

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Poherdy 420 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā koncentrāta 14 ml flakonā ir 420 mg pertuzumaba (*pertuzumab*) koncentrācijā 30 mg/ml. Pēc atšķaidīšanas viens ml šķīduma satur apmēram 3,02 mg pertuzumaba sākuma devai un apmēram 1,59 mg pertuzumaba balstdevai (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Pertuzumabs ir humanizēta IgG1 monoklonāla antivielas, kas iegūta no zīdītāju (Ķīnas kāmjū olnīcu) šūnām, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs ml šķīduma satur 30 mg sorbīta. Katrs flakons satur 420 mg sorbīta.

Katrs ml šķīduma satur 0,20 mg polisorbāta 20. Katrs flakons satur 2,8 mg polisorbāta 20.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs līdz nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķidrums ar pH 5,7–6,3 un osmolalitāti 180–240 mOsmol/kg.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

#### Agrīns krūts vēzis

Poherdy indicēts lietošanai kombinācijā ar trastuzumabu un ķīmijterapiju:

- neoadjuvantā terapijā pieaugušiem pacientiem ar HER2 pozitīvu, lokāli progresējošu, iekaisīgu vai agrīnas stadijas krūts vēzi ar augstu recidīva risku (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- adjuvantā terapijā pieaugušiem pacientiem ar HER2 pozitīvu agrīnu krūts vēzi ar augstu recidīva risku (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Metastātisks krūts vēzis

Poherdy indicēts lietošanai kombinācijā ar trastuzumabu un docetakselu pieaugušiem pacientiem ar HER2 pozitīvu metastātisku vai lokāli recidivējošu nerezecējamu krūts vēzi, kuriem metastātiskā slimība iepriekš nav ārstēta ar anti-HER2 terapiju vai ķīmijterapiju.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar Poherdy drīkst sākt tikai ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā. Poherdy jāievada veselības aprūpes speciālistam, kurš ir sagatavots anafilakses novēršanai, un apstākļos, kur nekavējoties pieejams pilns reanimācijas aprīkojums.

### Devas

Ar Poherdy ārstētiem pacientiem jābūt HER2 pozitīvam audzēja statusam, kas definēts kā 3+ vērtējums imūnhistoķīmiskā (IHC) izmeklēšanā un/vai attiecība  $\geq 2,0$ , veicot *in situ* hibridizāciju (ISH) ar validētu metodi.

Lai nodrošinātu precīzus un atkārtojamus rezultātus, tests jāveic specializētā laboratorijā, kas var nodrošināt testēšanas procedūru validāciju. Pilnīgus norādījumus par testēšanu un interpretāciju, lūdzu, skatīt validēto HER2 pārbaudes metožu lietošanas instrukcijās.

Ieteicamā pertuzumaba piesātinošā sākuma deva ir 840 mg, ievadot 60 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā, pēc tam vienu reizi trīs nedēļās 30–60 minūšu laikā ievada 420 mg uzturošo devu. Pēc katras Poherdy infūzijas pabeigšanas pacientu ieteicams novērot 30–60 minūtes. Novērošanas periods ir jāpabeidz pirms nākamās trastuzumaba vai ķīmijterapijas līdzekļa infūzijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Poherdy un trastuzumabs ir jāievada secīgi, un tos nedrīkst sajaukt vienā infūzijas maisā. Poherdy un trastuzumabu var ievadīt jebkādā secībā. Lietojot vienlaicīgi ar Poherdy, trastuzumabam ieteicams izmantot 3 nedēļu shēmu un to ievadīt vai nu:

- i.v. infūzijas veidā ar trastuzumaba piesātinošo sākuma devu 8 mg/kg ķermeņa masas, un pēc tam reizi trīs nedēļās ievadot balstdevu pa 6 mg/kg ķermeņa masas

vai

- fiksētas trastuzumaba devas subkutānas injekcijas (600 mg) veidā ik pēc 3 nedēļām, neatkarīgi no pacienta ķermeņa masas.

Pacientiem, kuri saņem taksānu, Poherdy un trastuzumabs ir jāievada pirms taksāna.

Lietojot vienlaicīgi ar Poherdy, docetaksela sākuma deva var būt 75 mg/m<sup>2</sup>, kuru pēc tam palielina līdz 100 mg/m<sup>2</sup>, atkarībā no izvēlētās shēmas un sākuma devas panesamības. Alternatīva iespēja ir sākotnēji ievadīt 100 mg/m<sup>2</sup> docetaksela ik pēc 3 nedēļām, arī šajā gadījumā atkarībā no izvēlētās shēmas. Ja tiek lietota karboplatīnu saturoša shēma, docetaksela ieteicamā deva ir 75 mg/m<sup>2</sup> visu ārstēšanas laiku (devu nepaliekina). Adjuvantās terapijas gadījumā, lietojot kopā ar Poherdy, paklitaksela ieteicamā deva ir 80 mg/m<sup>2</sup> vienu reizi nedēļā 12 nedēļu ciklos.

Pacientiem, kuri saņem antraciklīnu saturošu shēmu, Poherdy un trastuzumabs ir jāievada pēc tam, kad pilnībā ir pabeigta antraciklīna shēma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Metastātisks krūts vēzis*

Poherdy ir jāievada kombinācijā ar trastuzumabu un docetakselu. Ārstēšanu ar Poherdy un trastuzumabu drīkst turpināt līdz slimības progresēšanai vai nekontrolējamai toksicitātei, pat tad, ja ārstēšana ar docetakselu ir pārtraukta.

### *Agrīns krūts vēzis*

Neoadjuvantās terapijas gadījumā Poherdy jāievada 3 – 6 ciklus kombinācijā ar trastuzumabu un ķīmijterapiju, kā daļu no pilnas terapijas shēmas agrīna krūts vēža ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Adjuvantās terapijas gadījumā Poherdy ir jāievada kombinācijā ar trastuzumabu kopumā vienu gadu (līdz 18 cikliem vai līdz slimības recidīvam, vai nekontrolējamai toksicitātei atkarībā no tā, kas rodas

vispirms) kā daļa no pilnas shēmas agrīna krūts vēža ārstēšanai un neatkarīgi no operācijas laika. Terapijā ir jāiekļauj antraciklīnu un/vai taksānu saturoša standarta ķīmijterapija. Poherdy un trastuzumaba lietošana ir jāsāk pirmā taksānu ietverošā cikla 1. dienā un jāturpina arī tad, ja ķīmijterapija tiek pārtraukta.

#### *Novēlotas vai izlaistas devas*

Ieteikumus novēlotu vai izlaistu devu gadījumā skatīt turpmāk 1. tabula.

**1. tabula. Ieteikumi novēlotu vai izlaistu devu gadījumā**

Starplaiks starp divām secīgām infūzijām	Poherdy	trastuzumabs	
		Intravenozi (i.v.)	Zemādas (s.c.)
< 6 nedēļas	Poherdy 420 mg deva jāievada, cik drīz vien iespējams. Nav jāgaida līdz nākamajai plānotajai devai. Pēc tam jāatsāk sākotnējā plānotā shēma.	Trastuzumaba 6 mg/kg i.v. deva jāievada, cik drīz vien iespējams. Negaidiet līdz nākamajai plānotajai devai. Pēc tam atsāciet sākotnējo plānoto shēmu.	Trastuzumaba fiksētā 600 mg s.c. deva jāievada, cik drīz vien iespējams. Negaidiet līdz nākamajai plānotajai devai.
≥ 6 nedēļas	Poherdy 840 mg piesātinošā deva jāievada vēlreiz 60 minūtes ilgas infūzijas veidā, pēc tam reizi 3 nedēļās jāievada 420 mg i.v. balstdeva.	Trastuzumaba 8 mg/kg i.v. piesātinošā deva jāievada vēlreiz apmēram 90 minūšu laikā, pēc tam reizi 3 nedēļās jāievada 6 mg/kg i.v. balstdeva.	

#### *Devas pielāgošana*

Poherdy vai trastuzumaba devu nav ieteicams samazināt. Sīkāku informāciju par trastuzumabu skatīt zāļu aprakstā (ZA).

Atgriezeniska, ķīmijterapijas izraisīta kaulu smadzeņu nomākuma laikā pacientiem terapiju drīkst turpināt, bet rūpīgi jākontrolē, vai viņiem šajā laikā nerodas neitropēnijas izraisītas komplikācijas. Informāciju par docetaksela un citu ķīmijterapijas līdzekļu devas pielāgošanu skatīt attiecīgo ZA.

Ja tiek pārtraukta ārstēšana ar trastuzumabu, jāpārtrauc arī Poherdy lietošana.

#### *Kreisā kambara disfunkcija*

Poherdy un trastuzumaba lietošana jāpārtrauc vismaz uz trīs nedēļām, ja ir pazīmes un simptomi, kas liecina par sastrēguma sirds mazspēju. Ja tiek apstiprināta simptomātiska sirds mazspēja, Poherdy lietošana jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu, sīkākai informācijai).

#### Pacienti ar metastātisku krūts vēzi

Pacientu kreisā kambara izviedes frakcijai (KKIF) pirms ārstēšanas ir jābūt  $\geq 50\%$ . Poherdy un trastuzumaba lietošana jāpārtrauc uz vismaz 3 nedēļām, ja:

- KKIF ir strauji samazinājies un kļuvusi mazāka par 40 %;
- KKIF ir 40–45 %, un samazinājums ir  $\geq 10\%$  punktiem, salīdzinot ar rādītāju pirms terapijas.

Poherdy un trastuzumaba lietošanu drīkst atsākt, ja KKIF ir atjaunojusies līdz  $> 45\%$ , vai līdz 40–45 %, un samazinājums ir  $< 10\%$  punktiem, salīdzinot ar rādītājiem pirms terapijas.

## Pacienti ar agrīnu krūts vēzi

Pacientu kreisā kambara izsviedes frakcijai (KKIF) pirms ārstēšanas ir jābūt  $\geq 55\%$  ( $\geq 50\%$  pēc ķīmijterapijas antraciklīna komponenta lietošanas beigām, ja tas tika ievadīts). Poherdy un trastuzumaba lietošana jāpārtrauc uz vismaz 3 nedēļām, ja:

- KKIF ir strauji samazinājās līdz mazāk nekā 50 %, un samazināšanās ir  $\geq 10\%$  punktiem, salīdzinot ar rādītājiem pirms terapijas.

Poherdy un trastuzumaba lietošanu drīkst atsākt, ja KKIF ir atjaunojusies līdz  $\geq 50\%$  vai samazinājums ir  $< 10\%$ , salīdzinot ar rādītājiem pirms terapijas.

## *Gados vecāki pacienti*

Kopumā  $\geq 65$  un  $< 65$  gadus veciem pacientiem nozīmīgas pertuzumaba efektivitātes atšķirības netika novērotas. Gados vecākiem cilvēkiem ( $\geq 65$  gadi) devas pielāgošana nav nepieciešama. Par 75 gadiem vecākiem pacientiem pieejamie dati ir ierobežoti. Pertuzumaba lietošanas drošuma izvērtēšanu gados vecākiem pacientiem skatīt 4.8. apakšpunktā.

## *Nieru darbības traucējumi*

Pertuzumaba devas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama. Tā kā pieejamie farmakokinētikas dati ir ierobežoti, ieteikumus par devu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav iespējams sniegt (skatīt 5.2. apakšpunktu).

## *Aknu darbības traucējumi*

Pertuzumaba drošums un efektivitāte pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīti. Konkrētus ieteikumus par devām sniegt nav iespējams.

## *Pediātriskā populācija*

Pertuzumaba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Pertuzumabs nav piemērots lietošanai pediātriskajā populācijā krūts vēža indikācijas gadījumā.

## Lietošanas veids

Poherdy ievada intravenozas infūzijas veidā. To nedrīkst ievadīt intravenozas vienmomenta jeb bolus injekcijas veidā. Norādījumus par Poherdy atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.2. un 6.6. apakšpunktā.

Sākumdevai ieteicamais infūzijas ilgums ir 60 minūtes. Ja pirmās infūzijas panesamība ir laba, turpmākās infūzijas var ievadīt 30–60 minūšu laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

## *Ar infūziju saistītas reakcijas*

Ja pacientam rodas ar infūziju saistīta reakcija, infūziju var palēnināt vai pārtraukt (skatīt 4.8. apakšpunktu). Infūziju drīkst atsākt, kad simptomi ir izzuduši. Simptomus var arī mazināt, veicot terapiju, kas ietver skābekli, beta agonistus, antihistamīna līdzekļus, strauji ievadāmus i.v. šķīdumus un pretdrudža līdzekļus.

## *Paaugstinātas jutības reakcijas/anafilakse*

Infūzija jāpārtrauc nekavējoties un pilnīgi, ja pacientam rodas 4. pakāpes reakcija pēc *NCI-CTCAE* klasifikācijas (anafilakse), bronhu spazmas vai akūts respiratorā distresa sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### **4.3 Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Poherdys ir kontrindicēti pacientiem ar iedzimtu fruktozes nepanesību (HFI). Pirms ārstēšanas uzsākšanas ir jāizslēdz iedzimta fruktozes nepanesība HFI pamatojoties uz slimības vēsturi vai klīnisko novērtējumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

#### Kreisā kambara disfunkcija (ieskaitot sastrēguma sirds mazspēju)

Lietojot zāles, kas bloķē HER2 darbību, arī pertuzumabu, ziņots par KKIF samazināšanos. Simptomātiskas kreisā kambara sistoliskās disfunkcijas (KKD) [sastrēguma sirds mazspēja] sastopamība bija lielāka pacientiem, kuri tika ārstēti ar pertuzumabu kombinācijā ar trastuzumabu un ķīmijterapiju, salīdzinot ar trastuzumabu un ķīmijterapiju. Pacienti, kuri iepriekš bija saņēmuši antraciklīnus vai staru terapiju krūšu kurvja apvidū, iespējams ir pakļauti augstākam KKIF samazināšanās riskam. Lielākā daļa no adjuvantas terapijas ziņotajām simptomātiskās sirds mazspējas epizodēm bija pacientiem, kuri saņēma antraciklīnu saturošu ķīmijterapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pertuzumabs nav pētīts pacientiem, kuriem KKIF pirms ārstēšanas bijusi < 50 %; kuriem iepriekš anamnēzē bijusi sastrēguma sirds mazspēja (SSM); iepriekšējās trastuzumaba adjuvantās terapijas laikā KKIF samazinājusies līdz < 50 % vai ir traucējumi, kas varētu pavājināt kreisā kambara darbību, piemēram, nekontrolēta hipertensija, neseno bijis miokarda infarkts, nopietna sirds aritmija, kuras dēļ nepieciešama ārstēšana, vai iepriekš bijusi kumulatīva antraciklīna iedarbība, lietojot par 360 mg/m<sup>2</sup> lielāku doksorubicīna vai tā ekvivalenta devu.

Novērtējiet KKIF pirms ārstēšanas sākšanas ar pertuzumabu un ar regulāriem starplaikiem pertuzumaba lietošanas laikā (piemēram, vienu reizi neoadjuvantas terapijas laikā un ik pēc 12 nedēļām adjuvantas terapijas vai metastātiska krūts vēža gadījumā), lai nodrošinātu, ka KKIF atbilst normas robežām. Ja KKIF ir samazinājusies, kā norādīts 4.2. apakšpunktā un nav uzlabojusies vai ir vēl vairāk samazinājusies nākamajā novērtējumā, nopietni jāapsver iespēja pārtraukt pertuzumaba un trastuzumaba lietošanu, ja vien ieguvums konkrētam pacientam neatsver risku.

Pirms pertuzumaba lietošanas kopā ar antraciklīniem rūpīgi jāapsver risks sirdij un jāņem vērā konkrētā pacienta medicīniskās vajadzības. Ņemot vērā HER2 mērķterapijas līdzekļu un antraciklīnu farmakoloģisko iedarbību, sagaidāms, ka, lietojot pertuzumabu vienlaicīgi ar antraciklīniem, toksiskas iedarbības uz sirdi risks varētu būt lielāks, nekā tos lietojot secīgi.

Pertuzumaba secīga lietošana (kombinācijā ar trastuzumabu un taksānu) pēc vairāku antraciklīnu saturošu shēmu epirubicīna vai doksorubicīna komponenta lietošanas tika vērtēta pētījumos APHINITY un BERENICE. Tomēr par pertuzumaba un antraciklīna vienlaicīgu lietošanu ir pieejami tikai ierobežoti drošuma dati. Pētījumā TRYPHAENA pertuzumabu ievadīja vienlaicīgi ar epirubicīnu kā FEC shēmas (5- fluorouracils, epirubicīns, ciklofosfamīds) daļu (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Tika ārstēti vienīgi ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmuši pacienti, un viņi saņēma mazas kumulatīvas epirubicīna devas (līdz 300 mg/m<sup>2</sup>). Šajā pētījumā kardioloģiskais drošums bija līdzīgs tam, kas bija

novērots pacientiem, kuri saņēma to pašu shēmu, taču ar secīgi ievadītu pertuzumabu (pēc FEC ķīmijterapijas).

### Infūzijas izraisītas reakcijas

Pertuzumaba lietošana ir bijusi saistīta ar infūzijas izraisītām reakcijām, to vidū bijuši gadījumi ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientu ieteicams rūpīgi uzraudzīt pirmās pertuzumaba infūzijas laikā un 60 minūtes pēc tās, kā arī turpmāko infūziju laikā un 30–60 minūtes pēc tām. Ja rodas nozīmīga infūzijas izraisīta reakcija, infūzija jāpalēnina vai jāpārtrauc un jāveic piemērota medicīniska ārstēšana. Pacienti jānovērtē un rūpīgi jāuzrauga līdz pilnīgai pazīmju un simptomu izzušanai. Pacientiem, kam rodas smaga infūzijas izraisīta reakcija, jāapsver pilnīga zāļu lietošanas pārtraukšana. Pieņemot klīnisko lēmumu, jāņem vērā iepriekšējās reakcijas smaguma pakāpe un atbildes reakcija uz blakusparādības ārstēšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Paaugstinātas jutības reakcijas/anafilakse

Rūpīgi jānovēro, vai pacientiem nerodas paaugstinātas jutības reakcijas. Pertuzumaba grupās novērotas smagas paaugstinātas jutības reakcijas, arī anafilakse, kā arī bijuši gadījumi ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tūlītējai lietošanai jābūt pieejamām zālēm, kā arī neatliekamās palīdzības aprīkojumam šādu reakciju ārstēšanai. Pertuzumaba lietošana pilnīgi jāpārtrauc NCI-CTCAE 4. pakāpes paaugstinātas jutības reakcijas (anafilakses), bronhu spazmas vai akūta respiratorā distresa sindroma gadījumā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Febrila neitropēnija

Ar pertuzumabu, trastuzumabu un docetakselu ārstētiem pacientiem ir palielināts febrilas neitropēnijas risks salīdzinājumā ar pacientiem, kuri tiek ārstēti ar placebo, trastuzumabu un docetakselu, it īpaši pirmo 3 ārstēšanas ciklu laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu). CLEOPATRA pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar metastātisku krūts vēzi, zemākais neitrofilo leikocītu skaits ar pertuzumabu un ar placebo ārstētiem pacientiem bija līdzīgs. Palielinātā febrilas neitropēnijas sastopamība ar pertuzumabu ārstētiem pacientiem bija saistīta ar palielināto mukoziā un caurejas sastopamību šiem pacientiem. Jāapsver mukoziā un caurejas simptomātiska ārstēšana. Nav ziņots par febrilas neitropēnijas gadījumiem pēc docetaksela lietošanas pārtraukšanas.

### Caureja

Pertuzumabs var izraisīt smagu caureju. Caureja ir visbiežāk sastopama, ja zāles lieto vienlaicīgi ar taksāna terapiju. Gados vecākiem pacientiem (> 65 gadi) caurejas risks ir lielāks, nekā gados jaunākiem pacientiem (< 65 gadi). Caureju ārstējiet atbilstoši standarta praksei un vadlīnijām. Ir jāapsver agrīna iejaukšanās, izmantojot loperamīdu, kā arī šķidrums un elektrolītu aizvietošana, īpaši gados vecākiem pacientiem un smagas vai ietilgušas caurejas gadījumā. Ja pacienta stāvoklis neuzlabojas, jāapsver pertuzumaba lietošanas pārtraukšana. Kad caureja novērsta, ārstēšanu ar pertuzumabu var atsākt.

### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

#### Sorbīts

Katrs šo zāļu ml satur 30 mg sorbīta (E420). Pacientiem ar iedzimtu fruktozes nepanesību (HFI) šīs zāles nedrīkst lietot. Pacientiem ar HFI spontāni attīstās nepatika pret fruktozi saturošiem pārtikas produktiem, un tā var būt saistīta ar simptomu parādīšanos (vemšanu, kuņģa-zarnu trakta traucējumiem, apātiju, auguma un svara attīstības aizturi). Tādēļ pirms Poherdy lietošanas no katra pacienta jāievāc detalizēta anamnēze attiecībā uz HFI simptomiem. Nejaušas ievadīšanas un aizdomu par fruktozes nepanesību gadījumā infūzija nekavējoties jāpārtrauc, jāatjauno normāls glikēmijas līmenis un jāstabilizē orgānu funkcijas, izmantojot intensīvās terapijas pasākumus (skatīt 4.3. apakšpunktu).

## Polisorbāts 20

Šīs zāles satur 2,8 mg polisorbāta 20 katrā flakonā un 0,2 mg uz ml. Polisorbāti var izraisīt alergiskas reakcijas.

## Nātrija saturs

Pohedy vienā devā satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg), būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”. Tomēr Pohedy tiek atšķaidīts ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda infūziju šķīdumu. Tas jāņem vērā pacientiem, kuriem jāievēro diēta ar kontrolētu nātrija daudzumu (skatīt 6.6 apakšpunktu).

### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Randomizētā, pivotālā metastātisku krūts vēža pētījuma CLEOPATRA apakšpētījumā 37 pacientiem nenovēroja farmakokinētisku (FK) mijiedarbību starp pertuzumabu un trastuzumabu vai starp pertuzumabu un docetakselu. Arī populācijas farmakokinētikas analīzē neieguva pierādījumus par zāļu savstarpēju mijiedarbību starp pertuzumabu un trastuzumabu vai starp pertuzumabu un docetakselu. Šo zāļu savstarpējās mijiedarbības trūkumu apstiprināja arī NEOSPHERE un APHINITY pētījuma farmakokinētiskie dati.

Piecos pētījumos vērtēja pertuzumaba ietekmi uz vienlaicīgi lietoto citotoksisko līdzekļu, docetaksela, paklitaksela, gemcitabīna, kapecitabīna, karboplatīna un erlotinība farmakokinētiku. Pierādījumus par farmakokinētisku mijiedarbību starp pertuzumabu un kādu no šiem līdzekļiem neatklāja. Pertuzumaba farmakokinētika šajos pētījumos bija salīdzināma ar to, kāda novērota pētījumos ar vienu līdzekli.

### **4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Kontracepcija

Reproduktīvā vecuma sievietēm Pohedy lietošanas laikā un sešus mēnešus pēc pēdējās pertuzumaba devas lietošanas jāizmanto efektīva kontracepcija.

#### Grūtniecība

Dati par pertuzumaba lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti.

Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pohedy nav ieteicams lietošanai grūtniecības laikā un reproduktīvā vecuma sievietēm, kuras nelieto kontracepciju.

#### Barošana ar krūti

Tā kā cilvēka IgG izdalās cilvēka mātes pienā un iespējamā uzsūkšanās un kaitīgā ietekme uz zīdaini nav zināma, jāpieņem lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai ārstēšanu, ņemot vērā barošanas ar krūti sniegto ieguvumu bērnam un Pohedy terapijas sniegto ieguvumu sievietei (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### Fertilitāte

Specifiski fertilitātes pētījumi dzīvniekiem pertuzumaba iedarbības novērtēšanai nav veikti. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, kurus veica ar krabjēdājmakakiem, nevarēja izdarīt pārliecinošus secinājumus par nevēlamu iedarbību uz vīriešu reproduktīvajiem orgāniem. Seksuāli nobriedušām makaku mātītēm, kas bija pakļautas pertuzumaba iedarbībai, nevēlamās blakusparādības nenovēroja (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Ņemot vērā novērotās blakusparādības, pertuzumabs maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Ārstēšanas laikā ar pertuzumabu var būt reiboņi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuriem rodas infūzijas izraisītas reakcijas, jāiesaka nevadīt transportlīdzekli un neapkalpot mehānismus, kamēr simptomi nav izzuduši.

#### 4.8 Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Pertuzumaba drošumu vērtēja vairāk nekā 6000 pacientu I, II un III fāzes pētījumos, pacientiem ar dažādiem ļaundabīgiem audzējiem un galvenokārt lietojot pertuzumabu kombinācijā ar citiem pretaudzēju līdzekļiem. Šādi pētījumi bija pivotālie pētījumi CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPHAENA (n=225) un APHINITY (n=4804) [apkopoti 2. tabulā]. Pertuzumaba drošums kopumā bija konsekvents visos pētījumos, lai gan nevēlamo zāļu blakusparādību (ZBP) sastopamība un biežākās blakusparādības atšķīrās atkarībā no pertuzumaba lietošanas monoterapijā vai vienlaicīgi ar pretaudzēju līdzekļiem.

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabulā apkopotas ZBP ar pertuzumabu ārstētajās grupās no šādiem pivotāliem klīniskajiem pētījumiem:

- CLEOPATRA, kurā pacientiem ar metastātisku krūts vēzi pertuzumabu lietoja kombinācijā ar docetakselu un trastuzumabu, un no neoadjuvantas terapijas klīniskajiem pētījumiem (n=453);
- NEOSPHERE (n=309) un TRYPHAENA (n=218), kuros neoadjuvantu pertuzumaba terapiju lietoja kombinācijā ar trastuzumabu un ķīmijterapiju, ārstējot pacientus ar lokāli progresējošu, iekaisīgu vai agrīnu krūts vēzi;
- APHINITY, kurā adjuvantu pertuzumaba terapiju lietoja kombinācijā ar trastuzumabu un antraciklīnu saturošu terapiju, vai neantraciklīnu taksānu saturošu ķīmijterapiju, ārstējot pacientus ar agrīnu krūts vēzi (n=2364).

2. tabulā iekļautas arī pēcreģistrācijas periodā ziņotās ZBP. Tā kā pertuzumaba šajos pētījumos lietoja vienlaicīgi ar trastuzumabu un ķīmijterapiju, ir grūti noteikt blakusparādības cēlonisko saistību ar konkrētām zālēm.

ZBP tālāk ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu grupai un biežuma iedalījumam:

ļoti bieži ( $\geq 1/10$ );

bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ );

retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ );

reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ );

ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ );

nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma un orgānu sistēmu grupā ZBP ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

Biežākās šajos apkopotajos datos konstatētās ZBP ( $\geq 30\ %$ ) ir caureja, alopēcija, slikta dūša, nogurums, neitropēnija un vemšana. Biežākās NCI-CTCAE 3.–4. pakāpes ZBP ( $\geq 10\ %$ ) bija neitropēnija un febrila neitropēnija.

**2. tabula. Kopsavilkums par ZBP ar pertuzumabu ārstētiem pacientiem klīniskos pētījumos<sup>^</sup>un pēcreģistrācijas periodā<sup>†</sup>**

<b>Orgānu sistēmu grupa</b>	<b><u>Loti bieži</u></b>	<b><u>Bieži</u></b>	<b><u>Retāk</u></b>	<b><u>Reti</u></b>
Infekcijas un infestācijas	Nazofaringīts	Paronihija Augšējo elpceļu infekcija		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Febrila neitropēnija* Neitropēnija Leikopēnija Anēmija			
Imūnās sistēmas traucējumi	Infūzijas izraisīta reakcija <sup>°°*</sup>	Paaugstināta jutība <sup>° *</sup> Paaugstināta jutība pret zālēm <sup>°*</sup>	Anafilātiska reakcija <sup>°,*</sup>	Citokīnu atbrīvošanās sindroms <sup>°°</sup>
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ēstgriba			Audzēja sabrukšanas sindroms <sup>†</sup>
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs			
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra neiropātija Galvassāpes Garšas sajūtas traucējumi Perifēra sensora neiropātija Reibonis Parestēzijas			
Acu bojājumi	Pastiprināta asarošana			
Sirds funkcijas traucējumi		Kreisā kambara disfunkcija <sup>**</sup>	Sastrēguma sirds mazspēja <sup>**</sup>	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Karstuma viļņi			
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Klepus Deguna asiņošana Aizdusa		Intersticiāla plaušu slimība Izsvīdums pleiras dobumā	
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja Vemšana Stomatīts Slikta dūša Aizcietējums Dispepsija Sāpes vēderā			
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija Izsitumi Nagu bojājumi Nieze Sausa āda			

Orgānu sistēmu grupa	<u>Loti bieži</u>	<u>Bieži</u>	<u>Retāk</u>	<u>Reti</u>
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija Artralģija Sāpes ekstremitātē			
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ģlotādas iekaisums Perifēra tūska Drudzis Nespēks Astēnija	Drebuļi Sāpes Tūska		

<sup>^</sup> 2. tabulā apkopoti dati par visu pētījuma CLEOPATRA terapijas periodu (datu apkopošanas datums 2014. gada 11. februāris; pertuzumaba ciklu skaita mediāna bija 24) un par pētījuma NEOSPHERE (pertuzumaba ciklu skaita mediāna visās ārstēšanas grupās bija 4) un pētījuma TRYPHAENA (pertuzumaba ciklu skaita mediāna ārstēšanas grupās bija 3–6) neoadjuvantas terapijas periodu un par APHINITY terapijas periodu (pertuzumaba ciklu skaita mediāna bija 18).

\* Saņēmti ziņojumi par ZBP ar letālu iznākumu.

\*\* Par visu terapijas periodu 4 pētījumos. Kreisā kambara disfunkcijas un sastrēguma sirds mazspējas sastopamība atspoguļo atsevišķajos pētījumos ziņotos datus attiecībā uz MedDRA ieteicamo terminu.<sup>o</sup> Paaugstinātas jutības/anafilaktiskas reakcijas ir balstītas uz terminu kopu.

<sup>oo</sup> Infūzijas izraisīta reakcija ietver virkni dažādu terminu noteiktā laika posmā; skatīt tālāk sadaļā “Atsevišķu blakusparādību apraksts”.

† Pēcregistrācijas periodā ziņotās ZBP.

### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

#### *Kreisā kambara disfunkcija (KKD)*

Pivotālā pētījumā CLEOPATRA par metastātisku krūts vēzi pētāmo zāļu lietošanas laikā KKD sastopamība ar placebo ārstēto pacientu grupā bija lielāka nekā ar pertuzumabu ārstēto pacientu grupā (attiecīgi 8,6 % un 6,6 %). Ar pertuzumabu ārstēto pacientu grupā bija arī mazāka simptomātiskas KKD sastopamība (1,8 % ar placebo ārstēto pacientu grupā un 1,5 % ar pertuzumabu ārstēto pacientu grupā) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Neoadjuvantas terapijas klīniskajā pētījumā NEOSPHERE, kurā pacienti neoadjuvantā terapijā saņēma 4 pertuzumaba ciklus, KKD sastopamība (visā terapijas periodā) ar pertuzumabu, trastuzumabu un docetakselu ārstēto pacientu grupā (7,5 %) bija lielāka nekā ar trastuzumabu un docetakselu ārstēto pacientu grupā (1,9 %). Ar pertuzumabu un trastuzumabu ārstēto pacientu grupā bija viens simptomātiskas KKD gadījums. Neoadjuvantas terapijas klīniskajā pētījumā TRYPHAENA KKD sastopamība (visā terapijas periodā) bija 8,3 % ar pertuzumabu plus trastuzumabu un FEC (5-fluorouracils, epirubicīns, ciklofosfamīds) ārstēto pacientu grupā, kurus pēc tam ārstēja ar pertuzumabu plus trastuzumabu un docetakselu, 9,3 % ar pertuzumabu plus trastuzumabu un docetakselu ārstēto pacientu grupā, kuriem iepriekš bija lietots FEC, un 6,6 % ar pertuzumabu un TCH (docetaksels, karboplatīns un trastuzumabs) kombināciju ārstēto pacientu grupā. Simptomātiskas KKD (sastrēguma sirds mazspējas) sastopamība ar pertuzumabu plus trastuzumabu un docetakselu ārstēto pacientu grupā, kuriem iepriekš lietoja FEC, bija 1,3 % (neieskaitot pacientu, kuram simptomātiska KKD radās FEC lietošanas laikā pirms pertuzumaba plus trastuzumaba un docetaksela lietošanas), un tā bija 1,3 % arī grupā, kurā pacienti tika ārstēti ar pertuzumabu kombinācijā ar TCH. Grupā, kurā pacienti tika ārstēti ar pertuzumaba plus trastuzumabu un FEC pēc pertuzumaba plus trastuzumaba un docetaksela lietošanas, simptomātiska KKD neradās nevienam pacientam.

Pētījuma BERENICE neoadjuvantajā periodā NYHA III/IV pakāpes simptomātiskas KKD (sastrēguma sirds mazspēja saskaņā ar *NCI-CTCAE* 4. versiju) sastopamība grupā, kurā izmantoja intensīvi dozētu doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (AC), pēc tam lietojot pertuzumabu kopā ar trastuzumabu un paklitakselu, bija 1,5 %, bet grupā, kurā izmantoja FEC, pēc tam lietojot pertuzumabu kombinācijā ar trastuzumabu un docetakselu, simptomātiska KKD neradās nevienam pacientam (0 %). Asimptomātiskas KKD (izsviedes frakcijas samazināšanās atbilstoši *NCI-CTCAE* 4. versijai) sastopamība grupā, kurā izmantoja intensīvi dozētu AC, pēc tam lietojot pertuzumabu kopā

ar trastuzumabu un paklitakselu, bija 7 %, bet grupā, kurā izmantoja FEC, pēc tam lietojot pertuzumabu kopā ar trastuzumabu un docetakselu, tā bija 3,5 %.

Pētījumā APHINITY simptomātiskas sirds mazspējas (III vai IV funkcionālā klase pēc NYHA klasifikācijas) ar KKIF samazinājumu par vismaz 10 %, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, un līdz < 50 % sastopamība bija < 1 % (0,8 % ar pertuzumabu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 0,4 % ar placebo ārstēto pacientu). No pacientiem, kuriem attīstījās simptomātiska sirds mazspēja, 62,5 % ar pertuzumabu ārstēto pacientu un 66,7 % ar placebo ārstēto pacientu bija atlabuši (definēts kā 2 secīgi KKIF mērījumi, kas pārsniedz 50 %) datu iegūšanas noslēguma dienā. Lielāko daļu šo gadījumu novēroja ar antraciklīnu ārstētiem pacientiem. Asimptomātisku vai viegli simptomātisku (II funkcionālā klase pēc NYHA klasifikācijas) KKIF samazinājumu par vismaz 10 %, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, vai līdz < 50 %, novēroja 2,7 % ar pertuzumabu ārstēto pacientu un 2,9 % ar placebo ārstēto pacientu, no kuriem 84,4 % ar pertuzumabu ārstēto pacientu un 87,0 % ar placebo ārstēto pacientu bija atlabuši datu iegūšanas noslēguma dienā.

#### *Infūzijas izraisītas reakcijas*

Infūzijas izraisītu reakciju pivotālos pētījumos definēja kā jebkuru traucējumu, kas ziņots kā paaugstināta jutība, anafilaktiska reakcija, akūta infūzijas izraisīta reakcija vai citokīnu atbrīvošanās sindroms, kas rodas infūzijas laikā vai infūzijas dienā. Pivotālā pētījumā CLEOPATRA pertuzumaba sākumdevu lietoja dienu pirms trastuzumaba un docetaksela, lai varētu novērtēt ar pertuzumabu saistītas reakcijas. Pirmajā dienā, kad lietoja tikai pertuzumabu, kopējā infūzijas izraisīto reakciju sastopamība bija 9,8 % ar placebo ārstētajā grupā un 13,2 % ar pertuzumabu ārstētajā grupā, lielākā daļa infūzijas izraisīto reakciju bija vieglas vai vidēji smagas. Biežākās infūzijas izraisītās reakcijas ( $\geq 1,0$  %) ar pertuzumabu ārstētajā grupā bija drudzis, drebuļi, nespēks, galvassāpes, astēnija, paaugstināta jutība un vemšana.

Otrajā ciklā, kad visas zāles lietoja vienā dienā, biežākās infūzijas izraisītās reakcijas ( $\geq 1,0$  %) ar pertuzumabu ārstētajā grupā bija nespēks, garšas sajūtas pārmaiņas, paaugstināta jutība pret zālēm, mialģija un vemšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Neoadjuvantas terapijas un adjuvantas terapijas pētījumos pertuzumabu visos ciklos lietoja tajā pašā dienā, kad citas pētījumā lietotās terapijas. Infūzijas izraisītās reakcijas attīstījās 18,6 %–25,0 % pacientu pertuzumaba ievadīšanas (kombinācijā ar trastuzumabu un ķīmijterapiju) pirmajā dienā. Notikumu veids un smaguma pakāpe bija atbilstoša pētījumā CLEOPATRA novērotajai tajos ciklos, kad pertuzumabu lietoja tajā pašā dienā, kā trastuzumabu un docetakselu, un lielākā daļa reakciju bija vieglas vai vidēji smagas.

#### *Paaugstinātas jutības reakcijas/ anafilakse*

Pivotālajā pētījumā CLEOPATRA par metastātisku krūts vēzi pētnieka ziņoto paaugstinātas jutības/anafilakses gadījumu kopējais biežums visā ārstēšanas periodā bija 9,3 % ar placebo ārstētiem pacientiem un 11,3 % ar pertuzumabu ārstētiem pacientiem, no kuriem attiecīgi 2,5 % un 2,0 % atbilda NCI-CTCAE 3.–4. pakāpei. Kopumā traucējumi, ko pētnieks aprakstījis kā anafilaksi, radās diviem pacientiem no placebo grupas un četriem pacientiem no pertuzumaba grupas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kopumā lielākā daļa paaugstinātas jutības reakciju bija vieglas vai vidēji smagas un izzuda, veicot ārstēšanu. Ņemot vērā pētījuma terapijas izmaiņas, konstatēja, ka lielāko daļu reakciju izraisa docetaksela infūzijas.

Neoadjuvantas terapijas un adjuvantas terapijas pētījumos paaugstinātas jutības/anafilakses gadījumi bija atbilstoši pētījumā CLEOPATRA novērotajiem. Pētījumā NEOSPHERE anafilakse radās diviem pacientiem pertuzumaba un docetaksela grupā. Gan pētījumā TRYPHAENA, gan pētījumā APHINITY ar pertuzumabu un TCH ārstēto pacientu grupā bija lielākais kopējais paaugstinātas jutības/anafilakses gadījumu rašanās biežums (attiecīgi 13,2 % un 7,6 %), un attiecīgi 2,6 % un 1,3 % gadījumu bija 3.–4. pakāpes pēc NCI-CTCAE.

## *Febrila neitropēnija*

Pivotālā pētījumā CLEOPATRA lielākajai daļai pacientu abās terapijas grupās radās vismaz viens ar leukopēniju saistīts traucējums (63,0 % pacientu pertuzumaba grupā un 58,3 % pacientu placebo grupā). Lielākā daļa no šiem traucējumiem bija saistīta ar neitropēniju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Febrila neitropēnija radās 13,7 % ar pertuzumabu ārstēto pacientu un 7,6 % ar placebo ārstēto pacientu. Abās terapijas grupās pacientu daļa, kam radās febrila neitropēnija, vislielākā bija terapijas pirmajā ciklā un pēc tam vienmērīgi samazinājās. Palielinātu febrilas neitropēnijas sastopamību novēroja Āzijas pacientiem abās terapijas grupās, salīdzinot ar citu rasu pacientiem un pacientiem no citiem ģeogrāfiskiem reģioniem. Starp Āzijas pacientiem febrilas neitropēnijas sastopamība ar pertuzumabu ārstētajā grupā bija lielāka (25,8 %) nekā ar placebo ārstētajā grupā (11,3 %).

Pētījumā NEOSPHERE febrila neitropēnija bija 8,4 % ar neoadjuvantas pertuzumaba terapijas, trastuzumaba un docetaksela kombināciju ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 7,5 % pacientu, kas tika ārstēti ar trastuzumaba un docetaksela kombināciju. Pētījumā TRYPHAENA febrila neitropēnija bija 17,1 % ar neoadjuvantas pertuzumaba terapijas un TCH kombināciju ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 9,3 % pacientu, kas pēc FEC shēmas izmantošanas tika ārstēti ar neoadjuvantas pertuzumaba terapijas, trastuzumaba un docetaksela kombināciju. Pētījumā TRYPHAENA febrilas neitropēnijas sastopamība, neatkarīgi no saņemtas ķīmijterapijas, sešus pertuzumaba ciklus saņēmušiem pacientiem bija lielāka nekā trīs pertuzumaba ciklus saņēmušiem pacientiem. Tāpat kā pētījumā CLEOPATRA, aziātu izcelsmes pacientiem, salīdzinājumā ar citiem abos pētījumos neoadjuvantas terapijas shēmas saņēmušiem pacientiem, neitropēnija un febrila neitropēnija tika novērota biežāk. Pētījumā NEOSPHERE febrila neitropēnija bija 8,3 % ar neoadjuvantas pertuzumaba terapijas, trastuzumaba un docetaksela kombināciju ārstēto aziātu izcelsmes pacientu salīdzinājumā ar 4,0 % ar neoadjuvantas terapijas trastuzumaba un docetaksela kombinācijas palīdzību ārstēto aziātu izcelsmes pacientu.

Pētījumā APHINITY febrila neitropēnija attīstījās 12,1 % ar pertuzumabu ārstēto pacientu un 11,1 % ar placebo ārstēto pacientu. Tāpat kā pētījumos CLEOPATRA, TRYPHAENA un NEOSPHERE, arī pētījumā APHINITY febrilas neitropēnijas sastopamība ar pertuzumabu ārstētiem aziātu izcelsmes pacientiem bija lielāka nekā citu rasu pārstāvjiem (15,9 % ar pertuzumabu ārstētiem pacientiem un 9,9 % ar placebo ārstētiem pacientiem).

## *Caureja*

Pivotālā metastātiska krūts vēža pētījumā CLEOPATRA caureja radās 68,4 % ar pertuzumabu ārstēto pacientu un 48,7 % ar placebo ārstēto pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lielākā daļa traucējumu bija viegli līdz vidēji smagi un radās dažos pirmajos terapijas ciklos. *NCI-CTCAE* 3.–4. pakāpes caurejas sastopamība bija 9,3 % ar pertuzumabu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 5,1 % ar placebo ārstēto pacientu. Vidējais ilgākās epizodes ilgums bija 18 dienas ar pertuzumabu ārstētiem pacientiem un astoņas dienas ar placebo ārstētiem pacientiem. Caurejas gadījumos laba efektivitāte bija proaktīvai pretcaurejas līdzekļu lietošanai.

Pētījumā NEOSPHERE caureja bija 45,8 % ar neoadjuvantas pertuzumaba terapijas, trastuzumaba un docetaksela kombināciju ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 33,6 % pacientu, kuri tika ārstēti ar trastuzumaba un docetaksela kombināciju. Pētījumā TRYPHAENA caureja bija 72,3 % ar neoadjuvantas pertuzumaba terapijas un TCH kombināciju ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 61,4 % pacientu, kas pēc FEC shēmas izmantošanas tika ārstēti ar neoadjuvantas pertuzumaba terapijas, trastuzumaba un docetaksela kombināciju. Abos pētījumos vairumā gadījumu nevēlamās blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas.

Pētījumā APHINITY ar pertuzumabu ārstēto pacientu grupā (71,2 %) biežāk ziņoja par caureju nekā ar placebo ārstēto pacientu grupā (45,2 %). Par  $\geq 3$ . pakāpes caureju ziņoja 9,8 % pacientu pertuzumaba grupā, salīdzinot ar 3,7 % placebo grupā. Lielākā daļa ziņoto notikumu bija 1. vai 2. smaguma pakāpes. Vislielākā (visu pakāpju) caurejas sastopamība tika novērota mērķa terapijas+taksāna ķīmijterapijas periodā (61,4 % pacientu pertuzumaba grupā, salīdzinot ar 33,8 % pacientu placebo grupā). Caurejas sastopamība ievērojami samazinājās pēc ķīmijterapijas pabeigšanas,

un mērķterapijas periodā pēc ķīmijterapijas tā bija 18,1 % pacientu pertuzumaba grupā, salīdzinot ar 9,2 % pacientu placebo grupā.

### *Izsitumi*

Pivotālajā metastātiska krūts vēža pētījumā CLEOPATRA izsitumi radās 51,7 % ar pertuzumabu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 38,9 % ar placebo ārstēto pacientu. Lielākā daļa gadījumu bija 1. vai 2. smaguma pakāpes, kas radās pirmo divu ciklu laikā un reaģēja uz standarta terapiju, piemēram, lokālu vai perorālu aknes terapiju.

Pētījumā NEOSPHERE izsitumi bija 40,2 % ar neoadjuvantas pertuzumaba terapijas, trastuzumaba un docetaksela kombināciju ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 29,0 % pacientu, kas tika ārstēti ar trastuzumaba un docetaksela kombināciju.

Pētījumā TRYPHAENA izsitumi bija 36,8 % ar neoadjuvantas pertuzumaba terapijas un TCH kombināciju ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 20,0 % pacientu, kas pēc FEC shēmas izmantošanas tika ārstēti ar neoadjuvantas pertuzumaba terapijas, trastuzumaba un docetaksela kombināciju. Izsitumu sastopamība, neatkarīgi no saņemtās ķīmijterapijas, sešus pertuzumaba ciklus saņēmušiem pacientiem bija lielāka nekā trīs pertuzumaba ciklus saņēmušiem pacientiem.

Pētījumā APHINITY izsitumi radās 25,8 % pacientu pertuzumaba grupā, salīdzinot ar 20,3 % pacientu placebo grupā. Lielākā daļā gadījumu izsitumi bija 1. vai 2. pakāpes.

### *Laboratoriskās novirzes*

Pivotālajā metastātiska krūts vēža pētījumā CLEOPATRA NCI-CTCAE 3. versijas klasifikācijai atbilstošas 3.–4. pakāpes neitropēnijas sastopamība abās terapijas grupās bija līdzīga (86,3 % ar pertuzumabu ārstēto pacientu un 86,6 % ar placebo ārstēto pacientu, to vidū attiecīgi 60,7 % un 64,8 % pacientu bija 4. pakāpes neitropēnija).

Pētījumā NEOSPHERE 3.–4. pakāpes neitropēnija (saskaņā ar NCI-CTCAE 3. versijas klasifikāciju) bija 74,5 % ar neoadjuvantas pertuzumaba terapijas, trastuzumaba un docetaksela kombināciju ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 84,5 % pacientu, kas tika ārstēti ar trastuzumaba un docetaksela kombināciju (4. pakāpes neitropēnija bija attiecīgi 50,9 un 60,2 % pacientu). Pētījumā TRYPHAENA 3.–4. pakāpes neitropēnija (saskaņā ar NCI-CTCAE 3. versijas klasifikāciju) bija 85,3 % ar neoadjuvantas pertuzumaba terapijas un TCH kombināciju ārstēto pacientu un 77,0 % pacientu, kas pēc FEC shēmas izmantošanas tika ārstēti ar neoadjuvantas pertuzumaba terapijas, trastuzumaba un docetaksela kombināciju (4. pakāpes neitropēnija bija attiecīgi 66,7 un 59,5 % pacientu).

Pētījumā APHINITY 3.–4. pakāpes neitropēnija atbilstoši NCI-CTCAE 4. versijas klasifikācijai bija 40,6 % pacientu, kurus ārstēja ar pertuzumabu, trastuzumabu un ķīmijterapiju, salīdzinot ar 39,1 % pacientu, kurus ārstēja ar placebo, trastuzumabu un ķīmijterapiju, ieskaitot attiecīgi 28,3 % un 26,5 % 4. pakāpes neitropēnijas gadījumu.

### Gados vecāki pacienti

Tālāk uzskaitīto, visu pakāpju blakusparādību sastopamība bija vismaz 5 % lielāka  $\geq 65$  gadus veciem pacientiem, salīdzinot ar  $< 65$  gadus veciem pacientiem: samazināta ēstgriba, anēmija, samazināta ķermeņa masa, astēnija, disgeizija, perifēra neiropātija, hipomagnēmija un caureja. Par 75 gadiem vecākiem pacientiem pieejamie dati ir ierobežoti.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## 4.9 Pārdozēšana

Maksimālā panesamā pertuzumaba deva nav noteikta. Klīniskajos pētījumos par 25 mg/kg (1727 mg) lielāka vienreizēja deva nav pētīta.

Pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas nevēlamu reakciju pazīmes un simptomi un jāuzsāk piemērota simptomātiska ārstēšana.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas, ATĶ kods: L01FD02

Poherdy ir biolīdzīga zāles. Sīkāku informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

#### Darbības mehānisms

Pertuzumabs ir rekombinanta humanizēta monoklonāla antiViela, kas specifiski vērsta pret cilvēka epidermas augšanas faktora receptora 2 proteīna (HER2) ekstracelulāro dimerizācijas domēnu (II apakšdomēnu), un tādējādi tā bloķē no liganda atkarīgu HER2 heterodimerizāciju ar citiem HER grupas locekļiem, arī EGFR, HER3 un HER4. Tādēļ pertuzumabs inhibē liganda uzsākto intracelulāro signālpārvadi pa diviem nozīmīgiem signālceļiem ar mitogēnaktivētas proteīna (MAP) kināzes un fosfoinozītīda 3-kināzes (PI3K) starpniecību. Šo signālceļu inhibēšana var izraisīt attiecīgi šūnu augšanas apstāšanos un apoptozi. Turklāt pertuzumabs pastarpina no antivielām atkarīgo šūnu mediēto citotoksicitāti (ADCC).

Kamēr atsevišķi lietots pertuzumabs nomāca cilvēka audzēja šūnu proliferāciju, pertuzumabs kombinācija ar trastuzumabu nozīmīgi veicināja pretaudzēja iedarbību HER2-pārmērīgi ekspresējošos ksenotransplantātu modeļos.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Pertuzumaba efektivitāti HER2 pozitīva krūts vēža gadījumā apliecina randomizēts, III fāzes pētījums un vienas grupas II fāzes pētījums metastātiska krūts vēža gadījumā, divi randomizēti neoadjuvantas terapijas II fāzes pētījumi agrīna krūts vēža gadījumā (viens kontrolēts), nerandomizēts neoadjuvantas terapijas II fāzes pētījums un randomizēts adjuvantas terapijas III fāzes pētījums.

HER2 pārmērīga ekspresija tika noteikta centrālā laboratorijā un definēta kā IHC 3+ vērtējums vai ISH amplifikācijas attiecība  $\geq 2,0$  tālāk norādītajos pētījumos.

#### Metastātisks krūts vēzis

##### *Pertuzumabs kombinācijā ar trastuzumabu un docetakselu*

CLEOPATRA (WO20698) ir daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts III fāzes klīniskais pētījums, kurā iesaistīti 808 pacienti ar HER2 pozitīvu metastātisku vai lokāli recidivējošu nerezecējamu krūts vēzi. Pacientus ar klīniski nozīmīgiem sirds slimību riska faktoriem pētījumā neiekļāva (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tā kā no pētījuma tika izslēgti pacienti ar metastāzēm galvas smadzenēs, nav pieejami dati par pertuzumaba ietekmi uz metastāzēm galvas smadzenēs. Dati par pacientiem ar nerezecējamu, lokāli recidivējošu audzēju, ir ļoti ierobežoti. Pacientus randomizēja attiecībā 1:1 placebo + trastuzumaba + docetaksela vai pertuzumaba + trastuzumaba + docetaksela saņemšanai.

Ik pēc trim nedēļām ievadīja pertuzumaba un trastuzumaba standartdevas. Pacientus ārstēja ar pertuzumabu un trastuzumabu līdz slimības progresēšanai, piekrišanas atsaukšanai vai nekontrolējamai toksicitātei. Docetakselu ievadīja 75 mg/m<sup>2</sup> sākuma devā intravenozas infūzijas veidā ik pēc trīs nedēļām vismaz sešus ciklus. Ja sākuma devas panesamība bija laba, docetaksela devu pēc pētnieka ieskatiem varēja palielināt līdz 100 mg/m<sup>2</sup>.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*; PFS), ko novērtēja neatkarīga pārskata iestāde (*independent review facility*; IRF), un tā bija definēta kā laiks no randomizācijas dienas līdz slimības progresēšanas vai (jebkāda cēloņa) nāves dienai, ja nāve iestājusies 18 nedēļu laikā kopš pēdējā audzēja novērtējuma. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija kopējā dzīvildze (OS), PFS (pētnieka vērtējums), objektīvais atbildes reakcijas rādītājs (ORR), atbildes reakcijas ilgums un laiks līdz simptomu progresēšanai atbilstoši FACT B Dzīves kvalitātes aptaujai.

Aptuveni pusei pacientu katrā terapijas grupā bija hormonu receptoru pozitīva slimība (definēta kā estrogēna receptoru (ER) pozitīva un/vai progesterona receptoru (PgR) pozitīva), un aptuveni puse pacientu katrā terapijas grupā iepriekš bija saņēmusi adjuvantu vai neoadjuvantu terapiju. Lielākā daļa šo pacientu iepriekš bija saņēmuši antraciklīnus un 11 % visu pacientu iepriekš bija saņēmuši trastuzumabu. Kopumā 43 % pacientu abās terapijas grupās iepriekš saņēma staru terapiju. Abās grupās pacientu vidējā KKFIF pētījuma sākumā bija 65,0 % (robežās no 50 % līdz 88 %).

CLEOPATRA pētījuma efektivitātes rezultāti ir apkopoti 3. tabulā. Ar pertuzumaba ārstētajā grupā salīdzinājumā ar placebo grupu tika pierādīta statistiski nozīmīga IRF vērtētās PFS uzlabošanās. Pētnieka vērtētās PFS rezultāti bija līdzīgi tiem, ko novēroja IRF vērtētās PFS gadījumā.

### 3. tabula. CLEOPATRA pētījuma efektivitātes datu kopsavilkums

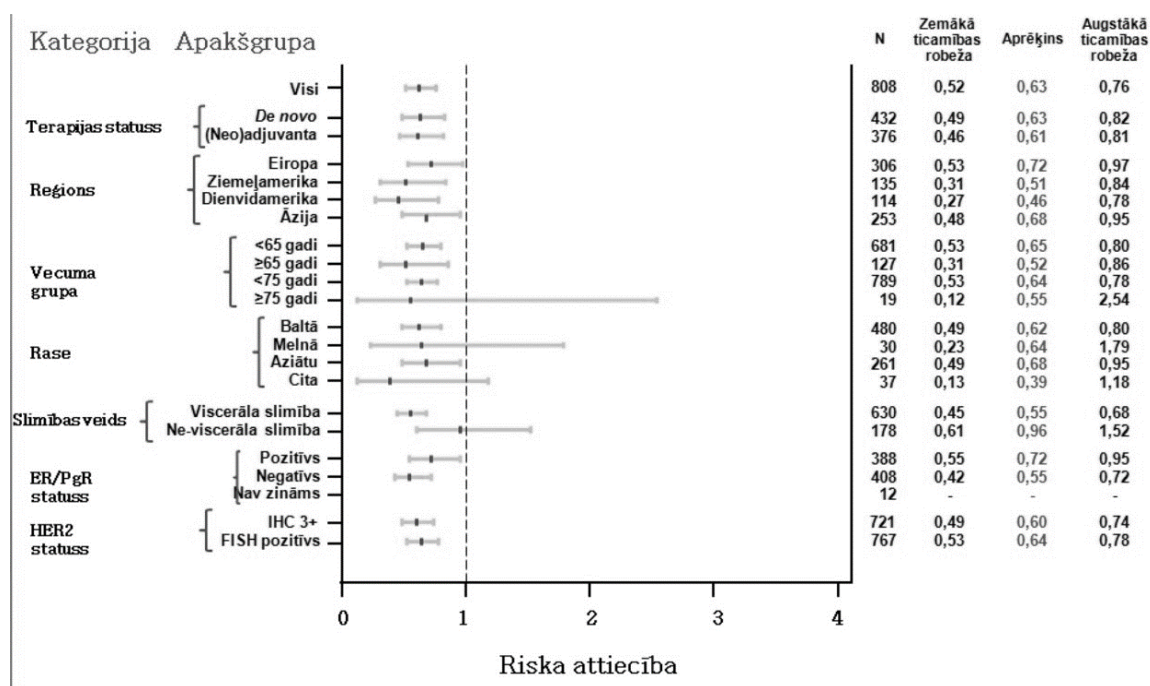
Rādītājs	Placebo + trastuzumabs + docetaksels n=406	Pertuzumabs + trastuzumabs + docetaksels n=402	RA (95 % TI)	p- vērtība
<b>Dzīvildze bez slimības progresēšanas (neatkarīgs pārskats) primārais mērķa kritērijs</b> Pacientu skaits, kuriem radies traucējums Vidējais mēnešu skaits	242 (59 %) 12,4	191 (47,5 %) 18,5	0,62 [0,51;0,75]	< 0,0001
<b>Kopējā dzīvildze sekundārais mērķa kritērijs**</b> Pacientu skaits, kuriem ir raksturojama slimība Vidējais mēnešu skaits	221 (54,4 %) 40,8	168 (41,8 %) 56,5	0,68 [0,56; 0,84]	0,0002
<b>Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (ORR)^ sekundārais mērķa kritērijs</b> Pacientu skaits, kuriem radies traucējums Pacienti ar atbildes reakciju*** ORR 95 % TI Pilnīga atbildes reakcija (CR) Daļēja atbildes reakcija (PR) Stabila slimība (SD) Progresējoša slimība (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 %)	ORR atšķirība: 10,8 % [4,2, 17,5]	0,0011
<b>Atbildes reakcijas ilgums †^</b> n= Vidējais nedēļu skaits Vidējā rādītāja 95 % TI	233 54,1 [46;64]	275 87,6 [71;106]		

\* Primārā dzīvildzes bez slimības progresēšanas analīze, pārtraukšanas datums 2011. gada 13. maijs.

- \*\* Ar notikumiem pamatota kopējās dzīvildzes galīgā analīze, pārtraukšanas datums 2014. gada 11. februāris.  
 \*\*\* Pacienti ar labāko kopējo atbildes reakciju pēc apstiprinātas CR vai PR, nosakot pēc RECIST kritērijiem.  
 † Novērtēti pacienti ar labāko kopējo CR vai PR atbildes reakciju.  
 ^ Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs un atbildes reakcijas ilgums ir noteikts, ņemot vērā IRF audzēja vērtējumus.

Stabilus rezultātus ieguva visās iepriekš definētajās pacientu apakšgrupās, tajā skaitā tajās, kas pamatojas uz stratifikācijas faktoriem ģeogrāfisko iedalījumu un iepriekšēju adjuvantu/neoadjuvantu terapiju vai *de novo* metastātisku krūts vēzi (skatīt 1. attēlu). Pētnieciskas *post hoc* analīzes rezultāti atklāja, ka pacientiem, kuri agrāk bija saņēmuši trastuzumabu (n = 88) pēc IRF vērtētas PFS riska attiecība bija 0,62 (95 % TI 0,35, 1,07) salīdzinājumā ar 0,60 (95 % TI 0,43, 0,83) pacientiem, kuri agrāk bija ārstēti, neizmantojot trastuzumabu (n = 288).

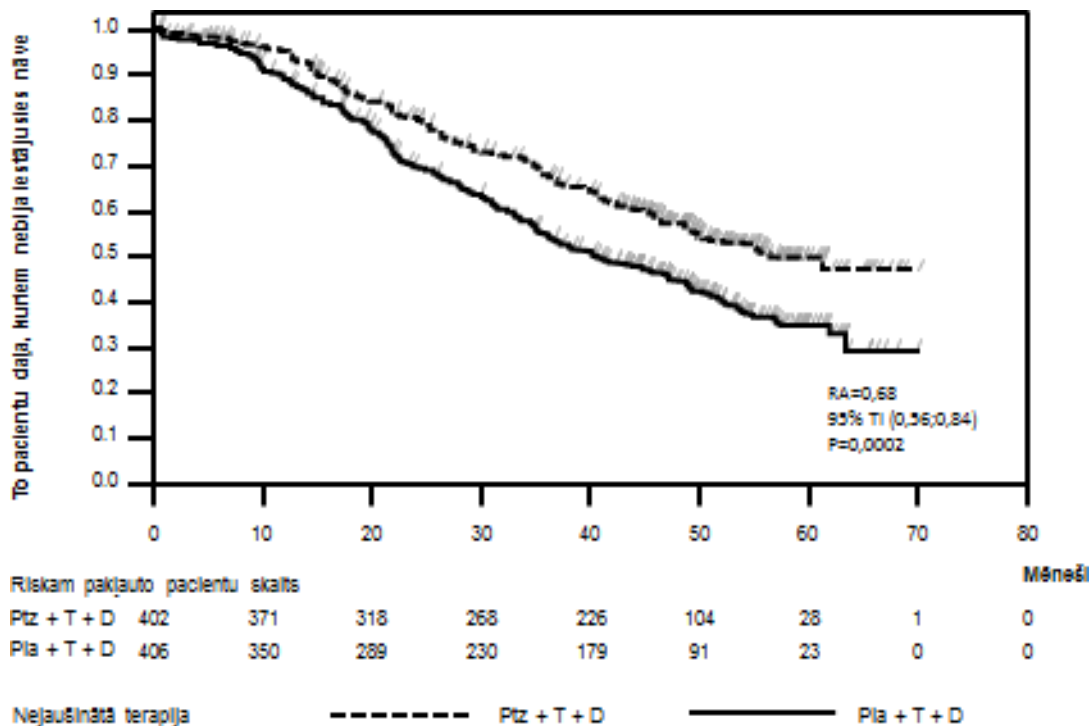
### 1. attēls. IRF novērtēta PFS atbilstoši pacientu apakšgrupai



Ar notikumiem pamatota OS galīgā analīze tika veikta, kad 389 pacienti bija miruši (221 pacients ar placebo ārstēto pacientu grupā un 168 pacienti ar pertuzumabu ārstēto pacientu grupā). Saglabājās statistiski nozīmīga OS priekšrocība par labu ar pertuzumabu ārstēto pacientu grupai, kas jau iepriekš tika novērota OS starpposma analīzes laikā (gadu pēc primārās analīzes) (RA 0,68;  $p = 0,0002$  *log-rank* tests). Laika līdz nāvei mediāna bija 40,8 mēneši ar placebo ārstēto pacientu grupā un 56,5 mēneši ar pertuzumabu ārstēto pacientu grupā (skatīt 3. tabulu, 2. attēlu).

OS aprakstošā analīzē, kas tika veikta pēc pētījuma beigām, kad 515 pacienti bija miruši (280 pacienti ar placebo ārstēto pacientu grupā un 235 pacienti ar pertuzumabu ārstēto pacientu grupā) atklāja, ka ilgāku periodu pēc novērošanas, ar ilguma mediānu 99 mēneši, saglabājās statistiski nozīmīga OS priekšrocība par labu ar pertuzumabu ārstēto pacientu grupai (RA 0,69;  $p < 0,0001$  *log-rank* tests; laika mediāna līdz nāvei 40,8 mēneši [ar placebo ārstēto pacientu grupā], salīdzinot ar 57,1 mēnesi [ar pertuzumabu ārstēto pacientu grupā]). Dzīvildzes aprēķina rezultāti pēc 8 gadiem bija 37 % ar pertuzumabu ārstēto pacientu grupā un 23 % ar placebo ārstēto pacientu grupā.

## 2. attēls. Kaplana-Meijera ar notikumiem pamatota kopējās dzīvildzes līkne



RA= riska attiecība; TI= ticamības intervāls; Pla= placebo; Ptz= pertuzumabs; T= trastuzumabs (Herceptin); D= docetaksels.

Statistiski nozīmīgu atšķirību starp abām ārstēšanas grupām, vērtējot ar veselību saistītu dzīves kvalitāti pēc FACT-B TOI-PFB skalas, nekonstatēja.

### Papildu apliecināšana informācija no klīniskiem pētījumiem

**BO17929** vienas grupas pētījums metastātiska krūts vēža gadījumā

BO17929 bija nerandomizēts II fāzes pētījums pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kuru audzēji bija progresējuši trastuzumaba lietošanas laikā. Ārstēšana ar pertuzumabu un trastuzumabu nodrošināja 24,2 % atbildes reakcijas rādītāju, un vēl 25,8 % pacientēm slimība stabilizējās vismaz sešu mēnešu garumā. Tas norāda, ka pertuzumabs darbojas pēc tam, kad slimība progresējusi, lietojot trastuzumabu.

### Agrīns krūts vēzis

#### Neoadjuvantā terapija

Neoadjuvantas terapijas gadījumā vietēji progresējošu un iekaisīgu krūts vēzi uzskata par liela riska krūts vēzi neatkarīgi no hormonreceptoru statusa. Vērtējot risku pacientam ar krūts vēzi agrīnā stadijā, jāņem vērā audzēja izmērs, malignitāte, hormonreceptoru statuss un metastāžu atrade limfmezglos.

Indikācija lietošanai krūts vēža neoadjuvantā terapijā ir pamatota ar pierādījumiem par patoloģiskās pilnīgās atbildes reakcijas (pCR) rādītāja palielināšanos un tendenci uz lielāku dzīvildzi bez slimības izpausmēm, taču šie raksturlielumi nepierāda un precīzi neizmēra ieguvumu attiecībā uz ilgtermiņa galarezultātiem, piemēram, kopējo dzīvildzi vai dzīvildzi bez slimības izpausmēm.

### NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE ir II fāzes, daudzcentru, starptautisks, randomizēts un kontrolēts klīniskais pētījums par Pertuzumabs, un to veica 417 pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu, agrīnu, iekaisīgu vai lokāli

progresējošu HER2 pozitīvu krūts vēzi (T2-4d; primārais audzējs > 2 cm diametrā), kas iepriekš nebija saņēmuši trastuzumaba terapiju, ķīmijterapiju vai staru terapiju. Pacienti ar metastāzēm, abpusēju krūts vēzi, klīniski nozīmīgiem sirds slimību riska faktoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu) vai KKIF < 55 % netika iekļauti pētījumā. Lielākā daļa pacientu bija līdz 65 gadu vecumam.

Pacienti tika randomizēti grupās ar vienu no šādām neoadjuvantas terapijas shēmām 4 terapijas cikliem pirms ķirurģiskās terapijas:

- trastuzumabs plus docetaksels;
- pertuzumabs plus trastuzumabs un docetaksels;
- pertuzumabs plus trastuzumabs;
- pertuzumabs plus docetaksels.

Randomizācija grupās tika stratificēta pēc krūts vēža veida (operējams, vietēji progresējošs vai iekaisīgs) un ER vai PgR pozitivitātes.

Pertuzumabs tika ievadīts intravenozi ar sākumdevu 840 mg, bet turpmāk to lietoja pa 420 mg ik pēc trīs nedēļām. Trastuzumabu ievadīja intravenozi, un sākumdeva bija 8 mg/kg, bet turpmāk to lietoja pa 6 mg/kg ik pēc trīs nedēļām. Docetakselu ievadīja intravenozi, un sākumdeva bija 75 mg/m<sup>2</sup>, bet turpmāk to lietoja pa 75 mg/m<sup>2</sup> vai 100 mg/m<sup>2</sup> (ja deva bija panesama) ik pēc 3 nedēļām. Pēc ķirurģiskās terapijas visi pacienti saņēma 3 ciklus ar 5-fluoruracilu (600 mg/m<sup>2</sup>), epirubicīnu (90 mg/m<sup>2</sup>), ciklofosfamīdu (600 mg/m<sup>2</sup>) (FEC) intravenozi ik pēc trīs nedēļām un trastuzumabu, ko ievadīja intravenozi ik pēc trīs nedēļām, lai kopējais terapijas ilgums būtu viens gads. Pacienti, kuri pirms ķirurģiskās terapijas bija saņēmuši tikai pertuzumabu plus trastuzumabu, pēc ķirurģiskās terapijas saņēma gan FEC, gan docetakselu.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija patoloģiskas pilnīgas atbildes reakcijas (pCR) rādītājs krūtī (ypT0/is). Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija klīniskas atbildes reakcijas rādītājs, krūti saudzējošas ķirurģiskās operācijas rādītājs (tikai T2-3 audzējiem), dzīvildze bez slimības pazīmēm (*disease-free survival*, DFS) un PFS. Papildu pētnieciskie pCR rādītāji iekļāva limfmezglu statusu (ypT0/isN0 un ypT0N0).

Demogrāfiskie raksturlielumi bija labi līdzsvaroti (vecuma mediāna bija 49–50 gadi, lielākā daļa pacientu (71 %) bija indoeiropieši), un visi pacienti bija sievietes. Kopā 7 % pacientu bija iekaisīgs krūts vēzis, 32 % pacientu bija lokāli progresējošs krūts vēzis un 61 % pacientu bija operējams krūts vēzis. Aptuveni pusei pacientu katrā terapijas grupā bija hormonreceptoru pozitīva slimība (to definēja kā ER pozitīvu un/vai PgR pozitīvu slimību).

Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 4. tabulā. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar pertuzumabu plus trastuzumabu un docetakselu, bija statistiski un klīniski nozīmīgi lielāka pCR rādītāja (ypT0/is) uzlabošanās nekā pacientiem, kuri tika ārstēti ar trastuzumabu un docetakselu (attiecīgi 45,8 % un 29,0 %, p vērtība = 0,0141). Konsekventus rezultātus novēroja neatkarīgi no izmantotās pCR definīcijas. Tiek uzskatīts, ka pCR atšķirība var izraisīt klīniski nozīmīgas ilgtermiņa iznākumu atšķirības, un to pamato arī pozitīva PFS tendence (RA 0,69, 95 % TI: 0,34; 1,40) un DFS (RA 0,60, 95 % TI: 0,28; 1,27).

pCR rādītāji un pertuzumaba (pertuzumabs plus trastuzumabs un docetaksels salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma trastuzumabu un docetakselu) radītais ieguvums pacientu apakšgrupā ar hormonreceptoru pozitīviem audzējiem bija mazāka (pCR atšķirība 6 % krūtī) nekā pacientiem, kuriem bija hormonreceptoru negatīvi audzēji (pCR atšķirība 26,4 % krūtī). pCR rādītāji pacientiem ar operējamu audzēju bija līdzīga tiem, kas novēroti pacientiem ar lokāli progresējošu audzēju. Pacientu ar iekaisīgu krūts vēzi bija pārāk maz, lai izdarītu precīzus secinājumus, tomēr pertuzumaba, trastuzumaba un docetaksela kombināciju saņēmušiem pacientiem bija lielāki pCR rādītāji.

## TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA ir daudzcentru, randomizēts II fāzes klīniskais pētījums, kurā piedalījās 225 pieaugušas pacientes ar HER2 pozitīvu, lokāli progresējošu, operējamu vai iekaisīgu (T2-4d; primārais audzējs > 2 cm diametrā) krūts vēzi, kuras iepriekš nesaņēma trastuzumabu, ķīmijterapiju vai staru terapiju. Pacienti ar metastāzēm, abpusēju krūts vēzi, klīniski nozīmīgiem sirds slimību riska faktoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu) vai KKIF < 55 % netika iekļauti pētījumā. Lielākā daļa pacientu bija vecumā līdz 65 gadiem. Pacienti tika randomizēti grupās, lai saņemtu vienu no trīs neoadjuvantās terapijas shēmām pirms ķirurģiskās terapijas:

- 3 FEC cikli, kam sekoja 3 docetaksela cikli, visas zāles lietojot vienlaicīgi ar pertuzumabu un trastuzumabu;
- 3 tikai FEC cikli, terapiju turpinot ar 3 docetaksela cikliem kombinācijā ar vienlaicīgi lietotu trastuzumabu un pertuzumabu;
- 6 TCH cikli kombinācijā ar pertuzumabu.

Randomizācija grupās tika stratificēta pēc krūts vēža veida (operējams, lokāli progresējošs vai iekaisīgs) un ER un/vai PgR pozitivitātes.

Pertuzumabs tika ievadīts intravenozi, un sākuma deva bija 840 mg, bet turpmāk to ievadīja pa 420 mg ik pēc trīs nedēļām. Trastuzumabu ievadīja intravenozi, un tā sākumdeva bija 8 mg/kg, bet turpmāk to ievadīja pa 6 mg/kg ik pēc trīs nedēļām. FEC (5-fluoruracils [500 mg/m<sup>2</sup>], epirubicīns [100 mg/m<sup>2</sup>], ciklofosfamīds [600 mg/m<sup>2</sup>]) tika ievadīti intravenozi ik pēc 3 nedēļām 3 ciklus. Docetaksela sākumdeva bija 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. infūzijas veidā ik pēc trīs nedēļām, un pēc pētnieka ieskata devu varēja palielināt līdz 100 mg/m<sup>2</sup>, ja pacients labi panesa sākumdevu. Tomēr grupā, kurā pacientus ārstēja ar pertuzumabu kombinācijā ar TCH, docetaksels tika ievadīts intravenozi 75 mg/m<sup>2</sup> devā (devas palielināšana nebija atļauta), un karboplatīns (AUC 6) tika ievadīts intravenozi ik pēc trīs nedēļām. Pēc ķirurģiskās terapijas visiem pacientiem tika ievadīts trastuzumabs, lai kopējais terapijas ilgums būtu viens gads.

Primārais mērķa kritērijs šajā pētījumā bija kardioloģiskais drošums pētījuma neoadjuvantās terapijas periodā. Sekundārie mērķa kritēriji bija pCR rādītājs, vērtējot krūti (ypT0/is), DFS, PFS un OS.

Demogrāfiskie raksturlielumi starp grupām bija labi līdzsvaroti (vecuma mediāna bija 49–50 gadi, lielākā daļa pacientu bija indoeiropieši [77 %]), un visi pacienti bija sievietes. Kopā 6 % pacientu bija iekaisīgs krūts vēzis, 25 % pacientu bija lokāli progresējošs krūts vēzis un 69 % pacientu bija operējams krūts vēzis. Aptuveni pusei pacientu katrā terapijas grupā bija ER pozitīva un/vai PgR pozitīva slimība.

Salīdzinot ar publicētajiem datiem par līdzīgajām terapijas shēmām bez pertuzumaba, visās 3 terapijas grupās novēroja augstu pCR rādītāju (skatīt 4. tabulā). Konsekventus rezultātus novēroja neatkarīgi no izmantotās pCR definīcijas. Pacientiem ar hormonreceptoru pozitīvu audzēju pCR rādītājs (intervāls no 46,2 % līdz 50,0 %) bija mazāks nekā pacientiem ar hormonreceptoru negatīvu audzēju (intervāls no 65,0 % līdz 83,8 %).

pCR rādītājs pacientiem ar operējamu audzēju bija līdzīgs pacientiem ar lokāli progresējošu audzēju novērotajam. Pacientu ar iekaisīgu krūts vēzi bija pārāk maz, lai izdarītu precīzus secinājumus.

**4. tabula. Pētījumi NEOSPHERE (WO20697) un TRYPHAENA (BO22280): pārskats par efektivitāti (pacientu, kas saņēma ārstēšanu, populācijā)**

Rādītājs	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	Trastuzumabs + docetaksels N=107	Pertuzumabs + trastuzumabs + docetaksels N=107	Pertuzumabs + trastuzumabs N=107	Pertuzumabs + docetaksels N=96	Pertuzumabs + trastuzumabs + FEC → Pertuzumabs + trastuzumabs + docetaksels N=73	FEC → Pertuzumabs + trastuzumabs + docetaksels N=75	Pertuzumabs + TCH N=77
pCR rādītājs, vērtējot krūti (ypT0/is) n (%) [95 % TI] <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 rādītāja atšķirība <sup>2</sup> [95 % TI] <sup>3</sup>		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8 % [-35,1; -8,5]	NP	NP	NP
p vērtība (ar Simes kor. CMH testam) <sup>4</sup>		0,0141 (salīdzinot ar trastuzumabu + docetakseli)	0,0198 (salīdzinot ar trastuzumabu + docetakseli)	0,0030 (salīdzinot ar Pertuzumabs + trastuzumabu + docetakseli)	NP	NP	NP
pCR rādītājs, vērtējot krūti un limfmezglus (ypT0/is N0) n (%) [95 % TI]	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 % TI]	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]
Klīniskā atbildes reakcija <sup>5</sup>	79 (79,8 %)	89 (88,1 %)	69 (67,6 %)	65 (71,4 %)	67 (91,8 %)	71 (94,7 %)	69 (89,6 %)

FEC: 5-fluoruracils, epirubicīns, ciklofosfamīds; TCH: docetaksels, karboplatīns un trastuzumabs, CMH: *Cochran-Mantel-Haenszel*

1. Viena parauga binomiāls 95 % TI, izmantojot *Pearson-Clopper* metodi.
2. Pertuzumaba + trastuzumaba + docetaksela un pertuzumaba + trastuzumaba lietošana tika salīdzināta ar trastuzumaba + docetaksela lietošanu, bet pertuzumaba + docetaksela lietošana tika salīdzināta ar pertuzumaba + trastuzumaba + docetaksela lietošanu.
3. Tuvināts 95 % TI atšķirībai starp diviem atbildes reakcijas rādītājiem, izmantojot *Hauck-Anderson* metodi.
4. p vērtība iegūta *Cochran-Mantel-Haenszel* testā ar *Simes* multiplicitātes korekciju.
5. Klīniskai atbildes reakcijai atbilst pacienti ar vislabāko kopējo CR vai PR atbildes reakciju neoadjuvantās terapijas laikā (vērtējot primāro bojājumu krūtī).

## **BERENICE (WO29217)**

BERENICE ir nerandomizēts, atklāts, daudzcentru, daudz nacionāls II fāzes pētījums, kurā piedalījās 401 pacients ar HER2 pozitīvu, lokāli progresējošu, iekaisīgu krūts vēzi vai krūts vēzi agrīnā stadijā (ar primāro audzēju > 2 cm diametrā vai slimību, kas skārusi limfmezglus).

Pētījumā BERENICE tika iesaistītas divas paralēlas pacientu grupas. Pacientus, kuriem par piemērotu uzskatīja neoadjuvantu ārstēšanu ar trastuzumabu kopā ar antraciklīnu/taksānu bāzes ķīmijterapiju, iedalīja kohortās, lai pirms ķirurģiskas operācijas saņemtu vienu no šādām shēmām:

- A kohorta 4 ciklu garumā reizi divās nedēļās intensīvi dozēts doksorubicīns un ciklofosfamīds, pēc tam 4 ciklu garumā lietojot pertuzumabu kombinācijā ar trastuzumabu un paklitakselu;
- B kohorta 4 ciklu garumā lietota FEC shēma, pēc tam 4 ciklu garumā lietojot pertuzumabu kombinācijā ar trastuzumabu un docetakselu.

Pēc ķirurģiskas operācijas visi pacienti reizi 3 nedēļās saņēma pertuzumabu un trastuzumabu intravenozi, lai kopējais terapijas ilgums būtu 1 gads.

BERENICE pētījuma primārais mērķa kritērijs ir kardioloģiskais drošums pētījuma neoadjuvantās terapijas periodā. Primārais mērķa kritērijs kardioloģiskais drošums, t.i. NYHA III/IV pakāpes simptomātiskas KKD un KKIF sastopamības samazināšanās, bija atbilstošs iepriekšējiem datiem par neoadjuvantu terapiju (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

#### *Adjuvantā terapija*

Adjuvantas terapijas gadījumā, pamatojoties uz APHINITY pētījuma datiem, definēts, ka augsts recidīvu risks bija tiem pacientiem ar HER2 pozitīvu agrīnu krūts vēzi, kuru slimība bija limfmezglu pozitīva un/vai hormonu receptoru negatīva.

#### **APHINITY (BO25126)**

APHINITY ir daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts III fāzes pētījums, kurā iesaistīti 4804 pacienti ar HER2 pozitīvu agrīnu krūts vēzi, kuru primārais audzējs bija izoperēts pirms randomizēšanas. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu pertuzumabu vai placebo kombinācijā ar trastuzumabu un ķīmijterapiju adjuvantas terapijas veidā. Pētnieki katram no pacientiem paredzēja vienu no tālāk minētajām antraciklīna bāzes vai antraciklīnu nesaturošām ķīmijterapijas shēmām:

- 3 vai 4 cikli FEC vai 5-fluorouracila, doksorubicīna un ciklofosfamīda (FAC), kam sekoja 3 vai 4 cikli docetaksela vai 12 cikli paklitaksela reizi nedēļā;
- 4 cikli AC vai epirubicīna un ciklofosfamīda (EC), kam sekoja 3 vai 4 cikli docetaksela vai 12 cikli paklitaksela reizi nedēļā;
- 6 cikli docetaksela kombinācijā ar karboplatīnu.

Pertuzumabs un trastuzumabs tika ievadīti intravenozi (skatīt 4.2. apakšpunktu) ik pēc 3 nedēļām, sākot ar pirmā taksānu saturošā cikla 1. dienu, kopā 52 nedēļas (līdz pat 18 cikliem) vai līdz slimības recidīvam, piekrišanas atsaukšanai vai neārstējamai toksicitātei. 5-fluorouracils, epirubicīns, doksorubicīns, ciklofosfamīds, docetaksels, paklitaksels un karboplatīns tika ievadīts standarta devās.

Kad ķīmijterapija bija pabeigta, pacienti saņēma staru terapiju un/vai hormonu terapiju atbilstoši vietējam klīniskajam standartam.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez invazīvas slimības (*invasive disease-free survival*; IDFS), ko definēja kā laiku no randomizēšanas līdz pirmajam ipsilaterāla vietēja vai reģionāli invazīva krūts vēža recidīvam, distālam recidīvam, kontralaterālam invazīvam krūts vēzim vai nāvei jebkura cēloņa rezultātā. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija IDFS, ieskaitot citu primāru, nevis krūts vēzi, kopējā dzīvildze (OS), dzīvildze bez slimības izpausmēm (DFS), intervāls bez recidīviem (*recurrence-free interval*; RFI) un intervāls bez distāla slimības recidīva (*distant recurrence-free interval*; DRFI).

Demogrāfiskie rādītāji starp abām terapijas grupām bija labi līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija 51 gads, un vairāk nekā 99 % pacientu bija sievietes. Lielākajai daļai pacientu bija limfmezglu pozitīva (63 %) un/vai hormonu receptoru pozitīva slimība (64 %) un viņi bija indoeiropieši (71 %).

Pēc novērošanas (mediāna 45,4 mēneši) pētījumā APHINITY tika konstatēts recidīva vai nāves riska samazinājums par 19 % (riska attiecība [RA] = 0,81; 95 % TI 0,66, 1,00 p=0,0446) pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu pertuzumabu, salīdzinot ar pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu placebo.

Pēc 101,2 mēnešu (8,4 gadu) mediānā novērošanas perioda trešajā OS starpanalizē pacientiem, kuri tika randomizēti pertuzumabu grupā, nāves skaits bija 168 (7 %), salīdzinot ar 202 nāves gadījumiem (8,4 %) placebo grupā; RA=0,83; 95 % TI [0,68,1,02].

Pētījuma APHINITY efektivitātes rezultāti ir apkopoti 5. tabulā un 3. attēlā.

**5. tabula. Kopējā efektivitāte: ITT populācija**

	<b>Pertuzumabs + trastuzumabs + ķīmijterapija N=2400</b>	<b>Placebo + trastuzumabs +ķīmijterapija N=2404</b>
<b>Primārais mērķa kritērijs</b>		
<b>Dzīvildze bez invazīvas slimības (IDFS)*</b>		
Pacientu skaits, kuriem radies notikums (%)	171 (7,1 %)	210 (8,7 %)
RA [95 % TI]	0,81 [0,66; 1,00]	
p vērtība (stratificēts <i>log-rank</i> tests <sup>1</sup> )	0,0446	
3 gadu rādītājs bez notikumiem <sup>2</sup> [95 % TI]	94,1 [93,1; 95,0]	93,2 [92,2; 94,3]
<b>Sekundārie mērķa kritēriji<sup>1</sup></b>		
<b>IDFS, ieskaitot citu primāru, nevis krūts vēzi*</b>		
Pacientu skaits, kuriem radies notikums (%)	189 (7,9 %)	230 (9,6 %)
RA [95 % TI]	0,82 [0,68; 0,99]	
p vērtība (stratificēts <i>log-rank</i> tests <sup>1</sup> )	0,0430	
3 gadu rādītājs bez notikumiem <sup>2</sup> [95 % TI]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
<b>Dzīvildze bez slimības izpaušmēm (DFS)*</b>		
Pacientu skaits, kuriem radies notikums (%)	192 (8,0 %)	236 (9,8 %)
RA [95 % TI]	0,81 [0,67; 0,98]	
p vērtība (stratificēts <i>log-rank</i> tests <sup>1</sup> )	0,0327	
3 gadu rādītājs bez notikumiem <sup>2</sup> [95 % TI]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
<b>Kopējā dzīvildze (OS)**</b>		
Pacientu skaits, kuriem radies notikums (%)	168 (7 %)	202 (8,4 %)
RA [95 % TI]	0,83 [0,68; 1,02]	

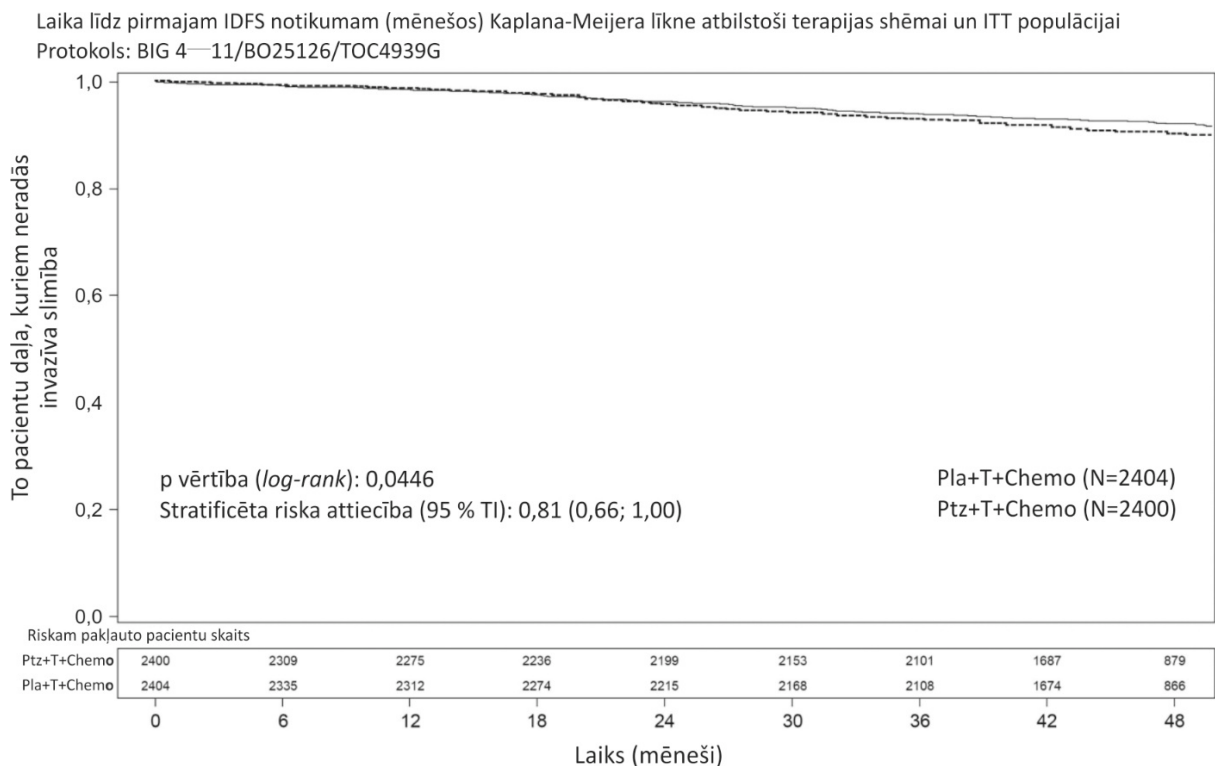
**Saisinājumu atšifrējums (5. tabula):** RA: Riska attiecība; TI: ticamības intervāls

\* Primārā dzīvildzes bez invazīvas slimības analīze, datu iegūšanas noslēguma datums 2016. gada 19. decembris.

\*\* Trešās starpanalīzes dati kopējai dzīvildzei, datu iegūšanas noslēguma datums 2022. gada 10. janvāris.

1. Visas analīzes stratificētas atbilstoši limfmezglu statusam, protokola versijai, centrālajam hormonu receptoru statusam, un adjuvantās ķīmijterapijas shēmai.
2. 3 gadu periods bez notikumiem, noteikts, veicot Kaplana-Meijera analīzi.

### 3. attēls. Dzīvildzes bez invazīvas slimības Kaplana-Meijera līkne



IDFS= Dzīvildze bez invazīvas slimības; TI= ticamības intervāls; Pla= placebo; Ptz= pertuzumabs; T= trastuzumabs.

Aplēstā IDFS pēc 4 gadiem bija 92,3 % ar pertuzumabu ārstēto pacientu grupā, salīdzinot ar 90,6 % ar placebo ārstēto pacientu grupā. Aprēķinu brīdī novērošanas laika mediāna bija 45,4 mēneši.

#### Apakšgrupu analīzes rezultāti

Primārās analīzes brīdī pertuzumaba lietošanas ieguvumi bija ievērojamāki pacientiem ar augstu recidīva risku apakšgrupās, konkrēti pacientiem ar limfmezglu pozitīvu un hormonu receptoru negatīvu slimību (skatīt 6. tabulu).

#### 6. tabula. Efektivitātes rezultāti apakšgrupās pēc limfmezglu statusa un hormonu receptoru statusu<sup>1</sup>

Populācija	IDFS notikumu skaits/Kopā N (%)		Ne-stratificēta RA (95 % TI)
	Pertuzumabs + trastuzumabs + ķīmijterapija	Placebo + trastuzumabs + ķīmijterapija	
<b>Limfmezglu statuss</b>			
Pozitīvs	139/1503 (9,2 %)	181/1502 (12,1 %)	0,77 (0,62; 0,96)
Negatīvs	32/897 (3,6 %)	29/902 (3,2 %)	1,13 (0,68; 1,86)
<b>Hormonu receptoru statuss</b>			
Negatīvs	71/864 (8,2 %)	91/858 (10,6 %)	0,76 (0,56; 1,04)
Pozitīvs	100/1536 (6,5 %)	119/1546 (7,7 %)	0,86 (0,66; 1,13)

<sup>1</sup> Iepriekš noteiktu apakšgrupu analīze, bez vairāku salīdzinājumu korekcijām, līdz ar to iegūtie rezultāti uzskatīti, kā aprakstoši.

Aplēstā IDFS apakšgrupā, kurā iekļauti pacienti ar limfmezglu pozitīvu slimību, bija 92,0 %, salīdzinot ar 90,2 % pēc 3 gadiem, un 89,9 %, salīdzinot ar 86,7 % pēc 4 gadiem attiecīgi ar pertuzumabu ārstēto pacientu grupā, salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja ar placebo. Negatīvu limfmezglu apakšgrupā aplēstā IDFS bija 97,5 %, salīdzinot ar 98,4 % pēc 3 gadiem, un 96,2 %, salīdzinot ar 96,7 % pēc 4 gadiem attiecīgi ar pertuzumabu ārstēto pacientu grupā, salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja ar placebo. Hormonu receptoru negatīvo audzēju apakšgrupā aplēstā IDFS bija 92,8 %, salīdzinot ar 91,2 % pēc 3 gadiem, un 91,0 %, salīdzinot ar 88,7 % pēc 4 gadiem, attiecīgi ar pertuzumabu ārstēto pacientu grupā, salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja ar placebo. Hormonu receptoru pozitīvo audzēju apakšgrupā aplēstā IDFS bija 94,8 %, salīdzinot ar 94,4 % pēc 3 gadiem, un 93,0 %, salīdzinot ar 91,6 % pēc 4 gadiem, attiecīgi ar pertuzumabu ārstēto pacientu grupā, salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja ar placebo.

### Pacientu ziņotie iznākumi

Sekundārie mērķa kritēriji ietvēra pacientu ziņotā vispārējā veselības stāvokļa, lomas un fiziskās funkcionēšanas, kā arī terapijas simptomu novērtējumu, izmantojot EORTC QLQ-C30 un EORTC QLQ-BR23 anketas. Pacientu ziņoto iznākumu analīzē par klīniski nozīmīgu uzskatīja 10 punktu atšķirību.

Pacientu fiziskā funkcionēšana, vispārējais veselības stāvoklis un caurejas vērtējums klīniski nozīmīgā apmērā ķīmijterapijas laikā mainījās abās terapijas grupās. Tobrīd fiziskās funkcionēšanas vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli, bija -10,7 (95 % TI -11,4; -10,0) pertuzumaba grupā un -10,6 (95 % TI -11,4; -9,9) placebo grupā; vispārējā veselības stāvokļa vidējās izmaiņas bija -11,2 (95 % TI -12,2; -10,2) pertuzumaba grupā un -10,2 (95 % TI -11,1; -9,2) placebo grupā. Caurejas simptomi mainījās par +22,3 (95 % TI 21,0; 23,6) pertuzumaba grupā, salīdzinot ar +9,2 (95 % TI 8,2; 10,2) placebo grupā.

Pēc tam mērķterapijas laikā fiziskās funkcionēšanas un vispārējā veselības stāvokļa vērtējumi abās grupās atjaunojās līdz sākotnējam līmenim. Caurejas simptomi atjaunojās līdz sākotnējam līmenim pēc HER2 terapijas pertuzumaba grupā. Pertuzumaba pievienošana trastuzumabam un ķīmijterapijai neietekmēja pacientu vispārējo funkcionēšanu pētījuma gaitā.

### Imūnogenitāte

Ārstēšanas ar pertuzumabu laikā var veidoties antivielas pret pertuzumabu. Pārlicinoša korelācija starp antivielu veidošanos un klīnisko atbildes reakciju vai *nevēlamām reakcijām* nav novērota.

### Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar pertuzumabu visās pediatrikās populācijās apakšgrupās krūts vēža gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2 Farmakokinētiskās īpašības**

Populācijas farmakokinētikas analīzi veica ar datiem, kas iegūti dažādos (I, II un III fāzes) klīniskos pētījumos ar dažāda veida progresējošiem ļaundabīgiem audzējiem par 481 pacientu, kas bija saņēmusi pertuzumabu kā vienīgo līdzekli vai kombinācijā, pertuzumaba devas robežās no 2 līdz 25 mg/kg, ievadot ik pēc trīs nedēļām 30–60 minūtes ilgās intravenozas infūzijas veidā.

### Uzsūkšanās

Pertuzumabu ievada intravenozas infūzijas veidā.

## Izkliede

Visos klīniskos pētījumos izklijes tilpums centrālā (Vc) un perifērā (Vp) nodalījumā standarta pacientam bija attiecīgi 3,11 litri un 2,46 litri.

## Biotransformācija

Pertuzumaba metabolisms nav tiešā veidā pētīts. Antivielas tiek izvadītas galvenokārt katabolisma ceļā.

## Eliminācija

Pertuzumaba vidējais klīrenss (KL) bija 0,235 litri dienā, un vidējais eliminācijas pusperiods bija 18 dienas.

## Linearitāte/nelinearitāte

Pertuzumaba farmakokinētika ieteicamo devu robežās bija lineāra.

## Gados vecāki pacienti

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, būtiskas pertuzumaba farmakokinētikas atšķirības par 65 gadiem jaunākiem (n=306) un  $\geq 65$  gadus veciem pacientiem (n=175) nenovēroja.

## Nieru darbības traucējumi

Pētījums, lai īpaši pētītu nieru darbības traucējumu ietekmi, ar pertuzumabu nav veikts. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, pertuzumaba iedarbība pacientiem ar viegliem (kreatinīna klīrenss [KLkr] 60–90 ml/min, N=200) un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (KLkr 30–60 ml/min, N=71) bija līdzīgs kā pacientiem ar normālu nieru darbību (KLkr lielāks par 90 ml/min, N=200). KLkr diapazonā no 27 līdz 244 ml/min nenovēroja saistību starp KLkr un pertuzumaba iedarbību.

## Citas īpašas pacientu grupas

Populācijas farmakokinētikas analīze neliecināja par farmakokinētikas atšķirībām atkarībā no vecuma, dzimuma un etniskās piederības (japāņi salīdzinājumā ar citu etnisko grupu pārstāvjiem). Sākotnējais albumīna līmenis un beztauku ķermeņa masa bija nozīmīgākās kovariantes, kas ietekmēja klīrensu. Klīrenss samazinājās pacientiem ar augstāku sākotnējo albumīna koncentrāciju un palielinājās pacientiem ar lielāku beztauku ķermeņa masu. Taču jutīguma analīzes, ko veica ar ieteicamo pertuzumaba devu un lietošanas shēmu, liecināja, ka pie galējām šo divu kovariantu vērtībām nozīmīgu ietekmi uz spēju sasniegt mērķa līdzsvara koncentrāciju, kas noteikta preklīniskos audzēju ksenotransplantāta modeļos, nekonstatē. Tādēļ, ņemot vērā šīs kovariantes, pertuzumaba deva nav jāpielāgo.

Pētījumos NEOSPHERE un APHINITY iegūtie pertuzumaba FK rezultāti atbilst iepriekš prognozētajiem rezultātiem no populācijas FK modeļa. Pertuzumaba FK pacientiem ar agrīnu krūts vēzi neatšķīrās no pacientiem ar metastātisku krūts vēzi.

### **5.3 Preklīniskie dati par drošumu**

Specifiski fertilitātes pētījumi dzīvniekiem pertuzumaba efekta novērtēšanai nav veikti. No atkārtotu devu toksicitātes pētījumiem, ko veica ar makaka sugas mērķaķiem, nevar izdarīt viennozīmīgus secinājumus par nelabvēlīgu ietekmi uz vīriešu kārtas indivīdu reproduktīviem orgāniem.

Reproduktīvās toksikoloģijas pētījumus veica ar grūsnēm makaka sugas mērķaķiem (no 19. līdz 50. gestācijas dienai (GD)), lietojot sākotnējo devu 30–150 mg/kg un pēc tam reizi divās nedēļās 10–

100 mg/kg lielas devas. Šāds devu līmenis izraisīja klīniski nozīmīgu iedarbību, kas 2,5–20 reizes pārsniedza cilvēkam ieteicamo devu, pamatojoties uz  $C_{max}$ . Intravenoza pertuzumaba ievadīšana laika posmā no 19. līdz 50. GD (organoģenēzes laikā) bija embriotoksiska, laika periodā no 25. līdz 70. GD no devas atkarīgā veidā palielinot embrija/augļa bojāejas gadījumu biežumu. Embrija/augļa bojāejas sastopamība bija 33, 50 un 85 % grūsnām mērķaķu mātītēm, kuras reizi divās nedēļās ārstēja ar attiecīgi 10, 30 un 100 mg/kg lielām pertuzumaba devām (kas 2,5–20 reizes pārsniedz cilvēkam ieteicamo devu, pamatojoties uz  $C_{max}$ ). Veicot ķeizargriezīnu 100. GD, visās pertuzumaba devu grupās konstatēja oligohidramniju, samazinātu relatīvo plaušu un nieru masu un mikroskopiskus nieru hipoplāzijas pierādījumus, kas atbilst aizkavētai nieru attīstībai. Turklāt atbilstoši augļa augšanas traucējumiem oligohidramnija dēļ konstatēja arī plaušu hipoplāziju (vienam no sešiem dzīvniekiem, kas saņēma 30 mg/kg devu, un vienam no diviem dzīvniekiem, kas saņēma 100 mg/kg devu), kambaru starpsienas defektus (vienam no sešiem dzīvniekiem, kas saņēma 30 mg/kg devu), plānu kambaru sienu vienam no diviem dzīvniekiem, kas saņēma 100 mg/kg devu) un nelielus skeleta defektus (ārējus - trim no sešiem dzīvniekiem, kas saņēma 30 mg/kg devu). Par pertuzumaba ietekmi uz pēcnācējiem ziņots visās ārstētajās grupās pie līmeņa, kas 100. GD bija 29–40 % no līmeņa mātītes serumā.

Makaka sugas mērķaķiem pertuzumaba i.v. ievadīšana reizi nedēļā līdz 150 mg/kg lielā devā kopumā bija ļoti panesama. Lietojot 15 mg/kg un lielākas devas, novēroja periodisku vieglu ar terapiju saistītu caureju. Mērķaķu apakšgrupā ilgstoša lietošana (7 – 26 reizi nedēļā ievadāmās devas) izraisīja smagas sekretoras caurejas epizodes. Caureju ārstēja (izņemot eitanāzijas gadījumu vienam dzīvniekam, deva 50 mg/kg) ar atbalstošu aprūpi, kas ietvēra intravenozu šķidrums aizstājterapiju.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1 Palīgvielu saraksts

L-histidīns  
L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts  
Sorbīts (E420)  
Polisorbāts 20 (E432)  
Ūdens injekcijām

### 6.2 Nesaderība

Glikozes (5 %) šķīdumu nedrīkst izmantot pertuzumaba atšķaidīšanai, jo tas šādā šķīdumā ir ķīmiski un fizikāli nestabils.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

### 6.3 Uzglabāšanas laiks

#### Neatvērts flakons

3 gadi.

#### Atšķaidīts šķīdums

Pēc atšķaidīšanas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 48 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā, kam seko 24 stundas 30 °C temperatūrā, sargājot no gaismas. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

### 6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

## **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

Flakons (I klases borsilikāta stikls) ar (hlorbutila gumijas) aizbāzni, satur 14 ml šķīduma.

Iepakojumā ir 1 flakons.

## **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Pertuzumabs nesatur antibakteriālus konservantus. Tādēļ jāievēro piesardzība, lai nodrošinātu infūzijai sagatavotā šķīduma sterilitāti, un šķīdums jā sagatavo veselības aprūpes speciālistam.

Pertuzumabs ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Flakonu nedrīkst kratīt. 14 ml pertuzumaba koncentrāta jāpaņem no flakona, izmantojot sterilu adatu un šļirci, un jāatšķaida 250 ml PVH vai PVH nesaturošā poliolefīna infūziju maisā, kurā ir 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdums infūzijām. Pēc atšķaidīšanas vienā ml šķīduma vajadzētu būt apmēram 3,02 mg pertuzumaba (840 mg/278 ml) sākumdevai, kurai nepieciešami divi flakoni, un apmēram 1,59 mg pertuzumaba (420 mg/264 ml) balstdevai, kurai nepieciešams viens flakons. Maiss ir maigi jāapgriež otrādi, lai samaisītu šķīdumu un izvairītos no putu veidošanās.

Parenterāli ievadāmas zāles pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamu daļiņu vai krāsas pārmaiņu. Ja ir redzamas daļiņas vai krāsas pārmaiņas, šķīdumu nedrīkst lietot. Kad infūzijas šķīdums ir pagatavots, tas jāievada nekavējoties (skatīt 6.3. apakšpunktu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Pertuzumabs sader ar polivinilhlorīda (PVH) vai PVH nesaturošiem poliolefīna, t.sk. arī polietilēna maisiem.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Nīderlande

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/25/2008/001

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums: 2026. gada 23. aprīlis

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Nīderlande

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA  
KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Poherdy 420 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
*pertuzumab*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrā 14 ml flakonā ir 420 mg pertuzumaba koncentrācijā 30 mg/ml.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

L-histidīns  
L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts  
Sorbīts  
Polisorbāts 20  
Ūdens injekcijām

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
420 mg/14 ml  
1 x 14 ml

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai ievadīšanai pēc atšķaidīšanas.  
Nesakratīt.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN  
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Pacientiem ar iedzimtu fruktozes nepanesību (HFI) šīs zāles nedrīkst dot sorbīta satura dēļ. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.  
Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Nīderlande

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/25/2008/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Poherdy 420 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
*pertuzumab*  
i.v.

**2. LIETOŠANAS METODE**

Intravenozai ievadīšanai pēc atšķaidīšanas.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

420 mg/14 ml

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Poherdy 420 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

#### *Pertuzumab*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4.punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Poherdy un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Poherdy lietošanas
3. Kā lietot Poherdy
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Poherdy
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Poherdy un kādam nolūkam to lieto**

Poherdy satur aktīvo vielu pertuzumabu, un to lieto, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar krūts vēzi, ja:

- konstatēts, ka krūts vēža forma ir „HER2 pozitīva” - ārsts Jums to pārbaudīs;
- vēzis ir izplatījies uz citām ķermeņa daļām, piemēram, plaušām vai aknām (metastazējis) un agrāk nav ārstēts ar pretvēža (ķīmijterapijas) zālēm vai citām zālēm, kas izstrādātas, lai saistītos ar HER-2 receptoriem, vai krūts vēzis ir atjaunojies pēc tam, kad tas jau ārstēts;
- vēzis nav izplatījies uz citām organisma daļām un pirms operācijas ir paredzēta ārstēšana (ārstēšanu pirms operācijas sauc par neoadjuvantu terapiju);
- vēzis nav izplatījies uz citām organisma daļām un pēc operācijas ir paredzēta ārstēšana (ārstēšanu pēc operācijas sauc par adjuvantu terapiju).

Vienlaicīgi ar Poherdy Jūs saņemsiet arī trastuzumabu un zāles, ko dēvē par ķīmijterapiju. Informācija par šīm zālēm ir sniegta atsevišķās lietošanas instrukcijās. Palūdziet ārstam vai medmāsai informāciju par šīm citām zālēm.

#### **Kā Poherdy darbojas**

Poherdy ir zāles, ko dēvē par „monoklonālām antivielām” un kas pašas piestiprinās pie specifiskiem mērķiem Jūsu organismā un uz vēža šūnām.

Poherdy atpazīst mērķi, ko dēvē par „cilvēka epidermas augšanas faktoru 2” (HER2) un piesaistās tam. HER2 lielā daudzumā atrodams uz dažu vēža šūnu virsmas, kur tas stimulē to augšanu. Kad Poherdy piesaistās HER2 vēža šūnām, tas var palēnināt vai apturēt vēža šūnu augšanu vai nonāvēt tās.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Poherdy lietošanas**

**Jums nedrīkst ievadīt Poherdy šādos gadījumos**

- Ja Jums ir alerģija pret pertuzumabu vai kādu citu (6 punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

- Ja Jums ir iedzimta fruktozes nepanesība (HFI), diezgan reta ģenētiska slimība, kuras gadījumā netiek ražots enzīms fruktozes šķelšanai.

Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu pirms Pohardy lietošanas.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Ārstēšana ar Pohardy var ietekmēt sirdi. Konsultējieties ar ārstu vai medmāsu pirms Pohardy lietošanas:

- ja Jums kādreiz ir bijuši sirdsdarbības traucējumi (piemēram, sirds mazspēja, ārstēti nopietni sirdsdarbības ritma traucējumi, nekontrolēti paaugstināts asinsspiediens, nesen bijusi sirdslēkme), Jūsu sirdsdarbību pārbaudīs pirms ārstēšanas ar pertuzumabu un tās laikā un ārsts veiks pārbaudes, lai novērtētu, vai Jūsu sirds darbojas pilnvērtīgi;
- ja Jums kādreiz iepriekšējas trastuzumaba terapijas laikā ir bijuši sirdsdarbības traucējumi;
- ja Jums kādreiz ir bijusi ķīmijterapija ar antraciklīnu grupas zālēm, piemēram, doksorubicīnu vai epirubicīnu - šīs zāles var bojāt sirds muskuli un palielināt sirdsdarbības traucējumu risku, lietojot pertuzumabu.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai Jūs neesat par to pārliecināts), konsultējieties ar ārstu vai medmāsu pirms pertuzumaba lietošanas. Sīkāku informāciju par sirdsdarbības traucējumu pazīmēm, kam jāpievērš uzmanība, skatiet 4. punktā “Nopietnas blakusparādības”.

### Infūzijas izraisītas reakcijas

Var rasties infūzijas izraisītas reakcijas, alerģiskas reakcijas vai anafilaktiskas reakcijas (smagākas alerģiskās reakcijas). Ārsts vai medmāsa pārbaudīs, vai Jums nav radušās blakusparādības infūzijas laikā vai 30–60 minūtes pēc tās. Ja Jums rodas kāda būtiska reakcija, ārsts var pārtraukt ārstēšanu ar pertuzumabu. Ļoti retos gadījumos anafilaktisku reakciju dēļ pertuzumaba infūzijas laikā pacientiem iestājusies nāve. Sīkāku informāciju par infūzijas izraisītām reakcijām, kam jāpievērš uzmanība infūzijas laikā un pēc tās, skatiet 4. punktā “Nopietnas blakusparādības”.

### Febrila neitropēnija (mazs leikocītu skaits apvienojumā ar drudzi)

Lietojot pertuzumabu kopā ar citām pretvēža zālēm (trastuzumabu un ķīmijterapiju), var samazināties leikocītu skaits un rasties drudzis (paaugstināta ķermeņa temperatūra). Lielāka šīs blakusparādības rašanās iespēja Jums ir tad, ja Jums ir kuņģa un zarnu trakta iekaisums (piemēram, sāpīgas čūliņas mutes dobumā vai caureja).

### Caureja

Ārstēšana ar pertuzumabu var izraisīt smagu caureju. Pacientiem, kuri ir vecāki par 65 gadiem, caurejas risks ir lielāks, nekā pacientiem līdz 65 gadiem. Caureja ir stāvoklis, kad Jūsu organismā veidojas vairāk ūdeņainu izkārnījumu nekā parasti. Ja Jums rodas smaga caureja, kamēr saņemat pretvēža zāles, ārsts var sākt pretcaurejas terapiju un var pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar pertuzumabu, līdz caureja tiek novērsta.

### **Lietošana bērniem un pusaudžiem**

Pertuzumabu nedrīkst lietot pacientiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav informācijas par to, kā šīs zāles darbojas šajā vecuma grupā.

### **Lietošana gados vecākiem cilvēkiem**

Pacientiem vecumā no 65 gadiem, kuri tiek ārstēti ar pertuzumabu, ir lielāka blakusparādību rašanās iespēja, piemēram, samazināta ēstgriba, samazināts sarkano asins šūnu skaits, samazināta ķermeņa

masa, nogurums, garšas zudums vai izmaiņas, vājums, nejutīgums, tirpšana vai durstoša sajūta it īpaši pēdās un kājās, un caureja, salīdzinot ar pacientiem vecumā līdz 65 gadiem.

### **Citas zāles un Poherdy**

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Pirms ārstēšanas sākšanas Jums jāpastāsta ārstam vai medmāsai, ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību. Viņi sniegs Jums informāciju par ieguvumiem un risku, ko Jums un Jūsu bērnam rada pertuzumaba lietošana grūtniecības laikā.

- Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir iestājusies grūtniecība ārstēšanas laikā ar pertuzumabu vai sešu mēnešu laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas.
- Jautājiet ārstam, vai Jūs drīkstat barot bērnu ar krūti ārstēšanas laikā ar pertuzumabu vai pēc tās.

Pertuzumabs var nodarīt kaitējumu nedzimušam bērnam. Jums jālieto efektīva kontracepcija ārstēšanas laikā ar pertuzumabu un sešus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Konsultējieties ar ārstu par Jums piemērotāko kontracepciju.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Pertuzumabs maz ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Jums tomēr rodas reiboņi, kādas infūzijas izraisītas reakcijas, alerģiskas reakcijas vai anafilaktiskas reakcijas, pagaidiet, līdz tās izzūd, un tikai tad vadiet transportlīdzekli vai apkalpoiet mehānismus.

### **Poherdy satur nātriju**

Poherdy satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā., būtībā, tās ir “nātriju nesaturējošas”. Tomēr pirms Poherdy ievadīšanas to atšķaida ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) infūzijas šķīdumu. Ja ievērojat diētu ar zemu sāls saturu, konsultējieties ar savu ārstu.

### **Poherdy satur sorbītu**

Sorbīts ir fruktozes avots. Ja Jums ir reta ģenētiska slimība - iedzimta fruktozes nepanesība, Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles. Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību organismā nevar sadalīt fruktozi, kas ir šo zāļu sastāvā, un tas var izraisīt nopietnas blakusparādības.

### **Poherdy satur polisorbātu**

Šīs zāles satur 0,2 mg polisorbāta 20 katrā ml, kas atbilst 2,8 mg katrā flakonā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

## **3. Kā lietot Poherdy**

### **Šo zāļu ievadīšana**

Poherdy Jums ievadīs ārsts vai medmāsa slimnīcā vai klīnikā.

- Tās ievada pilienu veidā vēnā (intravenozas infūzijas veidā) vienu reizi trijās nedēļās.
- Lietoto zāļu daudzums un infūzijas ilgums pirmajai un turpmākajām devām ir atšķirīgs.
- Jums ievadīto infūziju skaits ir atkarīgs no Jūsu atbildes reakcijas uz ārstēšanu un no tā, vai saņemsiet ārstēšanu pirms vai pēc operācijas (neoadjuvanta vai adjuvanta terapija) vai arī lai ārstētu slimību, kura ir izplatījusies.

- Pertuzumabu ievada kopā ar citiem vēža ārstēšanas līdzekļiem (trastuzumabu un ķīmijterapiju).

### **Pirmā infūzija:**

- Jums ievadīs 840 mg pertuzumabu 60 minūšu laikā. Ārsts vai medmāsa pārbaudīs, vai Jums infūzijas laikā un 60 minūtes pēc tam nerodas kādas blakusparādības;
- Jums ievadīs arī trastuzumabu un ķīmijterapiju.

**Visām turpmākām infūzijām, ja pirmās infūzijas panesamība bija laba:**

- Jums ievadīs 420 mg pertuzumabu 30–60 minūšu laikā. Ārsts vai medmāsa pārbaudīs, vai Jums infūzijas laikā un 30–60 minūtes pēc tam nerodas kādas blakusparādības;
- Jums ievadīs arī trastuzumabu un ķīmijterapiju.

Sīkāku informāciju par trastuzumaba un ķīmijterapijas (kas arī var izraisīt blakusparādības) dozēšanu, lūdzu, skatiet šo zāļu lietošanas instrukcijās. Ja Jums rodas jautājumi par šīm zālēm, lūdzu, vaicājiet ārstam vai medmātai.

### **Ja esat aizmirsis injicēt Poherdy**

Ja Jūs aizmirstat ierasties uz apmeklējumu, lai saņemtu **Poherdy**, vai izlaižat to, vienojieties par citu apmeklējumu pēc iespējas drīzāk. Ja kopš Jūsu pēdējā apmeklējuma ir pagājušas sešas vai vairāk nedēļas, Jums ievadīs lielāku **Poherdy** devu 840 mg.

### **Ja pārtraucat lietot Poherdy**

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, vispirms nekonsultējoties ar ārstu. Svarīgi, lai Jūs saņemtu visas ieteiktās infūzijas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmātai.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

### **Nopietnas blakusparādības**

**Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmātai, ja pamanāt kādu no šīm blakusparādībām:**

- ļoti smaga vai nepārejoša caureja (vairāk nekā 7 vēdera izejas dienā);
- balto asins šūnu skaita samazināšanās vai zems līmenis (redzams asins analīzēs), ar drudzi vai bez tā, kas var palielināt infekcijas risku;
- infūzijas izraisītas reakcijas ar viegliem vai smagākiem simptomiem un var ietvert sliktu dūšu (nelabumu), drudzi, drebuļus, noguruma sajūtu, galvassāpes, ēstgribas trūkumu, sāpes locītavās un muskuļos un karstuma viļņus;
- alerģiskas un anafilaktiskas reakcijas (smagākas alerģiskās reakcijas) ar tādiem simptomiem kā, piemēram, sejas un rīkles pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu. Ļoti retos gadījumos anafilaktisku reakciju dēļ pertuzumaba infūzijas laikā pacientiem iestājusies nāve;
- sirdsdarbības traucējumi (sirds mazspēja) ar tādiem simptomiem kā, piemēram, klepus, elpas trūkums un kāju vai roku pietūkums (šķidruma aizture);
- audzēja sabrukšanas sindroms (stāvoklis, ko var izraisīt strauja vēža šūnu bojāeja, radot izmaiņas asins minerālvielu un metabolītu līmenī, šos rādītājus nosaka asins analīzē). Simptomi, var ietvert nieru darbības traucējumus (vājums, elpas trūkums, nogurums un apjukums), sirdsdarbības traucējumus (sirds vibrēšana ar paātrinātu vai palēninātu sirdsdarbību), krampjus, vemšanu vai caureju, un mutes, roku vai kāju tirpšanu.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja pamanāt kādu no iepriekš minētajām blakusparādībām.

### **Citas iespējamās blakusparādības**

#### **Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):**

- caureja;
- matu zudums;
- slikta dūša vai vemšana;
- noguruma sajūta;
- izsitumi;
- gremošanas trakta iekaisums (piemēram, sāpīgas čūliņas mutē);
- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās – redzama asins analīzēs;
- sāpes locītavās vai muskuļos, muskuļu vājums;
- aizcietējums;
- samazināta ēstgriba;
- garšas sajūtas zudums vai izmaiņas;
- drudzis;
- potīšu vai citu ķermeņa daļu tūska, jo organismā uzkrājas pārāk daudz ūdens;
- nespēja iemigt;
- karstuma viļņi;
- vājuma, nejutīguma, tirpšanas un durstīšanas sajūtas galvenokārt pēdās un kājās;
- deguna asiņošana;
- klepus;
- grēmas;
- sausa, niezoša vai ar pinnēm līdzīgiem izsitumiem klāta āda;
- nagu problēmas;
- rīkles iekaisums, apsārtis, iekaisis vai tekošs deguns, gripai līdzīgi simptomi un drudzis;
- pastiprināta asaru veidošanās;
- drudzis, kas ir saistīts ar bīstami mazu viena veida balto asins šūnu (neitrofilo leukocītu) skaitu;
- sāpes ķermenī, rokās, kājās un vēderā;
- elpas trūkums;
- reibonis.

#### **Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):**

- nejutīgums, kņudēšana vai durstīšanās sajūta kājās vai rokās; stipras durstīgas, pulsējošas, saldējošas vai dedzinošas sāpes; sāpju sajūta, ko izraisa kautkas, kas parasti nav sāpīgs, piemēram, maigs pieskāriens; mazināta spēja sajūst karstuma un aukstuma maiņas; līdzsvara vai koordinācijas zudums;
- naga gultnes iekaisums naga un ādas savienošanās vietā;
- ausu, deguna vai rīkles iekaisums;
- sirds kreisā kambara funkcionāli traucējumi ar simptomiem vai bez tiem.

#### **Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):**

- simptomi krūšu kurvī, piemēram, sauss klepus vai elpas trūkums (var liecināt par intersticiālu plaušu slimību – šīs slimības gadījumā ir bojāti ap plaušu gaisa maisiņiem esošie audi);
- šķidruma uzkrāšanās ap plaušām, kas apgrūtina elpošanu.

Ja Jums kāds no iepriekš minētajiem simptomiem rodas pēc ārstēšanas ar pertuzumabu pārtraukšanas, Jums nekavējoties jākonsultējas ar ārstu un jāpastāsta viņam, ka Jūs iepriekš saņēmāt ārstēšanu ar pertuzumabu.

Dažas no šīm iespējamām blakusparādībām var būt izraisījis Jūsu krūts vēzis. Ja Jums pertuzumabu ievada vienlaikus ar trastuzumabu un ķīmijterapiju, dažas blakusparādības var izraisīt arī šīs citas zāles.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu

### **5. Kā uzglabāt Poherdy**

Poherdy uzglabās veselības aprūpes speciālisti slimnīcā vai klīnikā. Uzglabāšanas nosacījumi:

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējās kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).
- Nesasaldēt.
- Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt šķidrumā kādas daļiņas vai ja ir mainījusies tā krāsa (lūdzu, skatiet 6. punktu).
- Zāles nedrīkst izmest kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

### **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

#### **Ko Poherdy satur**

- Aktīvā viela ir pertuzumabs. Vienā flakonā kopumā ir 420 mg pertuzumaba koncentrācijā 30 mg/ml.
- Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, sorbīts (E420, skatīt 2. punktu “Poherdy satur sorbītu”), polisorbāts 20 (E432, skatīt 2. punktu “Poherdy satur polisorbātu”) un ūdens injekcijām.

#### **Poherdy ārējais izskats un iepakojums**

Poherdy ir koncentrāts infūziju šķidruma pagatavošanai. Tas ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķidrums. To piegādā stikla flakonā, kurā ir 14 ml koncentrāta.

Katrā iepakojumā ir viens flakons.

#### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Nīderlande

#### **Ražotājs**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

Organon Belgium  
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)  
[dpoc.belnelux@organon.com](mailto:dpoc.belnelux@organon.com)

**България**

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

**Česká republika**

Organon Czech Republic s.r.o.  
Tel.: +420 277 051 010  
[dpoc.czech@organon.com](mailto:dpoc.czech@organon.com)

**Danmark**

Organon Denmark ApS  
Tlf: +45 4484 6800  
[dpoc.dk.is@organon.com](mailto:dpoc.dk.is@organon.com)

**Deutschland**

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

**Eesti**

Organon Pharma B.V. Estonian RO  
Tel: +372 66 61 300  
[dpoc.estonia@organon.com](mailto:dpoc.estonia@organon.com)

**Ελλάδα**

N.V. Organon  
Τηλ: +30-216 6008607

**España**

Organon Salud, S.L.  
Tel: +34 91 591 12 79  
[organon\\_info@organon.com](mailto: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](mailto:dpoc.croatia@organon.com)

**Ireland**

Organon Pharma (Ireland) Limited

**Lietuva**

Organon Pharma B.V. Lithuania atstovybė  
Tel.: +370 52041693  
[dpoc.lithuania@organon.com](mailto:dpoc.lithuania@organon.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

Organon Belgium  
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)  
[dpoc.belnelux@organon.com](mailto:dpoc.belnelux@organon.com)

**Magyarország**

Organon Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 766 1963  
[dpoc.hungary@organon.com](mailto:dpoc.hungary@organon.com)

**Malta**

Organon Pharma B.V., Cyprus branch  
Tel: +356 2277 8116  
[dpoc.cyprus@organon.com](mailto:dpoc.cyprus@organon.com)

**Nederland**

N.V. Organon  
Tel.: 00800 66550123 (+32 2 2418100)  
[dpoc.belnelux@organon.com](mailto:dpoc.belnelux@organon.com)

**Norge**

Organon Norway AS  
Tlf: +47 24 14 56 60  
[dpoc.norway@organon.com](mailto:dpoc.norway@organon.com)

**Österreich**

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

**Polska**

Organon Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 306 57 64  
[dpoc.poland@organon.com](mailto:dpoc.poland@organon.com)

**Portugal**

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: +351 218705500  
[geral\\_pt@organon.com](mailto:geral_pt@organon.com)

**România**

Organon Biosciences S.R.L.  
Tel: +40 21 527 29 90  
[dpoc.romania@organon.com](mailto:dpoc.romania@organon.com)

**Slovenija**

Tel: +353 15828260  
medinfo.ROI@organon.com

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

### **Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000

### **Slovenská republika**

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

### **Italia**

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

### **Suomi/Finland**

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

### **Κύπρος**

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

### **Sverige**

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

### **Latvija**

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

### **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<https://www.ema.europa.eu>.