoiminnan (NYHA-luokka III tai IV) ja siihen liittyneen vasemman kammion ejektiofraktion pienenemisen vähintään 10 prosenttiyksikköä lähtötilanteesta ja < 50 %:iin ilmaantuvuus oli APHINITY-tutkimuksessa < 1 % (0,8 %:lla pertutsumabihoidon saaneista potilaista vs 0,4 %:lla lumehoidon saaneista potilaista). Oireista sydämen vajaatoimintaa kokeneista potilaista tietojen keruun katkaisuaikana oli toipunut 62,5 % pertutsumabihoidon saaneista potilaista ja 66,7 % lumehoidon saaneista potilaista. (Toipuminen oli määritelty kahdeksi peräkkäiseksi yli 50 %:n vasemman kammion ejektiofraktion mittaustulokseksi.) Valtaosa tapahtumista raportoitiin antrasykliinihoitoa saaneilla potilailla. Oireetonta tai lievästi oireista (NYHA-luokka II) vasemman kammion ejektiofraktion pienenemistä vähintään 10 prosenttiyksikköä lähtötilanteesta ja < 50 %:iin raportoitiin 2,7 %:lla pertutsumabihoidon saaneista potilaista ja 2,9 %:lla lumehoidon saaneista potilaista. Näistä potilaista 84,4 % pertutsumabihoidon saaneista potilaista ja 87,0 % lumehoidon saaneista potilaista oli tietojen keruun katkaisuaikana toipunut.

### *Infuusioreaktiot*

Infuusioreaktioksi määriteltiin pivotaalitutkimuksissa mikä tahansa tapahtuma, joka raportoitiin yliherkkyydeksi, anafylaktiseksi reaktioksi, akuutiksi infuusioreaktioksi tai sytokiinioreyhtymäksi, joka esiintyi infuusion aikana tai infuusion antopäivänä. CLEOPATRA-pivotaalitutkimuksessa pertutsumabin aloitusannos annettiin päivää ennen trastutsumabia ja dosetakselia, jotta pertutsumabiin liittyviä vaikutuksia voitiin tutkia. Ensimmäisenä pertutsumabihoidon antopäivänä infuusioreaktioiden kokonaisesiintyvyys oli 9,8 % lumehoidon saaneessa ryhmässä ja 13,2 % pertutsumabihoidon saaneessa ryhmässä, ja suurin osa infuusioreaktioista oli lieviä tai keskivaikeita. Yleisimmät infuusioreaktiot ( $\geq$  1,0 %) pertutsumabihoidon saaneessa ryhmässä olivat kuume, vilunväristykset, väsymys, päänsärky, voimattomuus, yliherkkyys ja oksentelu.

Toisen hoitosyklin aikana, jolloin kaikkia lääkevalmisteita annettiin samana päivänä, yleisimmät ( $\geq$  1,0 %) infuusioreaktiot pertutsumabihoidon saaneessa ryhmässä olivat väsymys, makuuain häiriöt, lääkeyliherkkyys, lihaskipu ja oksentelu (ks. kohta 4.4).

Pertutsumabia annettiin neoadjuvantti- ja adjuvanttihoitoa koskeneiden tutkimusten kaikissa hoitosykleissä samana päivänä kuin muitakin tutkimuslääkkeitä. Infuusioreaktioita esiintyi ensimmäisenä pertutsumabihoidon (yhdistelmänä trastutsumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa) antopäivänä 18,6–25,0 %:lla potilaista. Infuusioreaktioiden tyyppi ja vaikeusaste olivat yhdenmukaisia niiden CLEOPATRA-tutkimuksessa havaittujen reaktioiden kanssa, jotka esiintyivät hoitosykleissä, joissa pertutsumabia annettiin samana päivänä trastutsumabin ja dosetakselin kanssa. Suurin osa reaktioista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita.

### *Yliherkkyysreaktiot/anafylaksia*

Metastasoitunutta rintasyöpää koskeneessa CLEOPATRA-pivotaalitutkimuksessa tutkijoiden raportoiman yliherkkyyden/anafylaksian kokonaisesiintyvyys koko hoitojakson aikana oli 9,3 %

lumehoitoa saaneessa ryhmässä ja 11,3 % pertutsumabihoitoa saaneessa ryhmässä. Näistä 2,5 % lumehoitoa saaneessa ryhmässä ja 2,0 % pertutsumabihoitoa saaneessa ryhmässä oli vaikeusasteeltaan NCI-CTCAE-luokituksen mukaisia gradus 3–4 haittavaikutuksia. Lumehoitoa saaneessa ryhmässä kahdella potilaalla ja pertutsumabihoitoa saaneessa ryhmässä neljällä potilaalla esiintyi tapahtumia, jotka tutkija kuvasi anafylaksiaksi (ks. kohta 4.4).

Suurin osa yliherkkyysoireista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita ja ne hävisivät hoidon avulla. Suurimman osan reaktioista arvioitiin tutkimushoiton tehtyjen muutosten perusteella johtuneen dosetakseli-infuusioista.

Yliherkkyysoireita/anafylaksiatapahtumat olivat neoadjuvantti- ja adjuvanttihoitoa koskeneissa tutkimuksissa samankaltaisia kuin CLEOPATRA-tutkimuksessa. NEOSPHERE-tutkimuksessa kahdella pertutsumabia ja dosetakselia saaneen ryhmän potilaalla esiintyi anafylaksiaa. Yliherkkyyden/anafylaksian kokonaisesiintyvyys oli sekä TRYPHAENA- että APHINITY-tutkimuksessa suurin pertutsumabia ja TCH-hoitoa saaneessa ryhmässä (TRYPHAENA-tutkimuksessa 13,2 % ja APHINITY-tutkimuksessa 7,6 %). Näistä 2,6 % TRYPHAENA-tutkimuksessa ja 1,3 % APHINITY-tutkimuksessa oli vaikeusasteeltaan NCI-CTCAE-luokituksen gradus 3–4.

### *Kuumeinen neutropenia*

Suurimmalla osalla pivotaalitutkimuksen (CLEOPATRA) kummankin hoitoryhmän potilaista esiintyi vähintään yksi leukopeniatapahtuma (63,0 % pertutsumabihoitoryhmän potilaista ja 58,3 % lumehoitoryhmän potilaista), ja suurin osa näistä oli neutropeenisiä tapahtumia (ks. kohta 4.4). Kuumeista neutropeniaa esiintyi 13,7 %:lla pertutsumabihoitoa saaneista potilaista ja 7,6 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista. Kummassakin hoitoryhmässä niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi kuumeista neutropeniaa, oli suurin ensimmäisen hoitosyklin aikana ja väheni sen jälkeen tasaisesti. Kuumeisen neutropenian esiintymistiheyden todettiin kummassakin hoitoryhmässä olevan suurentunut aasialaisilla potilailla verrattuna muihin roturyhmiin ja muilta maantieteellisiltä alueilta peräisin oleviin potilaisiin. Aasialaisilla potilailla kuumeisen neutropenian esiintyvyys oli suurempi pertutsumabihoitoa saaneessa ryhmässä (25,8 %) verrattuna lumehoitoa saaneeseen ryhmään (11,3 %).

Kuumeista neutropeniaa esiintyi NEOSPHERE-tutkimuksessa 8,4 %:lla pertutsumabia, trastutsumabia ja dosetakselia neoadjuvanttihoitona saaneista potilaista verrattuna 7,5 %:iin trastutsumabia ja dosetakselia saaneista potilaista. TRYPHAENA-tutkimuksessa kuumeista neutropeniaa esiintyi 17,1 %:lla pertutsumabin ja TCH-hoidon yhdistelmää neoadjuvanttihoitona saaneista potilaista verrattuna 9,3 %:iin neoadjuvanttihoitona pertutsumabia, trastutsumabia ja dosetakselia ja sen jälkeen FEC-hoitoa saaneista potilaista. Kuumeisen neutropenian ilmaantuvuus oli TRYPHAENA-tutkimuksessa suurempi kuusi hoitosykliä pertutsumabia saaneilla potilailla verrattuna kolme hoitosykliä pertutsumabia saaneisiin potilaisiin annetusta solunsalpaajahoidosta riippumatta. Neutropenian ja kuumeisen neutropenian ilmaantuvuus oli kummassakin neoadjuvanttitutkimuksessa, samoin kuin CLEOPATRA-tutkimuksessa, suurempi aasialaisilla potilailla verrattuna muihin potilaisiin. Kuumeista neutropeniaa esiintyi NEOSPHERE-tutkimuksessa 8,3 %:lla pertutsumabia, trastutsumabia ja dosetakselia neoadjuvanttihoitona saaneista aasialaisista potilaista verrattuna 4,0 %:iin aasialaisista potilaista, jotka saivat neoadjuvanttihoitona trastutsumabiaja dosetakselia.

Kuumeista neutropeniaa esiintyi APHINITY-tutkimuksessa 12,1 %:lla pertutsumabihoitoa saaneista potilaista ja 11,1 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista. Kuumeisen neutropenian ilmaantuvuuden havaittiin CLEOPATRA-, TRYPHAENA- ja NEOSPHERE-tutkimusten tavoin olleen APHINITY-tutkimuksessa suurempi pertutsumabihoitoa saaneilla aasialaisilla potilailla verrattuna muihin etnisiin ryhmiin kuuluviin potilaisiin (pertutsumabihoitoa saaneilla potilailla 15,9 % ja lumehoitoa saaneilla potilailla 9,9 %).

### *Ripuli*

Ripulia esiintyi metastasoitunutta rintasyöpää koskeneessa CLEOPATRA-pivotaalitutkimuksessa 68,4 %:lla pertutsumabihoitoa saaneista potilaista ja 48,7 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista (ks. kohta 4.4). Useimmat tapahtumat olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia ja niitä esiintyi muutaman

ensimmäisen hoitosyklin aikana. NCI-CTCAE-luokituksen mukaisen gradus 3–4 ripulin ilmaantuvuus oli 9,3 % pertutsumabihoitoa saaneilla potilailla verrattuna 5,1 %:iin lumehoitoa saaneilla potilailla. Ripuli kesti pisimmillään (mediaani) 18 vuorokautta pertutsumabihoitoa saaneilla potilailla ja 8 vuorokautta lumehoitoa saaneilla potilailla. Potilaat saivat hyvän vasteen hyvissä ajoin aloitettuun ripulilääkehoitoon.

Ripulia esiintyi NEOSPHERE-tutkimuksessa 45,8 %:lla pertutsumabia, trastutsumabia ja dosetakselia neoadjuvanttihoitona saaneista potilaista verrattuna 33,6 %:iin trastutsumabia ja dosetakselia saaneista potilaista. TRYPHAENA-tutkimuksessa ripulia esiintyi 72,3 %:lla pertutsumabia ja TCH-hoidon yhdistelmää neoadjuvanttihoitona saaneista potilaista verrattuna 61,4 %:iin neoadjuvanttihoitona pertutsumabia, trastutsumabia ja dosetakselia ja sen jälkeen FEC-hoitoa saaneista potilaista. Useimmat tapahtumat olivat kummassakin tutkimuksessa vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita.

Ripulin ilmaantuvuuden raportoitiin olleen APHINITY-tutkimuksessa suurempi pertutsumabihoitoa saaneilla potilailla (71,2 %) verrattuna lumehoitoa saaneisiin potilaisiin (45,2 %). Graduksen  $\geq 3$  ripulia raportoitiin pertutsumabihaarassa 9,8 %:lla potilaista vs. lumehaarassa 3,7 %:lla potilaista. Valtaosa raportoiduista tapahtumista oli vaikeusasteeltaan gradus 1 tai 2. Ripulin (kaikki gradukset) ilmaantuvuuden raportoitiin olleen suurin kohdennetun hoidon ja taksaanisolunsalpaajahoidon yhdistelmän käytön aikana (pertutsumabihoitohaarassa 61,4 %:lla potilaista vs. lumehoitohaarassa 33,8 %:lla potilaista). Ripulin ilmaantuvuus oli huomattavasti vähäisempää solunsalpaajahoidon lopettamisen jälkeen, sillä solunsalpaajahoidon jälkeisen kohdennetun hoitojakson aikana ripulia esiintyi pertutsumabihoitohaarassa 18,1 %:lla potilaista vs. lumehoitohaarassa 9,2 %:lla potilaista.

#### *Ihottuma*

Ihottumaa esiintyi metastasoitunutta rintasyöpää koskeneessa CLEOPATRA-pivotaalitutkimuksessa 51,7 %:lla pertutsumabihoitoa saaneista potilaista verrattuna 38,9 %:iin lumehoitoa saaneista potilaista. Useimpien tapahtumien vaikeusaste oli gradus 1 tai 2, ne esiintyivät kahden ensimmäisen hoitosyklin aikana ja ne vastasivat hyvin hoitosuosituksen mukaiseen hoitoon, kuten aknen paikalliseen tai suun kautta otettavaan hoitoon.

Ihottumaa esiintyi NEOSPHERE-tutkimuksessa 40,2 %:lla pertutsumabia, trastutsumabia ja dosetakselia neoadjuvanttihoitona saaneista potilaista verrattuna 29,0 %:iin trastutsumabia ja dosetakselia saaneista potilaista.

TRYPHAENA-tutkimuksessa ihottumaa esiintyi 36,8 %:lla pertutsumabin ja TCH-hoidon yhdistelmää neoadjuvanttihoitona saaneista potilaista verrattuna 20,0 %:iin neoadjuvanttihoitona pertutsumabia, trastutsumabia ja dosetakselia ja sen jälkeen FEC-hoitoa saaneista potilaista. Ihottuman ilmaantuvuus oli annetusta solunsalpaajahoidosta riippumatta suurempi kuusi hoitosykliä pertutsumabia saaneilla potilailla verrattuna kolme hoitosykliä pertutsumabia saaneisiin potilaisiin.

Ihottumaa esiintyi APHINITY-tutkimuksessa haittavaikutuksena 25,8 %:lla pertutsumabihoitohaaran potilaista vs. 20,3 %:lla lumehoitohaan potilaista. Valtaosa ihottumista oli vaikeusasteeltaan gradus 1 tai 2.

#### *Laboratorioarvojen poikkeavuudet*

NCI-CTCAE-luokituksen (v.3) mukaisen gradus 3–4 neutropenian ilmaantuvuus oli metastasoitunutta rintasyöpää koskeneessa CLEOPATRA-pivotaalitutkimuksessa vastaavaa kummassakin hoitoryhmässä (86,3 %:lla pertutsumabihoitoa saaneista potilaista ja 86,6 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista, mukaan lukien gradus 4 neutropenia 60,7 %:lla pertutsumabihoitoa saaneista potilaista ja 64,8 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista).

NCI-CTCAE-luokituksen (v.3) gradus 3–4 neutropenian ilmaantuvuus NEOSPHERE-tutkimuksessa pertutsumabia, trastutsumabia ja dosetakselia neoadjuvanttihoitona saaneille potilaille oli 74,5 %, josta graduksen 4 neutropeniaa oli 50,9 %, verrattuna 84,5 %:n ilmaantuvuuteen trastutsumabia ja dosetakselia saaneilla potilailla, josta graduksen 4 neutropeniaa oli 60,2 %. TRYPHAENA-

tutkimuksessa NCI-CTCAE-luokituksen (v.3) graduksen 3–4 neutropenian ilmaantuvuus oli pertutsumabin ja TCH-hoidon yhdistelmää neoadjuvanttihoitona saaneilla potilailla 85,3 %, josta graduksen 4 neutropeniaa oli 66,7 %, ja neoadjuvanttihoitona pertutsumabia, trastutsumabia ja dosetakselia ja sen jälkeen FEC-hoitoa saaneilla potilailla ilmaantuvuus oli 77,0 %, josta graduksen 4 neutropeniaa oli 59,5 %.

NCI-CTCAE-luokituksen (v.4) gradus 3–4 neutropenian ilmaantuvuus APHINITY-tutkimuksessa pertutsumabia, trastutsumabia ja solunsalpaajahoitoa saaneille potilaille oli 40,6 % verrattuna 39,1 %:n ilmaantuvuuteen lumelääkettä, trastutsumabia ja solunsalpaajahoitoa saaneilla potilailla. Graduksen 4 neutropenian ilmaantuvuus oli 28,3 % pertutsumabia, trastutsumabia ja solunsalpaajahoitoa saaneille potilaille ja 26,5 % lumelääkettä, trastutsumabia ja solunsalpaajahoitoa saaneille potilaille.

#### Läkkäät potilaat

Seuraavien haittavaikutusten kaikkien vaikeusasteiden ilmaantuvuus oli  $\geq$  65-vuotiailla potilailla vähintään 5 % suurempi verrattuna < 65-vuotiaisiin potilaisiin: heikentynyt ruokahalu, anemia, painon lasku, voimattomuus, makuaistin häiriöt, perifeerinen neuropatia, hypomagnesemia ja ripuli. Yli 75-vuotiaista potilaista on vähän tietoa saatavilla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Suurinta siedettyä pertutsumabiannosta ei ole määritetty. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole tutkittu annosta 25 mg/kg (1727 mg) suurempia kerta-annoksia.

Yliannoksen yhteydessä potilasta on tarkkailtava haittavaikutusten oireiden ja löydösten havaitsemiseksi ja sopiva oireenmukainen hoito on aloitettava.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01FD02

Poherdy on biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta: <https://www.ema.europa.eu>.

#### Vaikutusmekanismi

Pertutsumabi on humanisoitu, rekombinantti, monoklonaalinen vasta-aine, jonka erityisenä vaikutuskohteena on ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptorin 2 (HER2) solunulkoisen dimerisaatiodomeeni (aladomeeni II) ja joka siten estää HER2:n, samoin kuin muiden HER-sukuisten reseptorien, kuten EGFR, HER3 ja HER4, ligandiriippuvaista heterodimerisaatiota. Tämän seurauksena pertutsumabi estää ligandin käynnistämää solunsisäistä signaalinvälitystä kahden pääsiällisen signalointireitin kautta, joita ovat mitogeenien aktivoimat proteiinkinaasit (MAP) ja fosfoinositidi-3-kinaasi (PI3K). Näiden signalointireittien estyminen voi johtaa vastaavasti solun kasvun pysähtymiseen ja apoptoosiin. Pertutsumabi toimii lisäksi vasta-aineriippuvaisen soluvälitteisen sytotoksisuuden (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) välittäjänä.

Vaikka pertutsumabi esti yksinään käytettynä ihmisen kasvainsolujen proliferaation, pertutsumabin ja trastutsumabin yhdistelmä lisäsi merkittävästi antituumoriaktiivisuutta HER2-reseptoria yli-ilmentävissä vieraslajisiirremalleissa.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Metastasoitunutta rintasyöpää koskeva satunnaistettu faasin III tutkimus ja yhden hoitohaaran faasin II tutkimus, kaksi varhaisvaiheen rintasyövän neoadjuvanttihoitoa koskevaa satunnaistettua faasin II tutkimusta (joista toinen kontrolloitu), neoadjuvanttihoitoa koskeva satunnaistamaton faasin II tutkimus ja adjuvanttihoitoa koskeva satunnaistettu faasin III tutkimus tukevat pertutsumabin tehoa HER2-positiivisen rintasyövän hoidossa.

HER2-reseptorin yli-ilmentyminen määritettiin keskuslaboratoriossa. HER2-reseptorin yli-ilmentymiseksi määriteltiin edellä mainituissa tutkimuksissa immunohistokemiallinen värjäytymistulos 3+ (ICH 3+) tai ISH-testauksen monistumasuhdeluku  $\geq 2,0$ .

### Metastasoitunut rintasyöpä

#### *Pertutsumabi yhdistelmänä trastutsumabin ja dosetakselin kanssa*

CLEOPATRA (WO20698) on satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu faasin III kliininen monikeskustutkimus, joka toteutettiin 808 metastasoitunutta tai paikallisesti uusiutunutta leikkaushoitoon soveltumatonta HER2-positiivista rintasyöpää sairastavalla potilaalla. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli kliinisesti merkityksellisiä sydämeen liittyviä riskitekijöitä (ks. kohta 4.4). Koska tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli etäpesäkkeitä aivoissa, pertutsumabin vaikutuksesta etäpesäkkeisiin aivoissa ei ole tietoja saatavissa. Vain hyvin rajoitettu määrä tietoa on saatavilla potilaista, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton, paikallisesti uusiutunut tauti. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan hoitona lumelääkkeen, trastutsumabin ja dosetakselin yhdistelmää tai pertutsumabin, trastutsumabin ja dosetakselin yhdistelmää.

Pertutsumabi ja trastutsumabi annettiin vakioannoksina kolmen viikon välein. Potilas sai pertutsumabi- ja trastutsumabihoitoa, kunnes tauti eteni, potilas perui suostumuksensa tutkimukseen osallistumiseen tai hänelle ilmaantui haittavaikutuksia, jotka eivät olleet hoidettavissa. Dosetakselihoito aloitettiin annoksella  $75 \text{ mg/m}^2$  infuusiona laskimoon kolmen viikon välein vähintään kuuden hoitosyklin ajan. Dosetakseliannos voitiin suurentaa tutkijan harkinnan mukaan annokseen  $100 \text{ mg/m}^2$ , jos potilas sietäi alkuannoksen hyvin.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli taudin etenemisvapaa aika (PFS), jonka arvio riippumaton arviointilautakunta (independent review facility, IRF), ja joka määriteltiin ajaksi satunnaistamispäivästä taudin etenemiseen tai (mistä tahansa syystä tapahtuneeseen) kuolemaan, jos potilas kuoli 18 viikon kuluessa kasvaimen viimeisimmästä tutkimuskerrasta. Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat kokonaiselossaoloaika (OS), (tutkijan arvioima) taudin etenemisvapaa aika (PFS), objektiivinen vasteluku (ORR), vasteen kesto ja aika oireiden etenemiseen FACT B Quality of Life -elämänlaatukselyn perusteella.

Kummassakin hoitoryhmässä noin puolella potilaista oli hormonireseptoripositiiivinen tauti (määriteltiin estrogeenireseptoripositiiiviseksi [ER-positiiiviseksi] ja/tai progesteronireseptoripositiiiviseksi [PgR-positiiiviseksi]) ja kummassakin hoitoryhmässä noin puolet potilaista oli saanut aiemmin adjuvantti- tai neoadjuvanttihoitoa. Suurin osa näistä potilaista oli saanut aiemmin antrasykliiniä ja 11 % kaikista potilaista oli saanut aiemmin trastutsumabia. Yhteensä 43 % kummankin hoitoryhmän potilaista oli saanut aiemmin sädehoitoa. Potilaiden vasemman kammion ejektiofraktion mediaani ennen hoitoa oli 65,0% kummassakin ryhmässä (vaihteluväli 50–88 %).

Hoidon tehon tulokset CLEOPATRA-tutkimuksessa on esitetty yhteenvetona: Taulukko 3. Riippumattoman arviointilautakunnan arvioima taudin etenemisvapaa elinaika oli pertutsumabi hoitoa saaneessa ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi pidempi kuin lumelääkehoitoa saaneessa ryhmässä.

Tulokset tutkijan arvioimasta taudin etenemisvapaasta ajasta olivat samankaltaiset kuin riippumattoman arviointilautakunnan arvioimat taudin etenemisvapaan ajan tulokset.

**Taulukko 3 Yhteenveto hoidon tehosta CLEOPATRA-tutkimuksessa**

Parametri	Lumelääke + trastutsumabi + dosetakseli n = 406	Pertutsumabi + trastutsumabi + dosetakseli n = 402	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	p-arvo
<b>Taudin etenemisvapaa aika (riippumaton arvio) – ensisijainen päätetapahtuma*</b> Niiden potilaiden määrä, joilla tapahtuma esiintyi Kuukautta (mediaani)	242 (59 %) 12,4	191 (47,5 %) 18,5	0,62 [0,51; 0,75]	< 0,0001
<b>Kokonaiselinaika – toissijainen pätetapahtuma**</b> Niiden potilaiden määrä, joilla tapahtuma esiintyi Kuukautta (mediaani)	221 (54,4 %) 40,8	168 (41,8 %) 56,5	0,68 [0,56; 0,84]	0,0002
<b>Objektiivinen vasteluku (ORR)<sup>^</sup> – toissijainen päätetapahtuma</b>  Niiden potilaiden määrä, joilla tauti oli mitattavissa Vasteen saaneiden määrä*** ORR:n 95 %:n luottamusväli Täydellinen vaste(CR) Osittainen vaste (PR) Stabiili tauti (SD) Etenevä tauti (PD)	336 233 (69,3 %) [64,1; 74,2] 14 (4,2 %) 219 (65,2 %) 70 (20,8 %) 28 (8,3 %)	343 275 (80,2 %) [75,6; 84,3] 19 (5,5 %) 256 (74,6 %) 50 (14,6 %) 13 (3,8 %)	Objektiivisen vasteluvun (ORR) ero: 10,8 % [4,2, 17,5]	0,0011
<b>Vasteen kesto †<sup>^</sup></b>  n = Viikkoa (mediaani) Mediaanin 95 %:n luottamusväli	233 54,1 [46; 64]	275 87,6 [71; 106]		

\*Taudin etenemisvapaan ajan ensisijainen analyysi, tiedonkeruun katkaisupäivä 13. toukokuuta 2011.

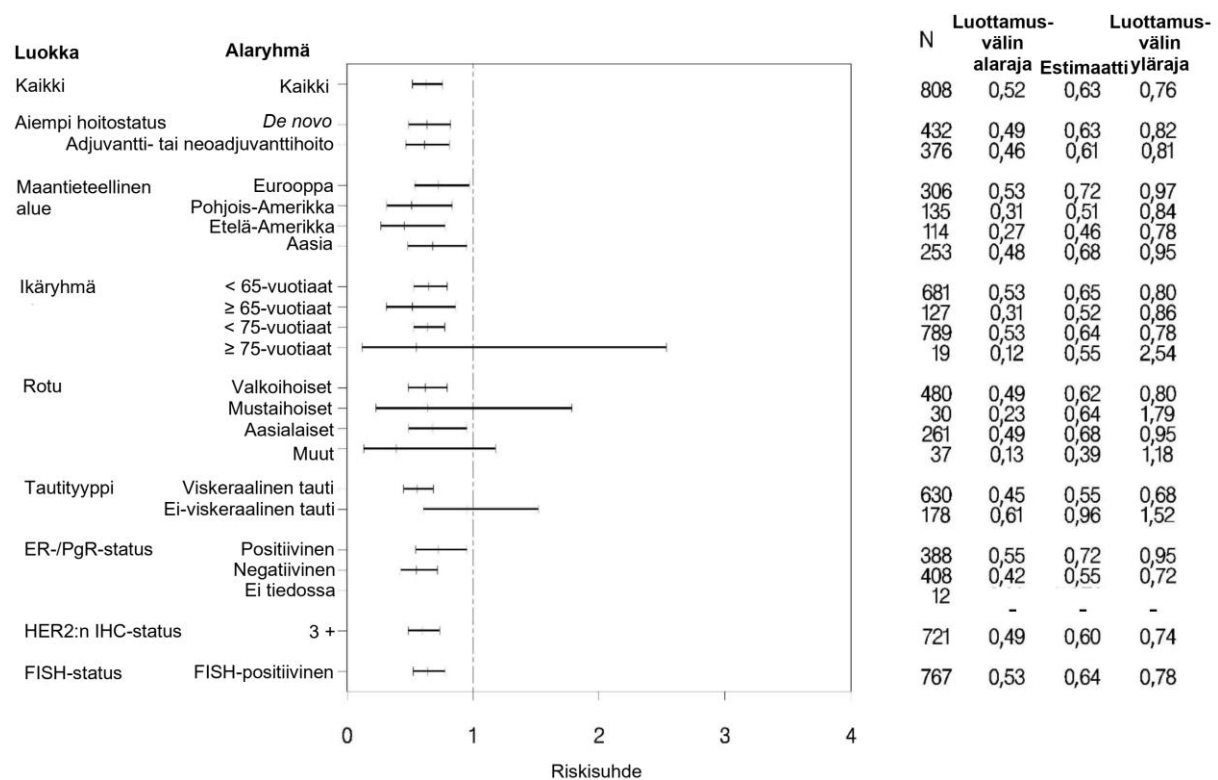
\*\* Tapahtumaperusteisen kokonaiselinajan loppuanalyysi, tiedonkeruun katkaisupäivä 11. helmikuuta 2014.

\*\*\* Potilaan paras kokonaisvaste, RECIST-luokituksen mukainen täydellinen vaste tai osittainen vaste. † Arvioitu potilailla, joiden paras kokonaisvaste on täydellinen vaste tai osittainen vaste.

<sup>^</sup> Objektiivinen vasteluku ja vasteen kesto aika perustuvat riippumattoman arviointilautakunnan tekemään arvioon kasvaimesta.

Tulokset olivat yhdenmukaisia ennalta määritellyissä potilaiden alaryhmissä, mukaan lukien alaryhmissä, jotka perustuivat ositustekijöinä käytettyihin maantieteelliseen alueeseen ja aiempaan adjuvantti-/neoadjuvanttihoitoon tai de novo metastasoituneeseen rintasyöpään (ks. Kuva 1). Eksploratiivisessa post hoc -analyysissä todettiin, että trastutsumabia aiemmin saaneiden potilaiden (n = 88) riippumattoman arviointilautakunnan arvioima taudin etenemisvapaan ajan riskisuhde oli 0,62 (95 %:n luottamusväli 0,35, 1,07) verrattuna riskisuhteeseen 0,60 (95 %:n luottamusväli 0,43, 0,83) potilailla, jotka olivat saaneet aiempaa hoitoa, mutta joka ei sisältänyt trastutsumabia (n = 288).

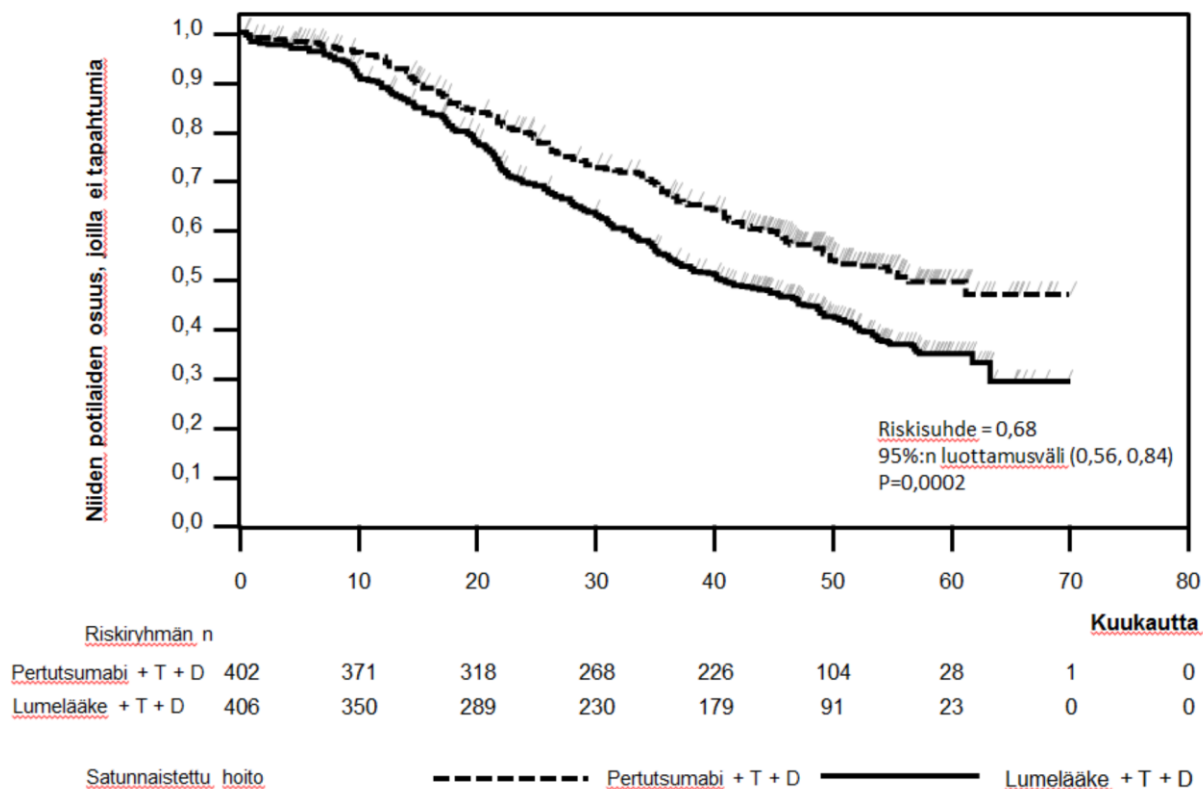
**Kuva 1 Riippumattoman arviointilautakunnan arvioima taudin etenemisivapaa aika potilasryhmittäin**



Tapahtumaperusteisen kokonaiselinajan loppuanalyysi tehtiin, kun 389 potilasta oli kuollut (221 lumehoitoa saaneessa ryhmässä ja 168 pertutsumabihoitoa saaneessa ryhmässä). Pertutsumabihoitoa saaneen ryhmän kokonaiselossaolon tilastollisesti merkitsevä hyöty, aikaisemmin havaittu kokonaiselossaolon välianalyysissä tehtynä vuoden kuluttua esisijaisen tehon analyysistä, oli säilynyt (riskisuhde 0,68,  $p = 0,0002$  log-rank-testi). Ajan mediaani kuolemaan oli lumehoitoa saaneessa ryhmässä 40,8 kuukautta ja pertutsumabihoitoa saaneessa ryhmässä 56,5 kuukautta (ks. Taulukko 3, Kuva 2).

Kokonaiselinaikaa kuvaava analyysi tehtiin tutkimuksen lopussa, kun 515 potilasta oli kuollut (280 lumehoitoa saaneessa ryhmässä ja 235 pertutsumabihoitoa saaneessa ryhmässä). Analyysi osoitti, että kokonaiselinajassa todettu tilastollisesti merkitsevä hyöty pertutsumabihoitoa saaneen ryhmän eduksi oli säilynyt 99 kuukauden (mediaani) seurannan ajan (riskisuhde 0,69,  $p < 0,0001$  log-rank-testillä; aika kuolemaan (mediaani) 40,8 kuukautta [lumehoitoa saanut ryhmä] verrattuna 57,1 kuukauteen [pertutsumabihoitoa saanut ryhmä]). Elinajan kiintopiste-estimaatti 8 vuoden kohdalla oli pertutsumabihoitoa saaneessa ryhmässä 37 % ja lumehoitoa saaneessa ryhmässä 23 %.

**Kuva 2 Tapahtumaperusteisen kokonaiselinajan Kaplan-Meier-käyrä**



HR = riskisuhde; CI = luottamusväli; Pla = lumelääke; Ptz = pertutsumabi; T = trastutsumabi (Herceptin); D = dosetakseli.

Näiden kahden hoitoryhmän välillä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja terveyteen liittyvässä elämänlaadussa, jota arvioitiin FACT-B TOI-PFB -pisteytyksellä.

#### *Muut kliinisistä tutkimuksista saadut lisätiedot*

**BO17929** – yhden hoitoryhmän tutkimus metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla potilailla

BO17929 oli faasin II satunnaistamaton tutkimus, jossa oli mukana metastasoitunutta rintasyöpää sairastavia potilaita, joiden kasvaimet olivat edenneet trastutsumabihoidon aikana. Pertutsumabin ja trastutsumabin yhdistelmän tuloksena saavutettiin vaste 24,2 %:lla potilaista ja lisäksi 25,8 %:lla potilaista havaittiin taudin etenemisen pysähtyneen ainakin kuuden kuukauden ajaksi, mikä viittaa pertutsumabihoidon olevan tehokasta potilailla, joilla tauti on edennyt trastutsumabihoidon aikana.

#### *Varhaisvaiheen rintasyöpä*

##### *Neoadjuvanttihoito*

Paikallisesti edenneeseen ja inflammatoriseen rintasyöpään katsotaan neoadjuvanttihoitossa liittyvän suuri riski hormonireseptoristuksesta riippumatta. Varhaisvaiheen rintasyövän riskiarviossa pitää ottaa huomioon kasvaimen koko, hormonireseptoristatus ja etäpesäkkeet imusolmukkeissa.

Käyttö rintasyövän neoadjuvanttihoitoon perustuu patologisella kokonaisvasteella osoitettuun tilan paranemiseen sekä taudin etenemisvapaan ajan pitenemiseen. Nämä eivät kuitenkaan varmista eivätkä mittaa tarkasti hyötyä pitkäaikaisen hoitotuloksen, kuten kokonaiseloaajan tai taudin etenemisvapaan ajan, suhteen.

## NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE on pertutsumabilla toteutettu faasin II, satunnaistettu, kontrolloitu, monikansallinen monikeskustutkimus, jossa oli mukana 417 äskettäin diagnosoitua varhaisvaiheen, inflammatorista tai paikallisesti edennyttä HER2-positiivista rintasyöpää (T2-4d, primaarikasvaimen läpimitta > 2 cm) sairastavaa aikuista naispotilasta, jotka eivät olleet saaneet aiemmin trastutsumabi-, solunsalpaaja- tai sädehoitoa. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli metastasoitunut rintasyöpä, rintasyöpä kummassakin rinnassa, kliinisesti merkittäviä sydämen riskitekijöitä (ks. kohta 4.4) tai vasemman kammion ejektiofraktio < 55 %. Suurin osa potilaista oli alle 65-vuotiaita.

Potilaat satunnaistettiin ennen leikkausta yhteen seuraavista neljästä neoadjuvanttihoitoryhmästä:

- trastutsumabi yhdistelmänä dosetakselin kanssa
- pertutsumabi yhdistelmänä trastutsumabin ja dosetakselin kanssa
- pertutsumabi yhdistelmänä trastutsumabin kanssa
- pertutsumabi yhdistelmänä dosetakselin kanssa.

Satunnaistaminen oli ositettu rintasyövän tyyppin (leikattavissa oleva, paikallisesti edennyt tai inflammatorinen) ja ER- tai PgR-positiivisuuden mukaan.

Pertutsumabia annettiin laskimoon aloitusannos 840 mg, minkä jälkeen annettiin 420 mg kolmen viikon välein. Trastutsumabia annettiin laskimoon aloitusannos 8 mg/kg, minkä jälkeen annettiin 6 mg/kg kolmen viikon välein. Dosetakselia annettiin laskimoon aloitusannos 75 mg/m<sup>2</sup>, minkä jälkeen annettiin 75 mg/m<sup>2</sup> tai 100 mg/m<sup>2</sup> (jos potilas sieti hoidon) kolmen viikon välein. Kaikki potilaat saivat leikkauksen jälkeen kolme hoitosykliä 5-fluorourasiilia (600 mg/m<sup>2</sup>), epirubisiinia (90 mg/m<sup>2</sup>) ja syklofosfamidia (600 mg/m<sup>2</sup>) (FEC-hoitoa) laskimoon kolmen viikon välein sekä trastutsumabia laskimoon kolmen viikon välein, kunnes hoitoa oli annettu vuoden ajan. Pelkästään pertutsumabin ja trastutsumabin yhdistelmää ennen leikkausta saaneet potilaat saivat leikkauksen jälkeen sekä FEC-hoitoa että dosetakselia.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli rinnassa todettu täydellinen patologinen hoitovaste (pathological complete response, pCR) (ypT0/is). Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat kliininen vasteluku, rinnan säästävien leikkausten lukumäärä (vain T2–3 kasvaimet), tauditon elossaoloaika (disease-free survival, DFS) ja taudin etenemisvapaa aika (PFS). Muita eksploratiivisia pCR-lukuja oli mm. taudin leviäminen imusolmukkeisiin (ypT0/isN0 ja ypT0N0).

Demografiset ominaisuudet olivat hyvin tasapainossa (iän mediaani oli 49–50 vuotta, suurin osa [71 %] potilaista oli valkoihoisia), ja kaikki potilaat olivat naisia. Kaikkiaan 7 %:lla potilaista oli inflammatorinen rintasyöpä, 32 %:lla potilaista oli paikallisesti edennyt rintasyöpä ja 61 %:lla potilaista oli leikattavissa oleva rintasyöpä. Kussakin hoitoryhmässä noin puolella potilaista oli hormonireseptoriposiitivinen tauti (määriteltiin ER-positiiviseksi ja/tai PgR-positiiviseksi).

Tehon tulokset, ks. Taulukko 4. Pertutsumabia yhdistelmänä trastutsumabin ja dosetakselin kanssa saaneilla potilailla havaittiin pCR-luvun (ypT0/is) tilastollisesti merkitsevä paraneminen verrattuna trastutsumabia ja dosetakselia saaneisiin potilaisiin (45,8 % vs 29,0 %, p-arvo = 0,0141). Tulosten havaittiin olevan yhdenmukaisia pCR:n määritelmästä riippumatta. pCR-luvussa todetun eron katsottiin todennäköisesti muodostuvan kliinisesti merkittäväksi eroksi pitkän aikavälin hoitotuloksessa, mitä tuki myös myönteinen kehitys taudin etenemisvapaassa ajassa (PFS) (riskitiheyksien suhde 0,69, 95 %:n luottamusväli 0,34, 1,40) ja taudittomassa elossaoloajassa (DFS) (riskitiheyksien suhde 0,60, 95 %:n luottamusväli 0,28, 1,27).

pCR-luvut sekä pertutsumabihoidosta (pertutsumabi yhdistelmänä trastutsumabin ja dosetakselin kanssa verrattuna trastutsumabia ja dosetakselia saaneisiin potilaisiin) saatu hyöty olivat pienemmät siinä potilasjoukossa, joilla oli hormonireseptoriposiitivisia kasvaimia (ero rintarauhasen pCR-luvussa 6 %), kuin potilasjoukossa, joilla oli hormonireseptorinegatiivisia kasvaimia (ero rintarauhasen pCR-luvussa 26,4 %). pCR-luvut olivat samankaltaiset potilasjoukoissa, joilla oli leikattavissa oleva tai paikallisesti edennyt tauti. Inflammatorista rintasyöpää sairastavia potilaita oli varmojen päätelmien

tekemiseksi liian vähän, mutta pCR-luku oli suurempi potilailla, jotka saivat pertutsumabia yhdistelmänä trastutsumabin ja dosetakselin kanssa.

### **TRYPHAENA (BO22280)**

TRYPHAENA on faasin II satunnaistettu, kliininen monikeskustutkimus, jossa oli mukana 225 paikallisesti edennyttä, leikattavissa olevaa tai inflammatorista HER2-positiivista rintasyöpää (T2-4d; primaarikasvaimen läpimitta > 2 cm) sairastavaa aikuista naispotilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet trastutsumabi-, solunsalpaaja- tai sädehoitoa. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli metastasoitunut rintasyöpä, rintasyöpä kummassakin rinnassa, kliinisesti merkittäviä sydämen riskitekijöitä (ks. kohta 4.4) tai vasemman kammion ejektiofraktio oli < 55 %. Suurin osa potilaista oli alle 65-vuotiaita. Potilaat satunnaistettiin ennen leikkausta yhteen seuraavista kolmesta neoadjuvanttihoitoryhmästä:

- kolme hoitosykliä FEC-hoitoa, minkä jälkeen kolme hoitosykliä dosetakselia, joista kaikki annettiin samanaikaisesti pertutsumabin ja trastutsumabin kanssa
- kolme hoitosykliä pelkästään FEC-hoitoa, minkä jälkeen kolme hoitosykliä dosetakselia, joka annettiin samanaikaisesti trastutsumabin ja pertutsumabin kanssa
- kuusi hoitosykliä TCH-hoitoa yhdistelmänä pertutsumabin kanssa.

Satunnaistaminen oli ositettu rintasyövän tyypin (leikattavissa oleva, paikallisesti edennyt tai inflammatorinen) ja ER- ja /tai PgR-positiivisuuden perusteella.

Pertutsumabia annettiin laskimoon aloitusannos 840 mg, minkä jälkeen annettiin 420 mg kolmen viikon välein. Trastutsumabia annettiin laskimoon aloitusannos 8 mg/kg, minkä jälkeen annettiin 6 mg/kg kolmen viikon välein. FEC-hoitoa (5-fluorourasiili [500 mg/m<sup>2</sup>], epirubisiini [100 mg/m<sup>2</sup>], syklofosfamidi [600 mg/m<sup>2</sup>]) annettiin laskimoon kolme hoitosykliä kolmen viikon välein. Dosetakselia annettiin infuusiona laskimoon aloitusannos 75 mg/m<sup>2</sup> kolmen viikon välein, ja annos voitiin suurentaa tutkijalääkärin harkinnan mukaan annokseen 100 mg/m<sup>2</sup>, jos potilas sietäi aloitusannoksen hyvin. Pertutsumabia yhdistelmänä TCH-hoidon kanssa saaneessa ryhmässä dosetakseli annettiin kuitenkin laskimoon annoksena 75 mg/m<sup>2</sup> (annoksen suurentaminen ei ollut sallittua), ja karboplatiinia (AUC 6) annettiin laskimoon kolmen viikon välein. Kaikki potilaat saivat leikkauksen jälkeen trastutsumabia, kunnes hoitoa oli annettu vuoden ajan.

Tämän tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli sydämeen liittyvä turvallisuus tutkimuksen neoadjuvanttihoitajakson aikana. Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat rinnan pCR-luku (ypT0/is), tauditon elossaoloaika (DFS), taudin etenemismvapaa aika (PFS) ja kokonaiselossaoloaika.

Demografiset ominaisuudet olivat hoitoryhmien välillä hyvin tasapainossa (iän mediaani oli 49– 50 vuotta, suurin osa [77 %] potilaista oli valkoihoisia), ja kaikki potilaat olivat naisia. Kaikkiaan 6 %:lla potilaista oli inflammatorinen rintasyöpä, 25 %:lla potilaista oli paikallisesti edennyt rintasyöpä ja 69 %:lla potilaista oli leikattavissa oleva rintasyöpä. Kussakin hoitoryhmässä noin puolella potilaista oli ER-positiivinen ja/tai PgR-positiivinen tauti.

Kaikissa kolmessa hoitoryhmässä havaittiin suuret pCR-luvut verrattuna sellaisista samankaltaisista hoito-ohjelmista julkaistuihin tietoihin, joihin ei kuulunut pertutsumabia (ks. Taulukko 4). Tulosten havaittiin olevan yhdenmukaisia pCR:n määritelmästä riippumatta. pCR-luvut olivat pienemmät potilasjoukossa, jolla oli hormonireseptoriposiitivisia kasvaimia (vaihteluväli 46,2–50,0 %), kuin potilasjoukossa, jolla oli hormonireseptorinegatiivisia kasvaimia (vaihteluväli 65,0–83,8 %).

pCR-luvut olivat samankaltaisia potilailla, joilla oli leikattavissa oleva tai paikallisesti edennyt tauti. Inflammatorista rintasyöpää sairastavia potilaita oli varmojen päätelmien tekemiseksi liian vähän.

**Taulukko 4 NEOSPHERE (WO20697) ja TRYPHAENA (BO22280): Tehoa koskevat tiedot (hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasjoukko)**

Parametri	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	Trastutsumabi + dose-takseli N = 107	Pertutsumabi + trastutsumabi + dosetakseli N = 107	Pertutsumabi + trastutsumabi N = 107	Pertutsumabi + dosetakseli N = 96	Pertutsumabi + trastutsumabi + FEC-hoito → pertutsumabi + trastutsumabi + dosetakseli N = 73	FEC-hoito → pertutsumabi + trastutsumabi + dosetakseli N = 75	Pertutsumabi + TCH-hoito N = 77
Rinnan pCR-luku (ypT0/is) n (%) [95 %:n luottamus-väli] <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]
pCR-lukujen ero <sup>2</sup> [95 %:n luottamus-väli] <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-arvo (CHH-testin Simesin korjaus) <sup>4</sup>		0,0141 (vs. trastutsumabi + dosetakseli)	0,0198 (vs. trastutsumabi + dosetakseli)	0,0030 (vs. pertutsumabi + trastutsumabi + dosetakseli)	NA	NA	NA
Rinnan ja imusolmukkeen pCR-luku (ypT0/is N0) n (%) [95 %:n luottamus-väli]	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 %:n luottamus-väli]	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]
Kliininen vaste <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-hoito: 5-fluorourasiili, epirubisiini, syklofosfamidi; TCH-hoito: dosetakseli, karboplatiini ja trastutsumabi, CMH: Cochran–Mantel–Haenszel

1. Yhden näytteen 95 %:n luottamusväli Pearson–Clopperin binomijakaumalla.
2. Hoitoa pertutsumabi + trastutsumabi + dosetakseli ja hoitoa pertutsumabi + trastutsumabi verrataan hoitoon trastutsumabi + dosetakseli, kun taas hoitoa pertutsumabi + dosetakseli verrataan hoitoon pertutsumabi + trastutsumabi + dosetakseli.
3. Kahden vasteluvun eron likimääräinen 95 %:n luottamusväli Hauck–Andersonin menetelmällä.
4. p-arvo Cochran–Mantel–Haenszelin testillä, johon on tehty Simesin monikerroinkorjaus.
5. Kliininen vaste tarkoittaa potilaita, joilla on neoadjuvanttihoitajakson aikana paras täydellinen tai osittainen kokonaisvaste (rinnan primaarimuutoksessa).

### **BERENICE (WO29217)**

BERENICE on faasin II satunnaistamaton, avoin, monikansallinen monikeskustutkimus, joka tehtiin 401 HER2-positiivista paikallisesti edennytä tulehduksellista tai varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavilla potilailla (joiden kasvainten läpimitta oli > 2 cm tai joiden tauti oli levinnyt imusolmukkeisiin).

Potilaista muodostettiin BERENICE-tutkimuksessa kaksi rinnakkaisryhmää. Potilaat, joille trastutsumabin ja antrasykliinin/taksaanipohjaisen solunsalpaajahoidon yhdistelmästä koostuvan neoadjuvanttihoitoon katsottiin sopivan, kohdennettiin samaan ennen leikkausta toista seuraavista kahdesta hoidosta:

- kohortti A: neljä hoitosykliä, joissa annettiin lyhyen antovälin doksorubisiini- ja syklofosfamidihoitoa kahden viikon välein, minkä jälkeen neljä hoitosykliä pertutsumabia yhdistelmänä trastutsumabin ja paklitakselin kanssa
- kohortti B: neljä hoitosykliä FEC-hoitoa, mikä jälkeen neljä hoitosykliä pertutsumabia yhdistelmänä trastutsumabin ja dosetakselin kanssa.

Kaikki potilaat saivat leikkauksen jälkeen pertutsumabia ja trastutsumabia laskimoon kolmen viikon välein, kunnes hoitoa oli annettu yhden vuoden ajan.

BERENICE-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma on sydämen turvallisuus tutkimuksen neoadjuvanttijakson aikana. Sydämen turvallisuutta koskeva ensisijainen päätetapahtuma (eli NYHA-luokan III/IV vasemman kammion toimintahäiriöiden ilmaantuvuus ja sydämen vasemman kammion ejektiofraktion pieneneminen) oli yhdenmukainen neoadjuvanttihoitosta aiemmin saatujen tietojen kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

### *Adjuvanttihoito*

Adjuvanttihoitossa varhaisvaiheen HER2-positiivista rintasyöpää sairastaviksi potilaiksi, joilla on suuri syövän uusiutumisen riski, on APHINITY-tutkimuksen tietojen perusteella määritelty ne potilaat, joiden syöpä on levinnyt imusolmukkeisiin tai joilla on hormonireseptorinegatiivinen tauti.

### **APHINITY (BO25126)**

APHINITY on satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu faasin III monikeskustutkimus, jossa oli mukana 4804 varhaisvaiheen HER2-positiivista rintasyöpää sairastavaa potilasta, joiden primaarikasvain oli poistettu leikkauksella ennen satunnaistamista. Potilaat satunnaistettiin sen jälkeen saamaan pertutsumabia tai lumelääkettä yhdistelmänä adjuvanttihoitona annetun trastutsumabin ja solunsalpaajan kanssa. Tutkijat valitsivat potilaille yksilöllisesti yhden seuraavista antrasykliiniä sisältävistä tai sisältämättömistä solunsalpaajahoidoista:

- kolme tai neljä hoitosykliä FEC-hoitoa tai 5-fluorourasiilia, doksorubisiinia ja syklofosfamidia (FAC), minkä jälkeen kolme tai neljä hoitosykliä dosetakselia tai 12 hoitosyklin ajan viikoittain paklitakselia
- neljä hoitosykliä AC-hoitoa tai epirubisiinia ja syklofosfamidia (EC-hoitoa), minkä jälkeen kolme tai neljä hoitosykliä dosetakselia tai 12 hoitosyklin ajan viikoittain paklitakselia
- kuusi hoitosykliä dosetakselia yhdistelmänä karboplatiinin kanssa.

Pertutsumabi ja trastutsumabi annettiin laskimoon (ks. kohta 4.2) kolmen viikon välein ensimmäisen taksaanin sisältävän hoitosyklin 1. hoitopäivästä lähtien yhteensä 52 viikon ajan (enintään 18 hoitosykliä) tai kunnes tauti uusiutui, potilas peruutti suostumuksensa tutkimukseen osallistumisesta tai potilaalle ilmaantui haittavaikutuksia, jotka eivät olleet hoidettavissa. Potilaille annettiin tavanomaisia annoksia 5-fluorourasiilia, epirubisiinia, doksorubisiinia, syklofosfamidia, dosetakselia, paklitakselia ja karboplatiinia. Solunsalpaajahoidon päätyttyä potilaat saivat sädehoitoa ja/tai hormonihoitoa paikallisen kliinisen hoitokäytännön mukaan.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli elossaolo ilman invasiivista tautia (invasive disease-free survival, IDFS), joksi määriteltiin aika satunnaistamisesta invasiivisen rintasyövän paikalliseen tai alueelliseen ensimmäiseen uusiutumiseen samassa rinnassa, uusiutuminen etäpesäkkeenä, invasiivinen rintasyöpä toisessa rinnassa tai kuolema mistä tahansa syystä. Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat elossaolo ilman invasiivista tautia, mukaan lukien uusi muu primaarisyöpä, kokonaiselossaoloaika (OS), tauditon elossaoloaika (DFS), taudin uusiutumisen vapaa aika (RFI) ja etäpesäkkeiden uusiutumisen vapaa aika (DRFI).

Demografiset tiedot olivat kahden hoitohaaran kesken hyvin tasapainossa. Iän mediaani oli 51 vuotta, ja yli 99 % potilaista oli naisia. Valtaosalla potilaista oli imusolmukkeisiin levinnyt (63 %) ja/tai hormonereseptoripositiivinen tauti (64 %), ja valtaosa oli valkoihoisia (71 %).

45,4 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen APHINITY-tutkimuksessa osoitettiin taudin uusiutumisen tai kuoleman riskin vähentyneen 19 % (riskisuhde [HR] = 0,81; 95 %:n luottamusväli 0,66; 1,00; p-arvo 0,0446) pertutsumabia saaneilla potilailla verrattuna potilaisiin, jotka satunnaistettiin saamaan lumehoitoa.

101,2 kuukauden (8,4 vuotta) (mediaani) seurannan jälkeen, kolmannessa kokonaiselossaoloajan välianalyysissä, pertutsumabi-haaran satunnaistetuista potilaista 168 kuoli (7,0 %) ja lumehoitohaaran satunnaistetuista potilaista 202 kuoli (8,4 %) (riskisuhde [HR] = 0,83; 95 %:n luottamusväli 0,68; 1,02).

Yhteenveto APHINITY-tutkimuksen tehoa koskevista tuloksista, ks. Taulukko 5 ja Kuva 3 Kuva 3.

**Taulukko 5 Kokonaisteho: hoitoaikkeen mukainen (ITT) potilasjoukko**

	<b>Pertutsumabi + trastutsumabi + solunsalpaajahoito N = 2400</b>	<b>Lumelääke + trastutsumabi + solunsalpaajahoito N = 2404</b>
<b><i>Ensisijainen päätetapahtuma</i></b>		
<b>Elossaolo ilman invasiivista tautia*</b>		
Niiden potilaiden lukumäärä (%), joilla tapahtuma esiintyi	171 (7,1 %)	210 (8,7 %)
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,81 [0,66, 1,00]	
p-arvo (Log-Rank-testi, ositettu <sup>1</sup> )	0,0446	
3 vuoden jaksoja ilman tapahtumia <sup>2</sup> [95 %:n luottamusväli]	94,1 [93,1, 95,0]	93,2 [92,2, 94,3]
<b><i>Toissijaiset päätetapahtumat<sup>1</sup></i></b>		
<b>Elossaolo ilman invasiivista tautia, mukaan lukien uusi muu primaarikasvain*</b>		
Niiden potilaiden lukumäärä (%), joilla tapahtuma esiintyi	189 (7,9 %)	230 (9,6 %)
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,82 [0,68, 0,99]	
p-arvo (Log-Rank-testi, ositettu <sup>1</sup> )	0,0430	
3 vuoden jaksoja ilman tapahtumia <sup>2</sup> [95 %:n luottamusväli]	93,5 [92,5, 94,5]	92,5 [91,4, 93,6]
<b>Tauditon elossaolo*</b>		
Niiden potilaiden lukumäärä (%), joilla tapahtuma esiintyi	192 (8,0 %)	236 (9,8 %)
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,81 [0,67, 0,98]	
p-arvo (Log-Rank-testi, ositettu <sup>1</sup> )	0,0327	
3 vuoden jaksoja ilman tapahtumia <sup>2</sup> [95 %:n luottamusväli]	93,4 [92,4, 94,4]	92,3 [91,2, 93,4]

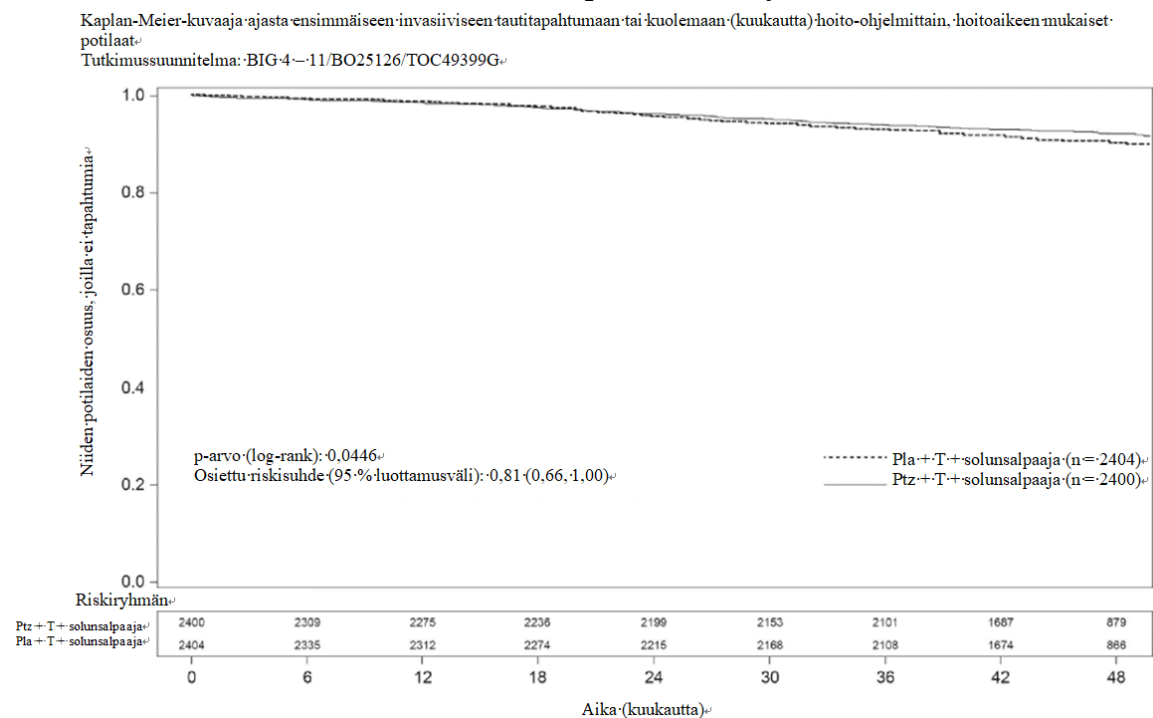
	<b>Pertutsumabi + trastutsumabi + solunsalpaajahoido N = 2400</b>	<b>Lumelääke + trastutsumabi + solunsalpaajahoido N = 2404</b>
<b>Kokonaiselossaolo**</b>		
Niiden potilaiden lukumäärä (%), joilla tapahtuma esiintyi	168 (7 %)	202 (8,4 %)
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,83 [0,68, 1,02]	

\* Elossaolo ilman invasiivista tautia, ensisijainen analyysi, tiedonkeruun katkaisupäivä 19. joulukuuta 2016.

\*\* Tiedot kolmannelta kokonaiselossaolon välianalyysistä, tiedonkeruun katkaisupäivä 10. tammikuuta 2022.

1. Kaikki analyysit ositettiin imusolmukkeiden statuksen, tutkimussuunnitelman version, keskeisten hormonireseptorien statuksen ja adjuvanttisolunsalpaajahoidon mukaan.
2. Kolmen vuoden jaksot ilman tapahtumia saatiin Kaplan-Meierin estimaateista.

### Kuva 3 Elossaolo ilman invasiivista tautia: Kaplan-Meier-käyrä



IDFS = elossaolo ilman invasiivista tautia; CI = luottamusväli; Pla = lumelääke; Ptz = pertutsumabi; T = trastutsumabi.

Elossaolon ilman invasiivista tautia estimaatti neljän vuoden hoidon kohdalla oli pertutsumabihoitoa saaneessa ryhmässä 92,3 % verrattuna 90,6 %:iin lumehoitoa saaneessa ryhmässä. Seurannan mediaani arvion ajankohtana oli 45,4 kuukautta.

### Alaryhmäanalyysin tulokset

Pertutsumabin hyödyt olivat primaarianalyysin ajankohtana selkeämmät niiden potilaiden alaryhmissä, joilla uusiutumisriski oli suuri: imusolmukkeisiin levinnyt tai hormonireseptorinegatiivinen tauti (ks. Taulukko 6).

**Taulukko 6 Alaryhmien tehoa koskevat tulokset imusolmukkeiden statuksen ja hormonireseptorien statuksen mukaan<sup>1</sup>**

Potilasjoukko	Elossaolon ilman invasiivista tautia koskevien tapahtumien lkm /N yhteensä (%)		Osittamaton riskisuhde (95 %:n luottamusväli)
	Pertutsumabi + trastutsumabi + solunsalpaajahoito	Lumelääke + trastutsumabi + solunsalpaajahoito	
<b>Imusolmukkeiden status</b>			
Positiivinen	139/1503 (9,2 %)	181/1502 (12,1 %)	0,77 (0,62, 0,96)
Negatiivinen	32/897 (3,6 %)	29/902 (3,2 %)	1,13 (0,68, 1,86)
<b>Hormonireseptorien status</b>			
Negatiivinen	71/864 (8,2 %)	91/858 (10,6 %)	0,76 (0,56, 1,04)
Positiivinen	100/1536 (6,5 %)	119/1546 (7,7 %)	0,86 (0,66, 1,13)

<sup>1</sup> Ennalta määritellyt alaryhmäanalyysit ilman korjausta useiden vertailujen suhteen, minkä vuoksi tulokset katsotaan deskriptiivisiksi.

Elossaolon ilman invasiivista tautia estimaatit alaryhmässä, jossa potilaiden tauti oli levinnyt imusolmukkeisiin, olivat kolmen vuoden hoidon kohdalla pertutsumabihoitoa saaneilla potilailla 92,0 % verrattuna 90,2 %:iin lumehoitoa saaneilla potilailla ja neljän vuoden hoidon kohdalla pertutsumabihoitoa saaneilla potilailla 89,9 % verrattuna 86,7 %:iin lumehoitoa saaneilla potilailla. Elossaolon ilman invasiivista tautia estimaatit alaryhmässä, jossa potilaiden tauti ei ollut levinnyt imusolmukkeisiin, olivat kolmen vuoden hoidon kohdalla pertutsumabihoitoa saaneilla potilailla 97,5 % verrattuna 98,4 %:iin lumehoitoa saaneilla potilailla ja neljän vuoden hoidon kohdalla pertutsumabihoitoa saaneilla potilailla 96,2 % verrattuna 96,7 %:iin lumehoitoa saaneilla potilailla. Elossaolon ilman invasiivista tautia estimaatit hormonireseptorinegatiivisten potilaiden alaryhmässä olivat kolmen vuoden hoidon kohdalla pertutsumabihoitoa saaneilla potilailla 92,8 % verrattuna 91,2 %:iin lumehoitoa saaneilla potilailla ja neljän vuoden hoidon kohdalla pertutsumabihoitoa saaneilla potilailla 91,0 % verrattuna 88,7 %:iin lumehoitoa saaneilla potilailla. Elossaolon ilman invasiivista tautia estimaatit hormonireseptoriposiitivisten potilaiden alaryhmässä olivat kolmen vuoden hoidon kohdalla pertutsumabihoitoa saaneilla potilailla 94,8 % verrattuna 94,4 %:iin lumehoitoa saaneilla potilailla ja neljän vuoden hoidon kohdalla pertutsumabihoitoa saaneilla potilailla 93,0 % verrattuna 91,6 %:iin lumehoitoa saaneilla potilailla.

#### Potilaiden raportoimat hoitotulokset

Toissijaisiin päätetapahtumiin kuului potilaiden raportoiman yleisen terveydentilan, rooli- ja fyysisen toimintakyvyn sekä hoidon oireiden arviointi EORTC QLQ-C30- ja EORTC QLQ-BR23 -kyselyiden avulla. Potilaiden raportoimien hoitotulosten analyysissä 10 pisteen ero katsottiin kliinisesti merkittäväksi.

Potilaiden fyysistä toimintakykyä, yleistä terveydentilaa ja ripulia koskevissa pisteissä todettiin kummassakin hoitohaarassa kliinisesti merkittävä muutos solunsalpaajahoidon aikana. Fyysistä toimintakykyä kuvaava pisteiden lasku kyseisenä ajankohtana lähtötilanteeseen verrattuna oli pertutsumabihoitohaarassa keskimäärin -10,7 (95 %:n luottamusväli -11,4, -10,0) ja lumehoitohaarassa -10,6 (95 %:n luottamusväli -11,4, -9,9); yleistä terveydentilaa kuvaavien pisteiden lasku oli pertutsumabihoitohaarassa -11,2 (95 %:n luottamusväli -12,2, -10,2) ja lumehoitohaarassa -10,2 (95 %:n luottamusväli -11,1, -9,2). Ripulin oireita kuvaavat pisteet suurenevät pertutsumabihoitohaarassa tasolle +22,3 (95 %:n luottamusväli 21,0, 23,6) ja lumehoitohaarassa tasolle +9,2 (95 %:n luottamusväli 8,2, 10,2).

Kummankin hoitohaaran fyysistä toimintakykyä ja yleistä terveydentilaa kuvaavat pisteet palautuivat tämän jälkeen kohdennetun hoidon aikana lähtötilanteen tasolle. Ripulin oireet palautuivat pertutsumabihoitohaarassa lähtötilanteen tasolle HER2-hoidon jälkeen. Pertutsumabin lisääminen trastutsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmään ei vaikuttanut tutkimuksen aikana potilaiden yleiseen roolitoimintakykyyn.

### Immunogeenisuus

Pertutsumabihoidon aikana voi kehittyä pertutsumabin vasta-aineita. Vasta-aineiden kehittymisen sekä kliinisen vasteen tai haittatapahtumien välillä ei ole todettu olevan ilmeistä yhteyttä.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset pertutsumabin käytöstä kaikkien pediatristen ryhmien rintasyövän hoidossa (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa kohdasta).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin tiedoista, jotka kattoivat 481 (faasin I, II ja III) kliinisissä tutkimuksissa mukana ollutta potilasta, joilla oli erityyppisiä pitkälle edenneitä syöpäsairauksia ja jotka olivat saaneet pertutsumabihoitoa joko ainoana lääkeaineena tai yhdistelmähoidossa pertutsumabiannoksina 2–25 mg/kg, joita annettiin kolmen viikon välein 30–60 minuutin kestoisina infuusioina laskimoon.

### Imeytyminen

Pertutsumabi annetaan infuusiona laskimoon.

### Jakautuminen

Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa tyypillisen potilaan jakautumistilavuus oli keskitilassa (V<sub>c</sub>) 3,11 litraa ja ääreistilassa (V<sub>p</sub>) 2,46 litraa.

### Biotransformaatio

Pertutsumabin metaboliaa ei ole tutkittu suoranaisesti. Vasta-aineet poistuvat elimistöstä pääasiassa kataboloitumalla.

### Eliminaatio

Pertutsumabin puhdistuman (CL) mediaani oli 0,235 l/vrk ja puoliintumisajan mediaani oli 18 vuorokautta.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Pertutsumabin farmakokinetiikka on lineaarinen koko suositellulla annosvälillä.

### lääkkäät potilaat

Pertutsumabin farmakokinetiikassa ei havaittu populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella eroa < 65-vuotiaiden (n = 306) ja ≥ 65-vuotiaiden (n = 175) potilaiden välillä

### Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Pertutsumabia ei ole tutkittu erityisesti munuaisten vajaatoimintaan keskittyvässä tutkimuksessa. Populaatiofarmakokineettisen analyysin tulosten perusteella altistus pertutsumabille on lievää

(kreatiniinipuhdistuma [CLcr] 60–90 ml/min, N = 200) ja keskivaiketta (CLcr 30–60 ml/min, N = 71) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla samankaltainen kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali (CLcr yli 90 ml/min, N = 200). Kreatiniinipuhdistuman ja pertutsumabialtistuksen välillä ei havaittu yhteyttä kreatiniinipuhdistuman vaihteluvälialueella (27–244 ml/min).

### Muut erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettinen analyysi ei viitannut ikään, sukupuoleen tai etniseen taustaan (japanilainen tai muu kuin japanilainen) perustuviin eroihin farmakokinetiikassa. Albumiini ja kehon rasvaton paino lähtötilanteessa olivat tärkeimmät puhdistumaan vaikuttavat kovariaatit. Jos potilaan albumiinipitoisuus oli lähtötilanteessa normaalia suurempi, puhdistuma väheni, ja jos potilaan kehon rasvaton paino oli normaalia suurempi, puhdistuma lisääntyi. Pertutsumabihoidon suositelluilla annoksilla ja hoito-ohjelmilla tehdyt herkkyysanalyysit osoittivat kuitenkin, että näiden kahden kovariaatin ääriarvoilla ei ollut merkittävää vaikutusta vakaan tilan tavoitepitoisuuksien saavuttamiseen, mikä todettiin prekliinisissä kasvainten vieraslajisierremalleissa. Pertutsumabin annosta ei siksi tarvitse näiden kovariaattien perusteella säätää.

Pertutsumabin farmakokineettiset tulokset NEOSPHERE- ja APHINITY-tutkimuksissa olivat yhdenmukaiset aiemmista populaatiofarmakokineettisistä malleista saatujen ennusteiden kanssa. Pertutsumabin farmakokinetiikassa ei havaittu eroja varhaisvaiheen rintasyöpää ja metastasoitunutta rintasyöpää sairastavien potilaiden välillä.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläimillä ei ole tehty erityisiä hedelmällisyystutkimuksia pertutsumabin vaikutusten selvittämiseksi. *Cynomolgus*-apinoilla tehtyjen toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta selvittäneiden tutkimusten perusteella ei voida vetää täsmällisiä johtopäätöksiä urosten lisääntymisjärjestelmään kohdistuvista haittavaikutuksista.

Lisääntymistoksisuustutkimuksia on tehty tiineillä *cynomolgus*-apinoilla (gestaatiopäivinä 19–50), jolloin aloitusannos oli 30–150 mg/kg, minkä jälkeen annettiin kerran kahdessa viikossa annos 10–100 mg/kg. Näistä annoksista aiheutunut kliinisesti oleellinen altistus oli huippupitoisuuden ( $C_{max}$ ) perusteella 2,5–20 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositellulla annoksella. Pertutsumabin anto laskimoon gestaatiopäivinä 19–50 (organogeneesin aikana) aiheutti alkiotoksisuutta, joka lisääntyi annosriippuvasti alkion ja sikiön kuolemaan gestaatiopäivien 25–70 välillä. Alkioista tai sikiöistä kuoli 33 %, kun pertutsumabia annettiin kerran kahdessa viikossa tiineille naarasapinoille annoksilla 10 mg/kg, ja vastaavasti 50 % kuoli annoksilla 30 mg/kg kerran kahdessa viikossa ja 85 % annoksilla

100 mg/kg kerran kahdessa viikossa (annokset olivat huippupitoisuuden ( $C_{max}$ ) perusteella 2,5–20 kertaa suurempia kuin ihmiselle suositeltu annos). Kun gestaatiopäivänä 100 tehtiin keisarileikkaus, kaikissa pertutsumabiannosryhmissä todettiin sikiöveden niukkuutta, vähentynyt keuhkojen ja munuaisten suhteellinen paino sekä mikroskooppista näyttöä munuaisten hypoplasiasta, mikä on yhdenmukaista munuaisten kehityksen viivästymisen kanssa. Sikiöveden niukkuudesta aiheutuneeksi katsotun sikiön kasvun heikkenemisen lisäksi havaittiin keuhkojen hypoplasiaa (yhdellä kuudesta 30 mg/kg ryhmässä ja yhdellä kahdesta 100 mg/kg ryhmässä), kammioväliseinän vikoja (yhdellä kuudesta 30 mg/kg ryhmässä), ohut kammioväliseinä (yhdellä kahdesta 100 mg/kg ryhmässä) ja vähäisiä luustovikoja (ulkoisia, kolmella kuudesta 30 mg/kg ryhmässä). Kaikkien hoitoryhmien jälkeläisillä raportoitiin pertutsumabialtistukseksi 29–40 % emolla seerumissa gestaatiopäivänä 100 todetusta pitoisuudesta.

*Cynomolgus*-apinat sietivät viikoittain laskimoon annetun pertutsumabin yleensä hyvin annoksiin 150 mg/kg/annos saakka. Annoksilla 15 mg/kg ja sitä suuremmilla annoksilla havaittiin ajoittaista lievää hoitoon liittyntä ripulia. Osalla apinoista valmisteen pitkäaikainen (7–26 viikoittaista annosta) anto johti vaikeaan asteiseen sekretoriseen ripuliin. Ripuli hoidettiin (lukuun ottamatta yhtä, annoksia 50 mg/kg saanutta eläintä, joka oli lopetettava) tukihoidolla, kuten laskimoon annettavalla nestekorvaushoidolla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

L-histidiini

L-histidiinihydrokloridimonohydraatti

Sorbitoli (E420)

Polysorbaatti 20 (E432)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Pertutsumabin laimentamiseen ei saa käyttää glukoosiliuosta (5 %), koska se ei ole tällaisissa liuoksissa kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

#### Avaamaton pakkaus

3 vuotta

#### Laimennettu liuos

Valmisteen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu kun valmistetta on laimentamisen jälkeen säilytetty 48 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja sen jälkeen 24 tuntia 30 °C:n lämpötilassa suojattuna valolta. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käyttöä edeltävät säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmistetta ole laimennettu valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Katso lisätietoja laimennetun lääkevalmisteen säilytyksestä kohdasta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Injektio pullo (tyypin I borosilikaattilasiasia), jossa on klooributylikumitulppa ja joka sisältää 14 ml liuosta.

Pakkauksessa 1 injektio pullo.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Pertutsumabi ei sisällä antimikrobista säilöntäainetta. Tämän vuoksi käyttökuntoon saatetun infuusioliuoksen steriiliys on varmistettava huolellisesti, ja terveydenhuollon ammattilaisen pitää saattaa valmiste käyttökuntoon.

Pertutsumabi on yhtä käyttökertaa varten.

Injektiopulloa ei saa ravistaa. 14 ml pertutsumabikonsentraattia on vedettävä injektiopullostaa käyttäen steriiliä neulaa ja ruiskua ja laimennettava 250 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuosta PVC-infuusiopussissa tai PVC:tä sisältämättömässä polyolefiini-infuusiopussissa. Laimentamisen jälkeen yksi ml liuosta sisältää noin 3,02 mg pertutsumabia (840 mg / 278 ml) aloitusannosta varten (tarvitaan kaksi injektiopulloa) ja noin 1,59 mg pertutsumabia (420 mg / 264 ml) ylläpitoannosta varten (tarvitaan yksi injektiopullo).

Pussia on käännettävä varovasti ylösalaisin liuoksen sekoittamiseksi, jotta liuokseen ei muodostu vaahtoa.

Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkistettava silmämääräisesti ennen antoa, ettei niissä ole hiukkasia ja värimuutoksia havaittavissa. Mikäli liuoksessa on havaittavissa hiukkasia tai värimuutoksia, ei sitä saa käyttää. Infuusio on annettava heti valmisteen käyttökuntoon saattamisen jälkeen (ks. kohta 6.3).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Pertutsumabi on yhteensopiva polyvinyylidikloridista (PVC) valmistettujen ja PVC:tä sisältämättömien polyolefiinista, mukaan lukien polyeteenista, valmistettujen infuusiopussien kanssa.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/25/2008/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. huhtikuuta 2026

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <https://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. BIOLOGISTEN VAIKUTTAVIEN AINEIDEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Biologisten vaikuttavien aineiden valmistajan nimi ja osoite

Shanghai Henlius Biologics Co., Ltd.  
Building 1, No. 182 Wenjun Road, Songjiang District, Shanghai, Kiina

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Alankomaat

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset (PSUR)**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, joka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT KOTELO**

### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Poherdy 420 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
Pertutsumabi

### **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi 14 ml:n injektiopullo sisältää 420 mg pertutsumabia (pitoisuus 30 mg/ml).

### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

L-histidiini  
L-histidiinihydrokloridimonohydraatti  
Sorbitoli  
Polysorbaatti 20  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
420 mg / 14 ml  
1 x 14 ml

### **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Laskimoon laimentamisen jälkeen  
Ei saa ravistaa  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

### **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

### **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sorbitolin vuoksi antaa potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

### **8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

### **9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa  
Ei saa jäätyä  
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/25/2008/001

**13. ERÄNUMERO**

LOT

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Perusteet pistekirjoituksesta vapautukselle hyväksytyt.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Poherdy 420 mg steriili konsentraatti  
Pertutsumabi  
i.v.

**2. ANTOTAPA**

Laskimoon laimentamisen jälkeen

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

LOT

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

420 mg / 14 ml

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Poherdy 420 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten**

Pertutsumabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkevalmisteen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Poherdy on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Poherdy-valmistetta
3. Miten Poherdy-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Poherdy-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Poherdy on ja mihin sitä käytetään**

Poherdy sisältää vaikuttavana aineena pertutsumabia ja sitä käytetään tiettyntyyppistä rintasyöpää sairastavien aikuisten potilaiden hoitoon, kun

- rintasyövän on todettu olevan HER2-positiivinen – lääkäri testaa tämän sinulta
- syöpä on levinnyt muualle elimistöön (muodostanut etäpesäkkeitä), kuten keuhkoihin tai maksaan, ja sitä ei aikaisemmin ole hoidettu syöpälääkkeillä (solunsalpaajahoito) tai muilla HER2-kasvutekijään kiinnittyvillä lääkkeillä, tai mikäli syöpä on uusiutunut rinnassa aiemman hoidon jälkeen
- syöpä ei ole levinnyt muualle elimistöön ja hoito on tarkoitus antaa ennen leikkausta (ennen leikkausta annettavaa hoitoa kutsutaan neoadjuvanttihoidoksi)
- syöpä ei ole levinnyt muualle elimistöön ja hoito on tarkoitus antaa leikkauksen jälkeen (leikkauksen jälkeen annettavaa hoitoa kutsutaan adjuvanttihoidoksi).

Sinulle annetaan Poherdy-valmisteen lisäksi myös trastutsumabia ja solunsalpaajiksi kutsuttuja lääkkeitä. Lisätietoja näistä lääkkeistä saat niiden pakkausselosteista. Pyydä lääkäriltä tai sairaanhoitajalta tietoa näistä muista lääkkeistä.

#### **Miten Poherdy vaikuttaa**

Poherdy on monoklonaaliseksi vasta-aineeksi kutsuttu lääke, joka kiinnittyy tiettyihin kohteisiin elimistössä ja syöpäsoluissa.

Poherdy tunnistaa kohteensa, jota kutsutaan ihmisen epidermaaliseksi kasvutekijäksi 2 (HER2), ja kiinnittyy siihen. HER2-kasvutekijää esiintyy runsaasti joidenkin syöpäsolujen pinnalla, jossa se kiihdyttää niiden kasvua. Kun Poherdy kiinnittyy HER2-positiivisiin syöpäsoluihin, se saattaa hidastaa syöpäsolujen kasvua, pysäyttää niiden kasvun tai se saattaa tappaa nämä syöpäsolut.

## **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Poherdy-valmistetta**

### **Sinulle ei saa antaa Poherdy-valmistetta, jos**

- olet allerginen pertutsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), melko harvinainen geneettinen sairaus, jossa elimistö ei tuota fruktoosia hajottavaa entsyymiä.

Jos olet epävarma, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, ennen kuin saat Poherdy-hoitoa.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Poherdy-hoito voi vaikuttaa sydämeen. Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, ennen kuin sinulle annetaan Poherdy-valmistetta

- jos sinulla on joskus ollut sydänvaivoja (esim. sydämen vajaatoiminta, vakavia sydämen rytmihäiriöitä on hoidettu, huonossa hoitotasapainossa oleva korkea verenpaine, äskettäinen sydänkohtaus); sydämen toiminta tutkitaan ennen Poherdy-hoitoa ja sen aikana, ja lääkäri tekee sinulle kokeita tutkiakseen, toimiiko sydämesi kunnolla
- jos sinulla on joskus ollut sydänvaivoja aiemman trastutsumabihoidon aikana
- jos olet joskus saanut solunsalpaajahoitoa antrasykliinien luokkaan kuuluvilla lääkkeillä, esim. doksorubisiinia tai epirubisiinia, sillä nämä lääkkeet voivat vaurioittaa sydänlihasta ja lisätä sydänongelmien vaaraa pertutsumabihoidon yhteydessä.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), kerro siitä lääkärille tai sairaanhoitajalle ennen kuin sinulle annetaan pertutsumabihoitoa. Ks. kohdasta 4 ”Vakavat haittavaikutukset” tarkempia tietoja sydämen toimintahäiriöihin viittaavista tarkkailtavista oireista.

### Infuusioreaktiot

Infuusioreaktioita, allergisia tai anafylaktisia (äkillinen yliherkkyys) reaktioita, voi ilmaantua. Lääkäri tai sairaanhoitaja tarkkailee haittavaikutusten ilmaantumista infuusion annon aikana ja 30–60 minuutin ajan infuusion jälkeen. Jos sinulle ilmaantuu vakava reaktio, lääkäri saattaa lopettaa pertutsumabihoidon. Potilas on hyvin harvinaisissa tapauksissa kuollut pertutsumabi-infuusion aikana anafylaktisen reaktion seurauksena. Ks. kohdasta 4 ”Vakavat haittavaikutukset” tarkempia tietoja infuusion aikana ja sen jälkeen tarkkailtavista infuusioreaktioista.

### Kuumeinen neutropenia (veren valkosolujen alhainen määrä ja kuume)

Kun pertutsumabihoitoa annetaan yhdessä jonkun muun syöpälääkkeen kanssa (trastutsumabi ja solunsalpaajahoito), veren valkosolujen määrä saattaa alentua ja kuume nousta. Mikäli sinulla on tulehdus ruuansulatuskanavassa (esim. suun kipeytymistä tai ripulia), saatat olla alttiimpi tälle haittavaikutukselle.

### Ripuli

Pertutsumabihoito saattaa aiheuttaa vaikean ripulin. Ripulin ilmaantumisen riski on yli 65-vuotiailla potilailla suurempi kuin alle 65-vuotiailla potilailla. Ripulissa elimistö tuottaa tavanomaista enemmän vetistä ulostetta. Jos sinulla ilmenee vaikea ripuli syöpähoidon aikana, lääkäri saattaa aloittaa sinulle hoidon ripuliin ja keskeyttää pertutsumabihoidon, kunnes ripuli on saatu hallintaan.

### **Käyttö lapsilla ja alle 18-vuotiailla**

Poherdy-valmistetta ei suositella alle 18-vuotiaille, koska sen tehosta tässä ikäryhmässä ei ole tietoa

## **Käyttö iäkkäille**

Pertutsumabihoitoa saavilla yli 65-vuotiailla potilailla haittavaikutukset ovat todennäköisempiä kuin alle 65-vuotiailla potilailla. Haittavaikutuksia voivat olla mm. heikentynyt ruokahalu, vähentynyt veren punasolujen määrä, painon lasku, väsymyksen tunne, makuaistin häviäminen tai muuttuminen, heikotus, tunnottomuus, pistely- tai kihelmöintituntemukset lähinnä jalkaterissä ja säärissä sekä ripuli.

## **Muut lääkevalmisteet ja Poherdy**

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

## **Raskaus ja imetys**

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle ennen hoidon aloittamista, jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista. Lääkäri tai sairaanhoitaja kertoo raskauden aikana annetun pertutsumabihoidon hyödyistä ja riskeistä sinulle ja lapsellesi.

- Kerro lääkärille heti, jos tulet raskaaksi pertutsumabihoidon aikana tai kuuden kuukauden kuluessa hoidon lopettamisesta.
- Kysy lääkäriltä, voitko imettää pertutsumabihoidon aikana tai sen jälkeen.

Pertutsumabi saattaa vahingoittaa sikiötä. Sinun on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisyä pertutsumabihoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Kysy lääkäriltä, mikä on sinulle sopivin ehkäisymenetelmä.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Pertutsumabilla voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Jos sinulle kuitenkin ilmaantuu huimausta, infuusioreaktio, allerginen tai anafylaktinen reaktio, odota oireiden häviämistä ennen kuin ajat autoa tai käytät koneita.

## **Poherdy sisältää natriumia**

Poherdy sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Ennen Poherdy-valmisteen antamista se laimennetaan natriumkloridiliuoksella (9 mg/ml, 0,9 %) infuusiota varten. Keskustele lääkärisi kanssa, jos noudatat vähäsuolaista ruokavaliota.

## **Poherdy sisältää sorbitolia**

Sorbitoli on fruktoosin lähde. Jos sinulla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI, harvinainen geneettinen sairaus), sinulle ei saa antaa tätä lääkettä. HFI-potilaiden elimistö ei voi hajottaa fruktoosia, mikä voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia.

Kerro lääkärillesi ennen tämän lääkkeen saamista, jos sinulla on HFI.

## **Poherdy sisältää polysorbaattia**

Tämä lääkevalmiste sisältää yhdessä millilitrassa 0,2 mg polysorbaattia 20. Yksi injektioipullo sisältää 2,8 mg polysorbaattia 20. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille

## **3. Miten Poherdy-valmistetta annetaan**

## **Tämän lääkkeen antaminen**

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Poherdy-infuusion sairaalassa tai klinikalla.

- Se annetaan tiputuksena laskimoon (suonensisäisenä infuusiona) kerran kolmessa viikossa.
- Sinulle annettava lääkemäärä ja infuusion kesto ovat erilaiset ensimmäisen ja sen jälkeen annettavien annosten yhteydessä.
- Sinulle annettavien infuusioiden lukumäärä riippuu siitä miten hoito tehoaa, sekä siitä, saatko hoidon ennen leikkausta (neoadjuvanttihoito) vai leikkauksen jälkeen (adjuvanttihoito) vai levinneeseen tautiin.
- Pertutsumabin kanssa annetaan muita syöpälääkkeitä (trastutsumabia ja solunsalpaajahoitoa).

### **Ensimmäinen infuusio:**

- Sinulle annetaan 840 mg:n annos pertutsumabia 60 minuutin kestoisena infuusiona. Lääkäri tai sairaanhoitaja tarkkailee haittavaikutuksia infuusion annon aikana ja 60 minuutin ajan infuusion jälkeen.
- Sinulle annetaan myös trastutsumabia ja solunsalpaajahoitoa.

**Kaikilla seuraavilla infuusiokerroilla**, jos siedit ensimmäisen infuusion hyvin:

- Sinulle annetaan 420 mg:n annos pertutsumabia 30–60 minuutin kestoisena infuusiona. Lääkäri tai sairaanhoitaja tarkkailee haittavaikutuksia infuusion annon aikana ja 30-60 minuutin ajan infuusion jälkeen.
- Sinulle annetaan myös trastutsumabia ja solunsalpaajahoitoa.

Katso lisätietoja trastutsumabin ja solunsalpaajahoidon annostuksesta (ne voivat myös aiheuttaa haittavaikutuksia) niiden pakkauselosteista. Jos sinulla on kysyttävää näistä lääkkeistä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

### **Jos unohdat Poherdy-hoidon**

Jos unohdat pertutsumabihoidon tai hoitokerta jää väliin, sovi uusi hoitoaika mahdollisimman pian. Jos edellisestä hoitokäynnistäsi on kulunut kuusi viikkoa tai pidempään, sinulle annetaan suurempi 840 mg:n pertutsumabiannos.

### **Jos lopetat Poherdy-valmisteen käytön**

Älä lopeta tämän lääkevalmisteen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa. On tärkeää että sinulle annetaan kaikki hoito-ohjelman mukaiset infuusiot.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkevalmisteen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääkevalmiste voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### **Vakavat haittavaikutukset**

**Kerro viipymättä lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista:**

- Hyvin vaikea-asteinen tai pitkittyvä ripuli (vähintään seitsemän ulostuskertaa vuorokaudessa)

- Veren valkosolumäärän väheneminen tai vähyys (todetaan verikokeen avulla), mihin saattaa liittyä kuumetta ja joka saattaa lisätä infektion riskiä.
- Infuusioreaktiot, joihin liittyvät oireet voivat olla joko lieviä tai vaikeampiasteisia, ja niitä saattavat olla pahoinvointi, kuume, vilunväristykset, väsymyksen tunne, päänsärky, ruokahaluttomuus, nivel- ja lihassärky sekä kuumat allot.
- Allergiset ja anafylaktiset (äkillinen yliherkkyys) reaktiot, joiden oireita voivat olla kasvojen ja kurkun turpoaminen, mihin liittyy hengitysvaikeuksia. Potilas on hyvin harvinaisissa tapauksissa kuollut pertutsumabi-infusion aikana anafylaktisen reaktion seurauksena.
- Sydämen toimintahäiriöt (sydämen vajaatoiminta), joiden oireita voivat olla yskä, hengästyneisyys ja jalkojen tai käsivarsien turpoaminen (nesteiden kertyminen).
- Tuumorilyysioireyhtymä (tila saattaa ilmetä, kun syöpäsolut kuolevat nopeasti, aiheuttaen muutoksia verikokeen avulla todettavissa veren mineraali- ja metaboliittitasoissa). Oireita voivat olla mm. munuaisten toimintahäiriöt (heikotus, hengenahdistus, uupumus ja sekavuus), sydämen toimintahäiriöt (sydämentykytys ja epäsäännöllisinä tuntuvat sydämen lyönnit), kouristuskohtaukset, oksentelu tai ripulija suun, käsien tai jalkaterien kihelmöinti.

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin edellä mainituista haittavaikutuksista.

### **Muita haittavaikutuksia ovat:**

#### **Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):**

- ripuli
- hiustenlähtö
- pahoinvointi tai oksentelu
- väsymys
- ihottuma
- ruoansulatuskanavan tulehdus (esim. suun kipeytyminen)
- veren punasolumäärän väheneminen (todetaan verikokeen avulla)
- nivel- tai lihaskipu, lihasten heikkous
- ummetus
- ruokahalun heikkeneminen
- makuaistin häviäminen tai muuttuminen
- kuume
- nilkkojen tai muiden kehonosien turpoaminen nesteen kertyessä elimistöön
- unettomuus
- kuumat aallot
- heikotuksen, tunnottomuuden, kihelmöinnin tai pistelyn tuntemukset lähinnä jalkaterissä ja jaloissa
- nenäverenvuoto
- yskä
- närästys
- kuiva ja kutiseva iho tai aknen kaltaiset oireet ihossa
- kynsihäiriöt
- kurkkukipu, nenän punoitus, arkuus tai vuotaminen, flunssankaltaiset oireet ja kuume
- lisääntynyt kyynelvuoto
- kuume, johon liittyy tiettytyyppisten veren valkosolujen vaarallista vähyttä (neutropenia)
- kipu kehossa, käsivarsissa, säärissä ja vatsassa
- hengästyneisyys
- huimauksen tunne

#### **Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä):**

- tunnottomuuden, pistelyn ja kihelmöinnin tunnejalkaterissä tai käsissä, terävä pistävä, sykkivä, kylmävä tai kuumottava kipu, kivun tunne jostakin sellaisesta, joka ei tavallisesti aiheuta kipua, kuten kevyt kosketus, heikentynyt kyky tuntea lämmön ja kylmän vaihteluja, tasapainon ja koordinaatiokyvyn häiriöt

- tulehdus kynsivallissa, joka on kynnen ja ihon yhtymäkohta
- korva-, nenä- tai kurkkutulehdus
- sydämen vasemman kammion toiminnan heikkeneminen, johon saattaa liittyä oireita tai se saattaa olla oireetonta.

### **Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta):**

- keuhko-oireet, kuten kuiva yskä tai hengästyneisyys (mahdollisia interstitiaalisen keuhkosairauden oireita, sairaus jossa keuhkorakkulasäkkien ympärillä oleva kudos tuhoutuu)
- nestettä keuhkojen ympärillä, mistä aiheutuu hengitysvaikeuksia.

Jos sinulla esiintyy jokin edellä mainituista oireista pertutsumabihoiton lopettamisen jälkeen, ota heti yhteyttä lääkäriin ja kerro, että olet saanut pertutsumabihoitoa.

Jotkut sinulla esiintyvät haittavaikutukset saattavat johtua rintasyövästä. Jos sinulle annetaan pertutsumabin kanssa samaan aikaan trastutsumabia ja solunsalpaajahoitoa, jotkut haittavaikutukset voivat johtua myös näistä lääkkeistä.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Poherdy-valmisteen säilyttäminen**

Terveydenhuollon ammattilaiset säilyttävät Poherdy-valmisteen sairaalassa tai klinikalla. Säilytysohjeet ovat:

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).
- Ei saa jäättyä.
- Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat liuoksessa hiukkasia tai liuos on väärän väristä (ks. kohta 6).
- Lääkevalmisteita ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkevalmisteiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Poherdy sisältää**

- Vaikuttava aine on pertutsumabi. Yhden injektiopullon kokonaissisältö on 420 mg pertutsumabia (pitoisuus 30 mg/ml).
- Muut aineet ovat L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, sorbitoli (E420, ks. kohta "Poherdy sisältää sorbitolia") polysorbaatti 20 (E432, ks. kohta 2 "Poherdy sisältää polysorbaattia") sekä injektioneesteisiin käytettävä vesi.

### **Poherdy-valmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

Poherdy on infuusiokonsentraatti liuosta varten. Se on kirkas tai hieman helmenhohtoinen (opaalinhohtoinen), väritön tai vaaleankeltainen liuos. Se on pakattu injektiopulloon, joka sisältää 14 ml konsentraattia. Jokaisessa pakkauksessa on yksi injektiopullo.

## **Мyyntiluvan haltija**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Alankomaat

## **Valmistaja**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### **België/Belgique/Belgien**

Organon Belgium  
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)  
dpoc.benelux@organon.com

### **Lietuva**

Organon Pharma B.V. Lithuania atstovybė  
Tel.: +370 52041693  
dpoc.lithuania@organon.com

### **България**

Органон (И.А.) Б.В. - клон България  
Тел.: +359 2 806 3030  
dpoc.bulgaria@organon.com

### **Luxembourg/Luxemburg**

Organon Belgium  
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)  
dpoc.benelux@organon.com

### **Česká republika**

Organon Czech Republic s.r.o.  
Tel.: +420 277 051 010  
dpoc.czech@organon.com

### **Magyarország**

Organon Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 766 1963  
dpoc.hungary@organon.com

### **Danmark**

Organon Denmark ApS  
Tlf: +45 4484 6800  
dpoc.dk.is@organon.com

### **Malta**

Organon Pharma B.V., Cyprus branch  
Tel: +356 2277 8116  
dpoc.cyprus@organon.com

### **Deutschland**

Organon Healthcare GmbH  
Tel: 0800 3384 726 (+49 (0) 89 2040022 10)  
dpoc.germany@organon.com

### **Nederland**

N.V. Organon  
Tel.: 00800 66550123 (+32 2 2418100)  
dpoc.benelux@organon.com

### **Eesti**

Organon Pharma B.V. Estonian RO  
Tel: +372 66 61 300  
dpoc.estonia@organon.com

### **Norge**

Organon Norway AS  
Tlf: +47 24 14 56 60  
dpoc.norway@organon.com

### **Ελλάδα**

N.V. Organon  
Τηλ: +30-216 6008607

### **Österreich**

Organon Healthcare GmbH  
Tel: +49 (0) 89 2040022 10  
dpoc.austria@organon.com

**España**

Organon Salud, S.L.  
Tel: +34 91 591 12 79  
organon\_info@organon.com

**France**

Organon France  
Tél: +33 (0) 1 57 77 32 00

**Hrvatska**

Organon Pharma d.o.o.  
Tel: +385 1 638 4530  
dpoc.croatia@organon.com

**Ireland**

Organon Pharma (Ireland) Limited  
Tel: +353 15828260  
medinfo.ROI@organon.com

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Organon Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 90259059  
dpoc.italy@organon.com

**Κύπρος**

Organon Pharma B.V., Cyprus branch  
Τηλ: +357 22866730  
dpoc.cyprus@organon.com

**Latvija**

Ārvalsts komersanta "Organon Pharma B.V."  
pārstāvniecība  
Tel: +371 66968876  
dpoc.latvia@organon.com

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta  
<https://www.ema.europa.eu>.

**Polska**

Organon Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 306 57 64  
dpoc.poland@organon.com

**Portugal**

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: +351 218705500  
geral\_pt@organon.com

**România**

Organon Biosciences S.R.L.  
Tel: +40 21 527 29 90  
dpoc.romania@organon.com

**Slovenija**

Organon Pharma B.V., Oss, podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 300 10 80  
dpoc.slovenia@organon.com

**Slovenská republika**

Organon Slovakia s. r. o.  
Tel: +421 2 44 88 98 88  
dpoc.slovakia@organon.com

**Suomi/Finland**

Organon Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520  
dpoc.finland@organon.com

**Sverige**

Organon Sweden AB  
Tel: +46 8 502 597 00  
dpoc.sweden@organon.com